



Linee guida NEOPLASIE DELLA MAMMELLA

Edizione 2021
Aggiornata a 11.11.2021

In collaborazione con



Associazione Italiana
Radioterapia e Oncologia clinica



A.N.I.S.C.
Associazione Nazionale Italiani Senologi Chirurghi



SIAPEC - IAP

Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana
della International Academy of Pathology



SICO
SOCIETÀ ITALIANA
DI CHIRURGIA
ONCOLOGICA
ESSO AFFILIATED



SIMG SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE



Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 13 luglio 2020

Aggiornamento 17 novembre 2021

Aggiornamento 16 ottobre 2023

Lista delle raccomandazioni inerenti alla malattia avanzata eliminate e/o sostituite nelle nuove Linee guida “CARCINOMA MAMMARIO AVANZATO”, Edizione 2023, e pertanto non più utilizzabili:

- **Paragrafo 10.4.1 Anticorpi monoclonali, Quesito clinico n. 29**

Raccomandazione pag, 270: *“Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo in prima linea metastatica e la cui ricaduta è avvenuta durante o entro sei mesi da un trattamento adiuvante con trastuzumab, oppure in seconda o ulteriore linea metastatica dopo fallimento di un trattamento anti HER2, T-DMI dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta”.*

Tale raccomandazione è stata sostituita con la seguente: *“In pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo, metastatico o non resecabile in progressione dopo trattamento con trastuzumab e un taxano nel setting avanzato o ricaduti entro 6 mesi dal termine del trattamento (neo)adiuvante contenente trastuzumab e un taxano, un trattamento con trastuzumab deruxtecan è raccomandabile rispetto a un trattamento con trastuzumab emtansine”.*

- **Paragrafo 10.4.3 Farmaci biologici nel trattamento della malattia metastatica HER2- negativa, Quesito GRADE n. 30**

Raccomandazione pag, 270: *“Un trattamento con PARP-I vs una chemioterapia standard può essere preso in considerazione come prima opzione per pazienti portatrici di VP gBRCA con carcinoma mammario metastatico TN, che abbiano ricevuto precedente chemioterapia con A/T e non già resistenti al platino”.*

Tale raccomandazione è stata rimossa in quanto non tiene conto dell’attuale indicazione a impiegare in maniera prioritaria nella prima linea di trattamento un regime di combinazione chemio-immunoterapico in pazienti con variante patogenica germinale di BRCA1/2 e simultanea positività per PD-L1. Quanto sopra è esplicitato nelle nuove “Linee guida CARCINOMA MAMMARIO AVANZATO” nel paragrafo 5.3.1.

Coordinatore	Stefania Gori Oncologo Medico	AIOM	Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria— Negrar di Valpolicella (VR)
Segretario	Federica Miglietta Oncologo Medico	AIOM	Oncologia Medica 2- IRCCS Istituto Oncologico Veneto-Padova, DiSCOG Università degli Studi di Padova
Membri del panel di esperti	Laura Biganzoli Oncologo Medico	AIOM	Oncologia Medica -Azienda USL Toscana Centro - Prato
	Massimo Calabrese Senologo	SIRM	Senologia Diagnostica, IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino - Genova
	Laura Cortesi Oncologo Medico	AIOM	Oncologia, Ematologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio – A.O.U. Policlinico di Modena – Modena
	Benedetta Conte Oncologo Medico	AIOM	Oncologia Medica - IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino
	Carmen Criscitiello Oncologo Medico	AIOM	Sviluppo di Nuovi Farmaci per Terapie Innovative – IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano
	Lucia Del Mastro Oncologo Medico	AIOM	Oncologia Medica - IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino - DIMI - Università degli studi di Genova
	Maria Vittoria Dieci Oncologo Medico	AIOM	Oncologia Medica 2- IRCCS Istituto Oncologico Veneto- Padova, DiSCOG Università degli Studi di Padova
	Secondo Folli Senologo	SICO	Senologia - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, 20133 Milan, Italy
	Lucio Fortunato Senologo	ANISC	Centro di Senologia - Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma
	Pierfrancesco Franco Oncologo Medico	AIRO	Dipartimento di Oncologia, Università' di Torino
	Filippo Montemurro Oncologo Medico	AIOM	Oncologia - Istituto di Candiolo – FPO, IRCCS, Candiolo (TO)
	Caterina Marchiò Patologo	SIAPEC	Anatomia Patologica, Istituto di Candiolo – FPO-IRCCS, Candiolo (TO) e Dip. di Scienze Mediche, Università di Torino
	Bruno Meduri Radioterapista	AIRO	Radioterapia – Azienda ospedaliera-Universitaria di Modena
Alberto Zambelli Oncologo Medico	AIOM	Oncologia – Ospedale Papa Giovanni XXIII – Bergamo	
Andrea Salvetti MMG	SIMG	Medico di Medicina Generale – ASL 9 Grosseto	
Laura Patrucco	EUPATI	Patient Advocate	

Revisori	Catia Angiolini	AIOM	Oncologia della Mammella - Breast Unit - Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Firenze
	Saverio Cinieri	AIOM	U.O.C. Oncologia – ASL Brindisi
	Pierfranco Conte	AIOM	Oncologia 2 – Istituto Oncologico Veneto IRCCS – Padova
	Massimo Dessena	SICO	U.O.C. Chirurgia Oncologica e Senologica - Ospedale Oncologico Regionale A. Businco - Azienda Ospedaliera “G.Brotzu” di Cagliari – Cagliari
	Alessandra Fabi	AIOM	Centro senologico - Dipartimento Scienze della Salute della donna e del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma
	Antonio Frassoldati	AIOM	U. O. Oncologia Clinica - Azienda Ospedaliero Universitaria S.Anna – Università di Ferrara - Ferrara - Ferrara
	Maria Cristina Leonardi	AIRO	Divisione di Radioterapia-IEO Istituto Europeo Oncologia IRCCS Milano
	Icro Meattini	AIRO	Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze - Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze
	Stefania Montemezzi	SIRM	Breast Unit – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata – Verona
	Fabio Puglisi	AIOM	Dipartimento di Oncologia Medica - Centro di Riferimento Oncologico (CRO) – IRCCS - Aviano (PN) e Università degli Studi di Udine
	Anna Sapino	SIAPEC	Anatomia Patologica, Istituto di Candiolo – FPO-IRCCS, Candiolo (TO) e Dip. di Scienze Mediche, Università di Torino
	Mario Taffurelli	ANISC	IRCCS Policlinico di Sant'Orsola, Università di Bologna
	Corrado Tinterri	ANISC	Senologia– Istituto Clinico Humanitas - Rozzano (MI)
Revisori infermieri	Giovanni Micallo		IRCCS Fondazione "Giovanni Pascale" - Napoli

Gruppo Metodologico	Michela Cinquini	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – valutazione e sintesi delle evidenze
	Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – ricerca bibliografica
	Ivan Moschetti	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – valutazione e sintesi delle evidenze
	Antonino Carmelo Tralongo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – valutazione e sintesi delle evidenze
	Marta Monteforte	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – valutazione e sintesi delle evidenze
	Giovanni Pappagallo	Dipartimento di Oncologia ULSS 13, Merano Venezia – valutazione e sintesi delle evidenze

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione.

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (v. capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità Globale delle evidenze (1)	Raccomandazione (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
ALTA 	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Forte a favore

(1) Qualità globale delle evidenze: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Condizionata a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni: Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Certezza delle Prove
La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Certezza globale delle prove:

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2021, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	Forte a favore
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it.

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
3. Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea Guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

La presente Linea Guida, come membro stabile del panel, ha un rappresentante dei pazienti, che è coinvolto nel processo di produzione a partire dalla formulazione dei quesiti clinici fino alla votazione della forza della raccomandazione. Per i quesiti affrontati con l’intero processo GRADE viene cercata ad hoc la letteratura riguardante i valori e preferenze dei pazienti. Qualora tale letteratura fosse assente, il rappresentante dei pazienti, insieme al resto del panel, esprime la sua opinione.

Le Linee Guida AIOM Neoplasie della Mammella hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: la prevenzione (capitolo 2); l’inquadramento diagnostico (capitolo 3); il trattamento del carcinoma mammario in situ e microinvasivo (capitolo 4) il trattamento del carcinoma mammario infiltrante operabile (capitolo 5) e la terapia sistemica neoadiuvante nel carcinoma mammario operabile o localmente avanzato non operabile (capitolo 6), la gestione del follow up (capitolo 7), il trattamento sia della recidiva locoregionale (capitolo 8) sia della malattia metastatica (capitolo 9), carcinoma mammario nella donna anziana (capitolo 10) o altre situazioni cliniche particolari (capitolo 11), come il carcinoma

mammario bilaterale, maschile o in gravidanza. Verranno infine fornite raccomandazioni in merito al counselling genetico (capitolo 12) e alle cure palliative (capitolo 13). Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con sospetto clinico o con diagnosi di neoplasia mammaria. Per la valutazione di rilevanti condizioni cliniche (es. comorbidità) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto. Infine, si specifica che nei capitoli 4 (4.1.1, 4.1.2), 5 (5.1.1, 5.1.1, 5.1.3, 5.2.2), 6, 9, 10 (10.1.1, 10.1.2, 10.1.3, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7), 11 (11.3, 11.4, 11.5) 12 (12.2, 12.3) e 13 sono presenti affermazioni che non hanno richiesto lo sviluppo di quesito clinico in quanto relative alla pratica clinica comune e pertanto da considerare assodate.

Indice

Figure	11
1 Dati epidemiologici	27
1.1 Incidenza	27
1.2 Mortalità.....	27
1.3 Sopravvivenza.....	27
1.4 Prevalenza	27
2 Fattori di rischio e prevenzione	28
2.1 Fattori di rischio	28
2.2 Screening.....	30
2.3 Chemioprevenzione	34
3 Inquadramento diagnostico	38
3.1 Classificazione istologica.....	38
3.2 Determinazione di HER2 nel carcinoma della mammella: raccomandazioni ASCO/CAP (consultare Allegato n.2)	42
3.3 Classificazione molecolare.....	42
3.3.1 Classificatori prognostici genomici.....	44
3.4 Classificazione secondo il sistema TNM	49
3.5 Fattori prognostici e predittivi.....	54
3.6 Esami richiesti per la stadiazione.....	60
3.7 Raccomandazioni per l'uso della RM mammaria	62
4 Trattamento del carcinoma in situ e microinvasivo (Figura 1)	64
4.1 Carcinoma duttale in situ (DCIS).....	64
4.1.1 Terapia locale	65
4.1.2 Terapia sistemica.....	74
4.2 Carcinoma duttale in situ con microinvasione (T1 mi).....	77
4.3 Neoplasia Lobulare in situ/ Carcinoma lobulare in situ	80
5 Trattamento del carcinoma infiltrante operabile	84
5.1 Trattamenti loco-regionali (Diagramma n. 2)	85
5.1.1 Chirurgia mammaria	85
5.1.2 Chirurgia ascellare omolaterale.....	95
5.1.3 Radioterapia	109
5.2 Trattamenti sistemici adiuvanti	126
5.2.1 Strategia terapeutica sistemica adiuvante.....	126
5.2.2 Ormonoterapia adiuvante	130
5.2.3 Chemioterapia adiuvante.....	153
5.2.4 Terapia adiuvante con agenti anti-HER2	165
6 Ruolo dei bifosfonati e di Denosumab nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario 180	
7 Terapia sistemica neoadiuvante nel carcinoma mammario operabile e nel carcinoma mammario localmente avanzato non operabile.....	193
8 Gestione del follow up.....	217
9 Trattamento della recidiva loco-regionale.....	241
10 Trattamento della malattia metastatica (Stadio IV).....	245
10.1 Strategia terapeutica in accordo al sottogruppo	247
10.1.1 Tumori con recettori ormonali positivi HER2 negativo (Diagramma n12)	247
10.1.2 Tumori HER2 positivi (Diagramma n. 11)	247
10.1.3 Tumori triplo-negativi (Diagramma n. 15)	248
10.2 Tipi di terapia sistemica: endocrinoterapia (Diagramma n. 12, 13, Diagramma n. 14)	248
10.3 Tipi di terapia sistemica: chemioterapia	259
10.4 Tipi di terapia sistemica: terapie biologiche	264
10.4.1 Anticorpi monoclonali	264
10.4.2 Lapatinib	271
10.4.3 Farmaci biologici nel trattamento della malattia metastatica HER2-negativa	276

10.5	Terapia farmacologica delle metastasi ossee	284
10.6	Chirurgia	287
10.7	Radioterapia	289
10.8	Terapia Radiometabolica	290
11	Carcinoma mammario nella donna anziana	290
11.1	Cause di morte competitive rispetto al carcinoma mammario	291
11.2	Valutazione geriatrica multidimensionale.....	291
11.3	Trattamenti loco-regionali.....	292
11.4	Terapia sistemica adiuvante	299
11.5	Terapia sistemica della malattia metastatica	306
12	Situazioni cliniche particolari	313
12.1	Carcinoma mammario bilaterale	313
12.2	Carcinoma mammario maschile.....	313
12.3	Carcinoma mammario in gravidanza	318
12.4	Carcinoma mammario ad istologia rara	323
13	Counseling genetico	329
14	Cure palliative.....	346
15	Bibliografia.....	347
Allegato 1: Lesioni proliferative intraduttali e neoplasia lobulare.....		401
Allegato 2: Determinazione di HER2 nel carcinoma della mammella. Raccomandazioni ASCO/CAP		404
Allegato 3: “La prescrizione dei Test Molecolari Multigenici Prognostici di Tumori (TMMP della Mammella” – Documento prodotto nel 2017 dal Consiglio Superiore di Sanità (Sessione L (2014-2017) Sezione I).....		419
Allegato 4: Classificazione AJCC 2017- Ottava edizione		421
Allegato 5: Modelli di Gail e Tyrer-Cuzick di predizione del rischio di carcinoma mammario.....		427
Allegato 6: Elementi degli studi sui biomarcatori tumorali che costituiscono la determinazione dei livelli di evidenza		429
Allegato 7: scheda registro AIFA di Olaparib.....		430
Allegato 8: scheda Registro AIFA di Talazoparib		438
Allegato 9: modalità di riparto delle risorse per l’accesso ai test genomici multigenici per il carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce.....		445
Allegato 10: scheda registro AIFA TDM1 post-neoadiuvante		446

Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l’approccio GRADE)

Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi

Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

Appendice 4 : Commenti revisori esterni

Appendice 5: Conflitti di Interesse

Figure

Vengono considerati nelle raccomandazioni e nei diagrammi di flusso diagnostico-terapeutici farmaci autorizzati e rimborsati da AIFA. Nel caso di farmaci in fascia C non negoziata (Cnn) ne viene data esplicita informazione.

Figura 1 - CARCINOMA DUTTALE IN SITU (DCIS): trattamento

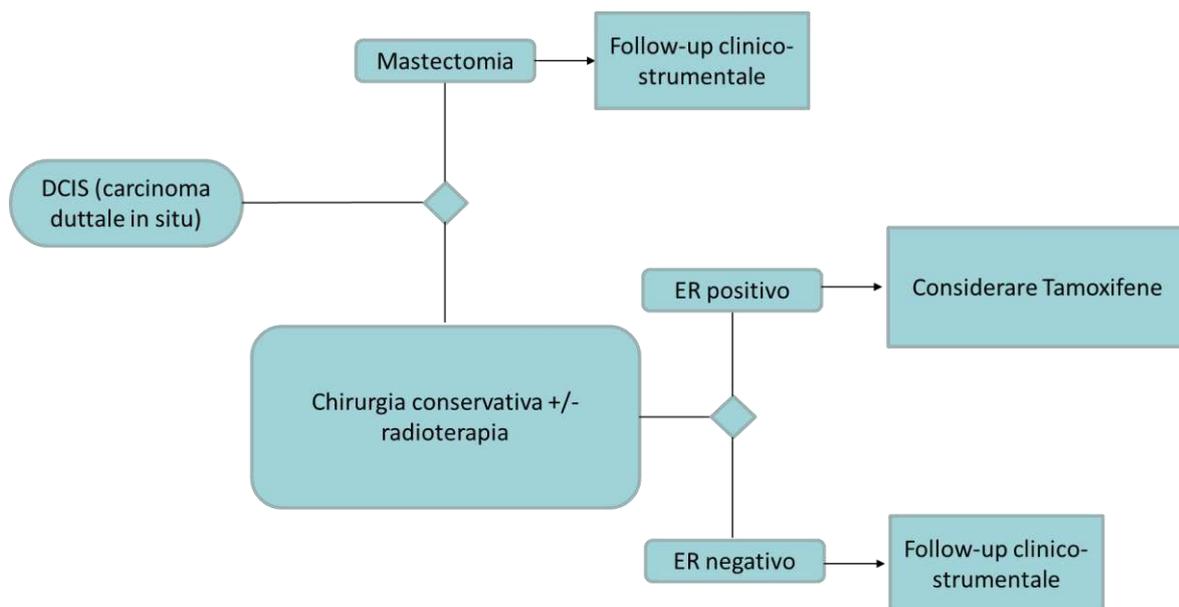
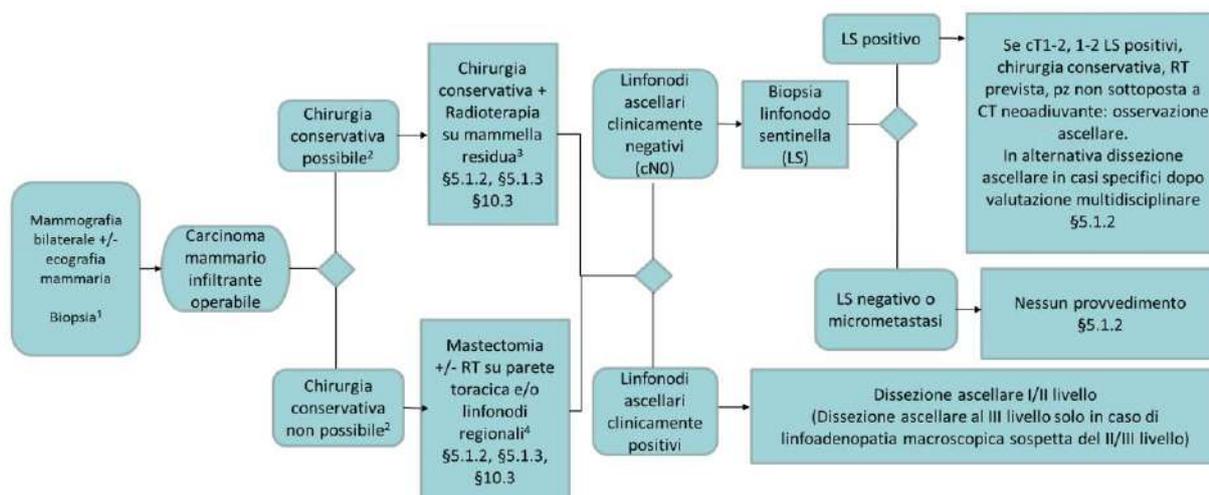


Figura 2 – CARCINOMA MAMMARIO INFILTRANTE OPERABILE: Trattamenti loco-regionali



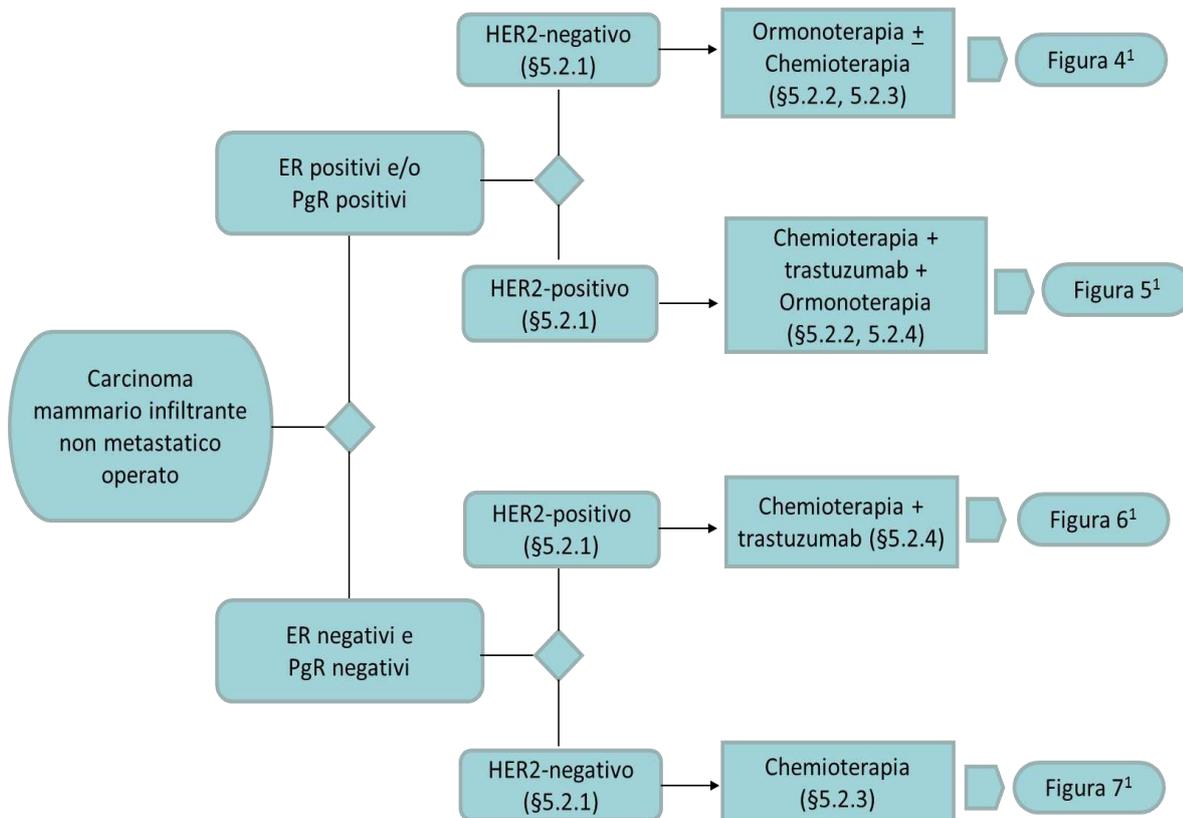
Nota 1 - La biopsia è preferibile all'agoaspirato in quanto consente una definizione istologica e la caratterizzazione molecolare.

Nota 2 - In base a: localizzazione, multifocalità, dimensioni del T, dimensioni mammella, preferenza della paziente, controindicazioni a RT. Se indicazione a terapia neoadiuvante vigiva Figura 9.

Nota 3 - Radioterapia standard 50 Gy/25 frazioni o ipofrazionata 40-42.5 Gy/15-16 frazioni o altro frazionamento isoequivalente; +/- boost 10-16 Gy; +/- RT sui linfonodi regionali (vedi paragrafo 5.1.2, 5.1.3)

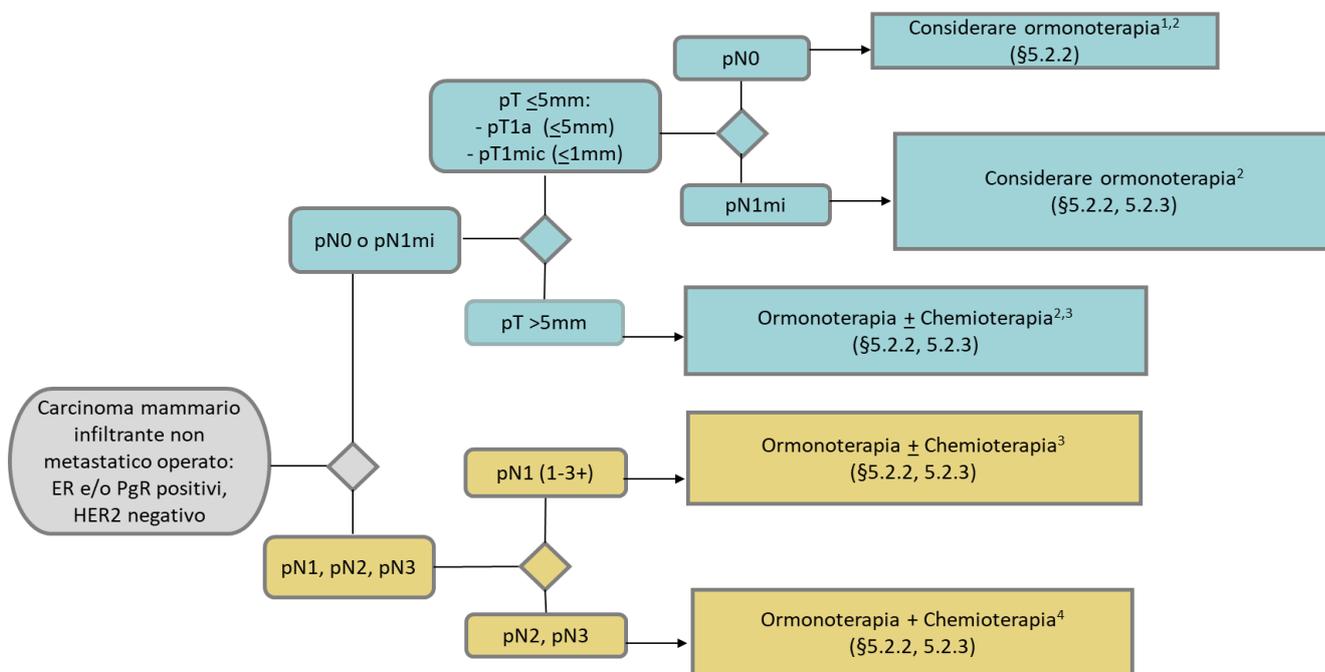
Nota 4 - Radioterapia su parete toracica se: T>5cm o T primitivo con invasione cute e/o muscolo pettorale e/o parete toracica; 4 o più linfonodi ascellari metastatici. Radioterapia su linfonodi regionali se: pT3 o pT4, pT1 o pT2 con almeno 4 linfonodi ascellari positivi, pT1-4 con 1-3 linfonodi positivi (vedi paragrafi 5.1.2 e 5.1.3).

**Figura 3 – CARCINOMA MAMMARIO INFILTRANTE NON METASTATICO OPERATO:
Trattamento in base ai fattori predittivi**



Nota 1 – vedi Figure 5,6,7,8 per indicazioni dettagliate in base allo stadio

Figura 4 – Carcinoma mammario infiltrante NON METASTATICO OPERATO ER e/o PgR positivo, HER2 negativo: Terapia sistemica adiuvante



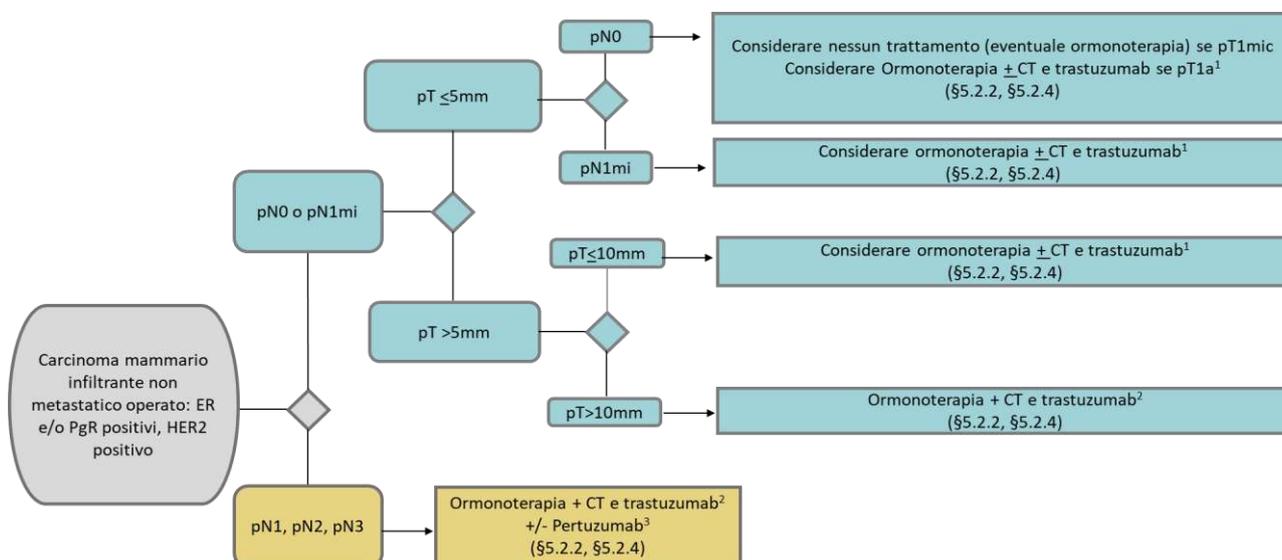
Nota 1 – si può decidere di non somministrare alcun trattamento adiuvante nei tumori pT1mi e pT1a se pN0, in base a fattori quali: parametri biologici (G1/G2, bassi livelli di Ki-67, alti livelli di ER), istologia, età avanzata, presenza di comorbidità (vedi paragrafo 5.2.1)

Nota 2 – Gli istotipi tubulari, mucinosi e papillari, aventi prognosi migliore rispetto ai duttali, possono anche non ricevere alcun trattamento se pN0 e pT ≤ 10 mm (vedi paragrafo 5.2.1).

Nota 3 – I fattori di rischio da considerare per l'aggiunta della chemioterapia all'ormonoterapia comprendono: stadio (pT, pN), parametri biologici (G3, elevati livelli di Ki-67, bassi livelli di ER e/o PgR), istologia (non di tipo speciale – NST- vs lobulare). Si deve tenere conto dell'età e comorbidità della paziente. Se disponibile, la categoria di rischio in base a profili di espressione genica può essere utilizzata come fattore prognostico da integrare nella decisione terapeutica (vedi paragrafo 5.2.1).

Nota 4 – I tumori pN2-pN3 vanno generalmente trattati con chemioterapia in aggiunta all'ormonoterapia indipendentemente dai livelli di G, Ki-67, ER e PgR.

Figura 5 – Carcinoma mammario infiltrante NON METASTATICO OPERATO ER e/o PgR positivo, HER2 POSITIVO: Terapia sistemica adiuvante

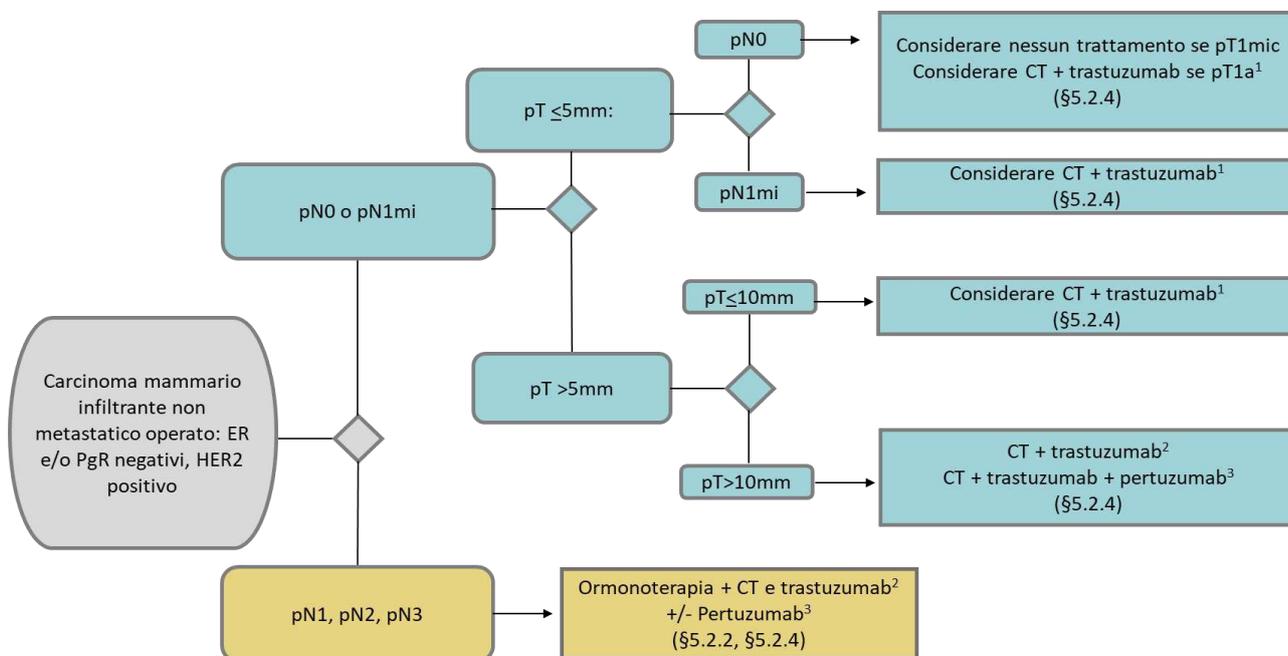


Nota 1 – Nei tumori piccoli (pT1a e pT1b) e pN0/N1mi non esistono ad oggi dati prospettici derivanti da studi randomizzati relativi al beneficio del trastuzumab adiuvante. Si può prendere in considerazione l'aggiunta della chemioterapia e del trastuzumab all'ormonoterapia, sulla base del G, Ki-67, età e comorbidità della paziente. (§5.2.4) Mancano dati prospettici sulla possibilità di combinare il trastuzumab con la sola ormonoterapia adiuvante.

Nota 2 – Nei tumori con dimensioni del T superiore a 1 cm oppure con linfonodi ascellari positivi (non N1mi) è indicata terapia con trastuzumab e chemioterapia in aggiunta all'ormonoterapia adiuvante.

Nota 3 - , a seguito della pubblicazione della determina AIFA nella GU del 22/03/2021, a partire dal 23/03/2021 è possibile utilizzare pertuzumab, in regime di rimborsabilità SSN, per la seguente indicazione terapeutica: "Pertuzumab è indicato in associazione con trastuzumab e chemioterapia nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva" (linfonodi positivi).

Figura 6 – Carcinoma mammario infiltrante NON METASTATICO OPERATO ER e PgR NEGATIVI, HER2 POSITIVO: Terapia sistemica adiuvante

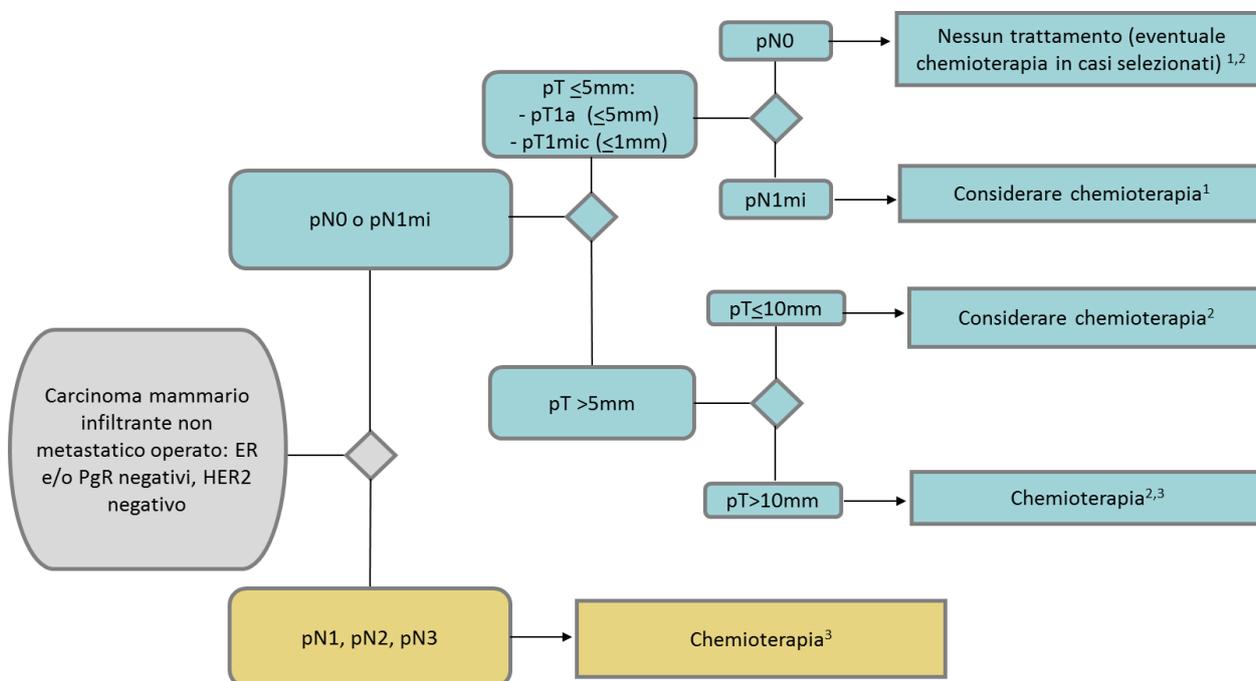


Nota 1 – Nei tumori piccoli (pT1a e pT1b) e pN0/N1mi non esistono ad oggi dati prospettici derivanti da studi randomizzati relativi al beneficio del trastuzumab adiuvante. Si può prendere in considerazione chemioterapia e trastuzumab, sulla base del G, Ki-67, età e comorbidità della paziente. §5.2.4

Nota 2 – Nei tumori con dimensioni del T superiore a 1 cm oppure con linfonodi ascellari positivi (non N1mi) è indicata terapia con trastuzumab e chemioterapia in aggiunta all'ormonoterapia adiuvante.

Nota 3 - , a seguito della pubblicazione della determina AIFA nella GU del 22/03/2021, a partire dal 23/03/2021 è possibile utilizzare pertuzumab, in regime di rimborsabilità SSN, per la seguente indicazione terapeutica: "Pertuzumab è indicato in associazione con trastuzumab e chemioterapia nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva" (linfonodi positivi).

Figura 7 – Carcinoma mammario infiltrante NON METASTATICO OPERATO ER e PgR NEGATIVI, HER2 NEGATIVO: Terapia sistemica adiuvante

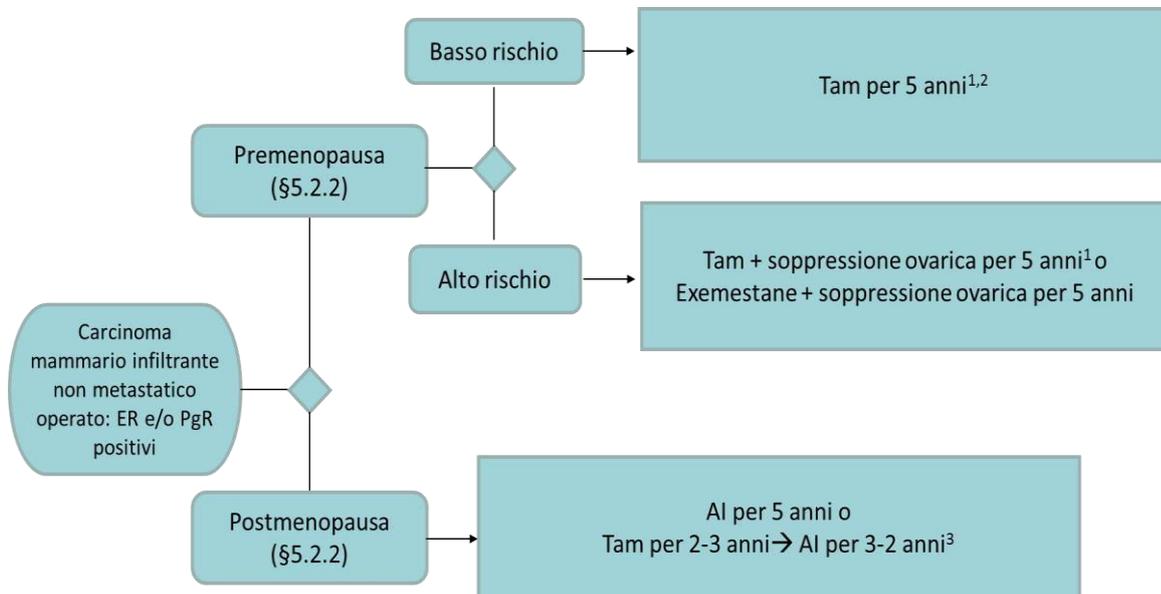


Nota 1 – Nei tumori pT1a la chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione se G3 o Ki67 elevato

Nota 2 – Alcuni tipi istologici di tumore «triplo negativo» quali il carcinoma midollare e l'adenoido-cistico hanno una prognosi favorevole e possono non richiedere trattamenti sistemici adiuvanti se N0 e in assenza di ulteriori fattori di rischio. §5.2.1

Nota 3 – Per i tumori di diametro superiore ad un centimetro o per i tumori pN1, pN2, pN3 è indicata chemioterapia adiuvante.

Figura 8 – CARCINOMA MAMMARIO INFILTRANTE NON METASTATICO OPERATO ER E/O PGR POSITIVO: Terapia endocrina adiuvante

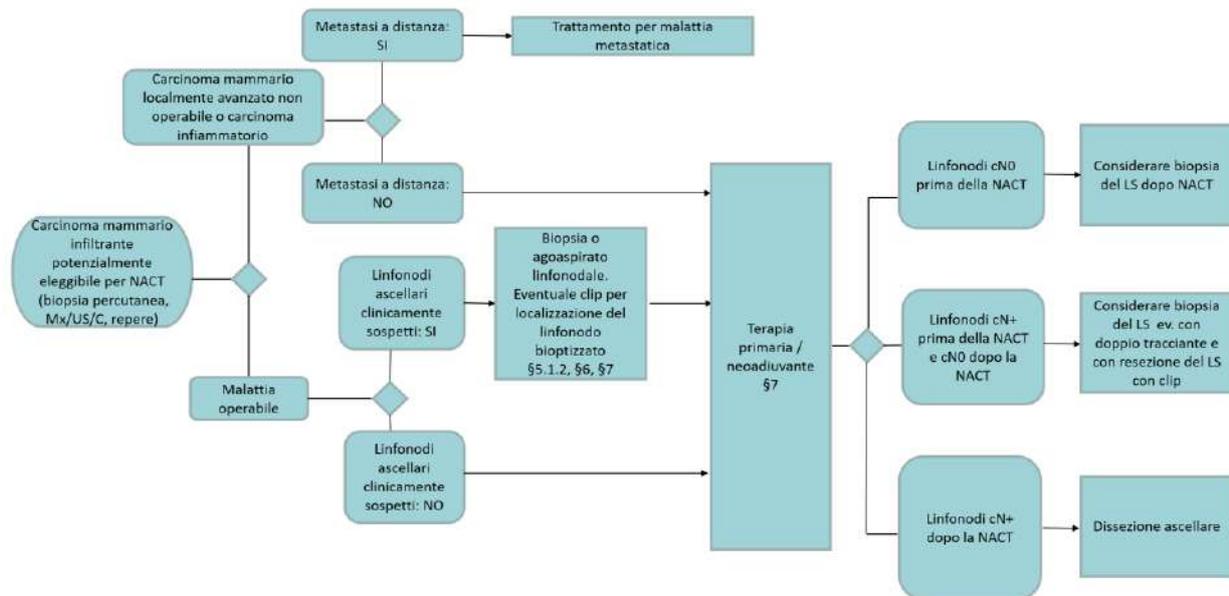


Nota 1- Dopo 5 anni di tamoxifene, la prosecuzione di tamoxifene per ulteriori 5 anni può essere presa in considerazione nelle donne con carcinoma mammario infiltrante operato con ER-positivi e/o PgR-positivi ancora in premenopausa o perimenopausa, in base ai risultati degli studi ATLAS e aTTOM valutando comunque il rapporto benefici/danni ed il rischio di ripresa nella singola paziente (§5.2.2)

Nota 2- Nelle donne in premenopausa alla diagnosi di carcinoma mammario infiltrante, trattate con tamoxifene per 5 anni, le quali durante il trattamento adiuvante con chemioterapia o con tamoxifene sono andate in menopausa, il trattamento con letrozolo dopo 5 anni di tamoxifene potrebbe essere valutato considerando il rapporto beneficio/danno ed il rischio di ripresa della singola paziente (§5.2.2)

Nota 3 – Nelle donne in postmenopausa con carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivi e/o PgR-positivi, l'estensione della terapia con inibitori dell'aromatasi dopo il quinto anno potrebbe essere presa in considerazione, previa valutazione del rapporto rischio/beneficio (§5.2.2).

Figura 9 – CARCINOMA MAMMARIO INFILTRANTE NON METASTATICO: Terapia neoadiuvante



Legenda: NACT, chemioterapia neoadiuvante; LS, linfonodo sentinella

Figura 10 – CARCINOMA MAMMARIO OLIGOMETASTATICO: Approccio terapeutico iniziale alle sedi metastatiche

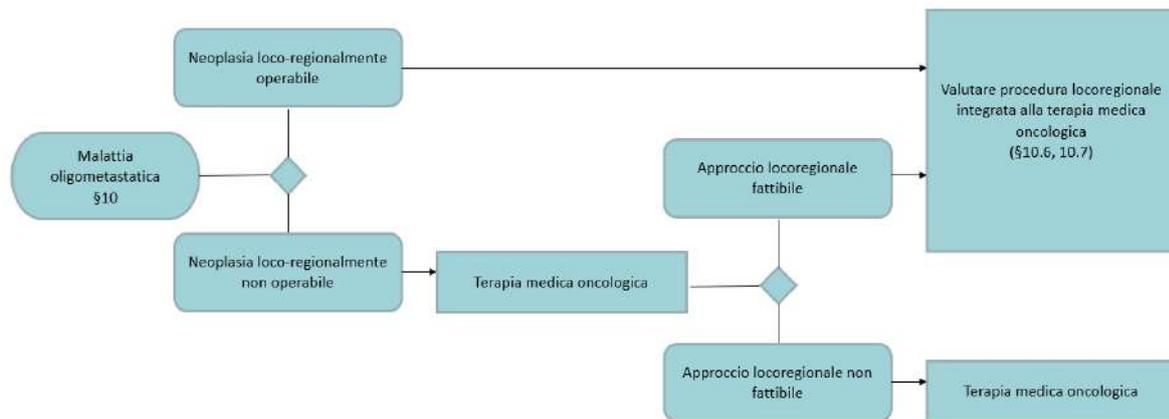
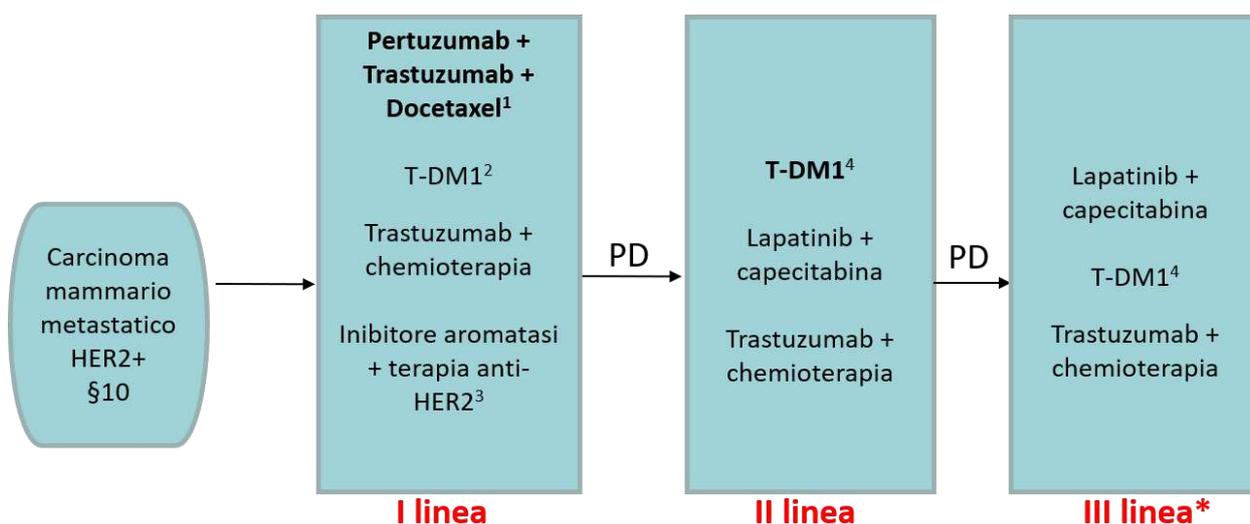


Figura 11 – CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO HER2-POSITIVO: Terapia medica in base alle caratteristiche patologiche e cliniche



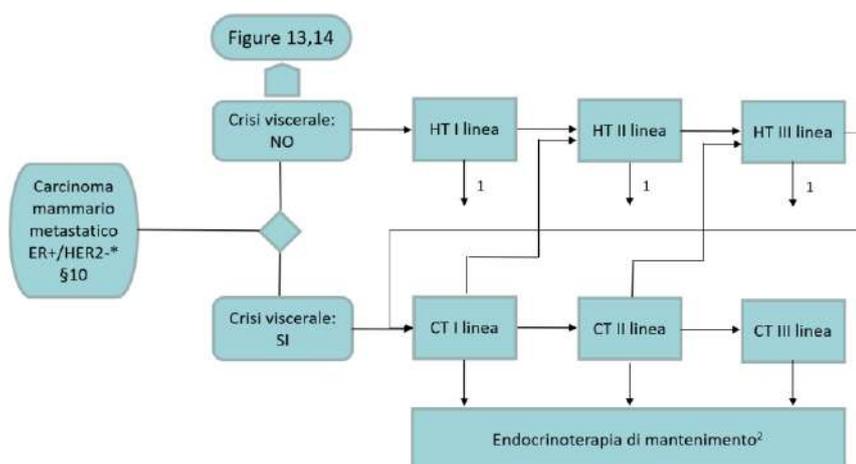
Nota 1 – Pertuzumab è indicato in associazione a Trastuzumab e docetaxel in pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non operabile o metastatico o localmente recidivato non trattato in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica (vedi testo per criteri di eleggibilità e per caratteristiche delle pts incluse). Nella scheda AIFA sec 648 (in base alla legge 648) è possibile l'utilizzo di paclitaxel in caso di controindicazioni assolute al docetaxel (vedi testo).

Nota 2 - Indicazioni AIFA: Il Trastuzumab emtasine, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione. Le pazienti devono: essere state sottoposte in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica, oppure aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro 6 mesi dal completamento della terapia adiuvante.

Nota 3 – in pazienti selezionati, con carcinoma mammario HER2+/ER+ ad andamento estremamente indolente e/o laddove un trattamento chemioterapico sia controindicato, il trattamento con AI + terapia anti-HER2 può essere un'alternativa alla chemioterapia. Si segnala tuttavia che non esistono studi di confronto.

* Linee terapeutiche superiori alla III sono possibili in base delle condizioni cliniche della paziente e alla presenza di opzioni ragionevoli considerando il rapporto tossicità/efficacia

**Figura 12 – CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO ER-POSITIVO/HER2-NEGATIVO:
Terapia medica in base alle caratteristiche patologiche e cliniche**



Nota 1 - In caso di progressione durante una linea endocrina, il passaggio ad endocrinoterapia di linea successiva o a chemioterapia va valutato caso per caso

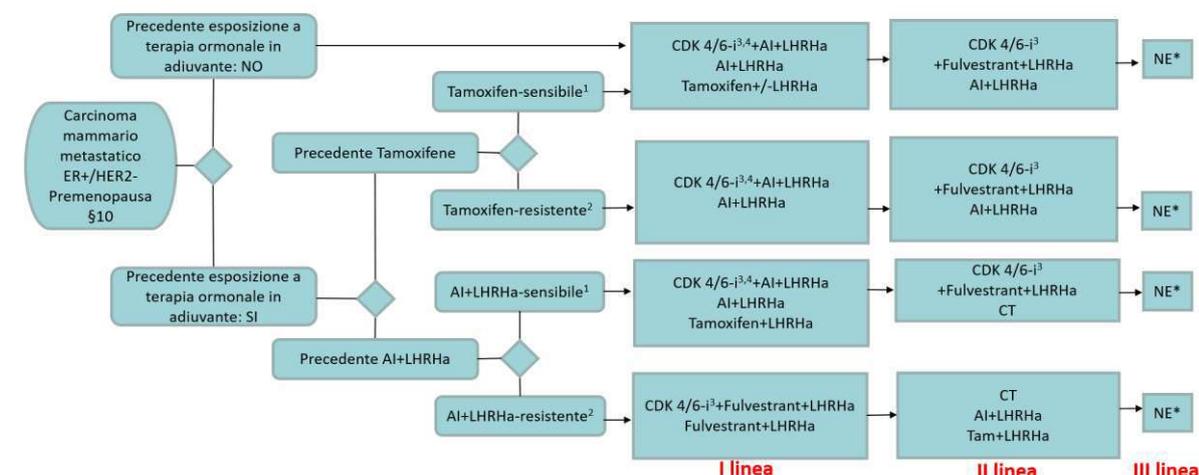
Nota 2 - Pur in assenza di dati da studi prospettici, l'aggiunta di un'endocrinoterapia di mantenimento quando si interrompe la chemioterapia in una paziente in risposta o con malattia stabile è ammissibile.

* Nel carcinoma mammario metastatico ER+/HER2-negativo con mutazione BRCA germline, attualmente in Italia, l'utilizzo di Talazoparib è stato autorizzato da AIFA (Determina AIFA nella GU n. 158 del 03.07.2021) per la seguente indicazione terapeutica: "Talazoparib è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mutazioni germinali BRCA1/2, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con una antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante, localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti (vedere paragrafo 5.1). I pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con terapia endocrina o ritenuti non idonei alla terapia endocrina." Tuttavia, **l'indicazione rimborsata da parte del SSN è la seguente: "Talazoparib è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mutazioni germinali BRCA1/2, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con una antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante, localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti (vedere paragrafo 5.1). I pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con terapia endocrina o ritenuti non idonei alla terapia endocrina e devono aver ricevuto una linea di trattamento con inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK4/6). I pazienti con carcinoma mammario negativo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con chemioterapia a base di platino, ad eccezione dei pazienti non idonei per tale trattamento"**.

Al momento della stesura di queste linee guida, l'utilizzo di **Olaparib** è stato autorizzato da AIFA (Determina n. DG/1265/2020 del 03/12/2020, Gazzetta Ufficiale serie generale n.308 del 12/12/2020) in pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, HER2-negativo, con mutazione germline di BRCA 1/2, precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero non eleggibili per questi trattamenti. I pazienti con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi, devono inoltre aver progredito durante o dopo una precedente terapia endocrina o devono essere considerati non eleggibili per la terapia endocrina. Tuttavia, **l'indicazione rimborsata è la seguente: Olaparib è indicato, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2 negativo, HR-negativo e con mutazioni della linea germinale BRCA1/2. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano e con platino nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero stati non eleggibili per questi trattamenti (vedi Allegato n. 7).**

Legenda: ER, recettore per l'estrogeno, HT, endocrinoterapia, CT, chemioterapia

Figura 13 – Carcinoma mammario METASTATICO ER+/HER2-: Terapia endocrina in premenopausa



Nota 1- intervallo tra la fine del trattamento adiuvante e la comparsa di metastasi > 12 mesi

Nota 2- comparsa di metastasi durante il trattamento adiuvante oppure entro 12 mesi dalla fine del trattamento adiuvante

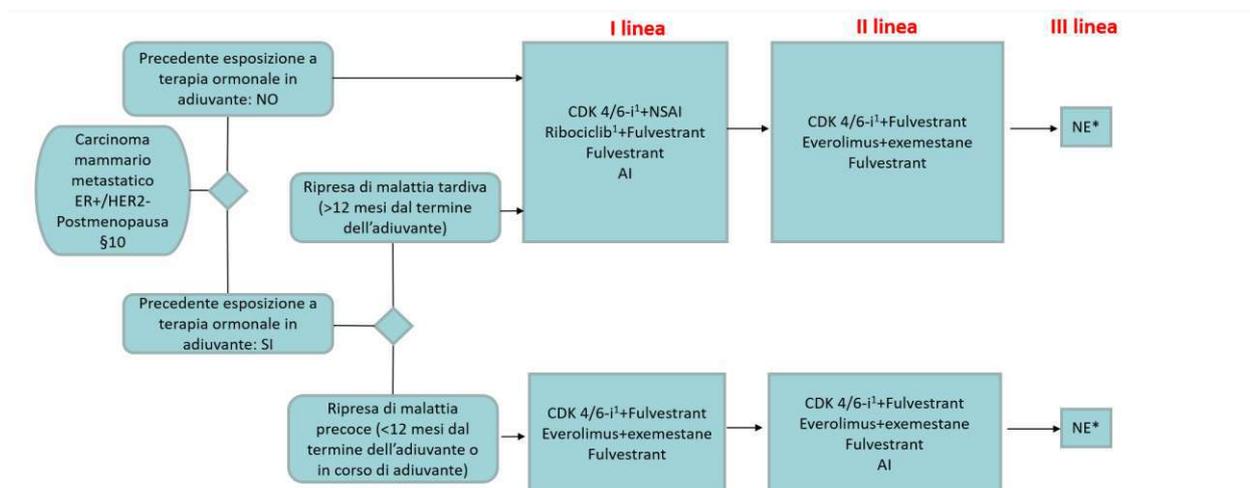
Nota 3- Palbociclib è approvato e rimborsato per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HR-positivo e HER2-negativo): in associazione ad un inibitore dell'aromatasi; in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente. In donne in pre - o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH). Abemaciclib è approvato e rimborsato per il trattamento di donne con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico, positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2) in associazione con un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant, come terapia endocrina iniziale, o in donne che hanno ricevuto una precedente terapia endocrina. Con la determina AIFA del 17/09/2020 all'indicazione terapeutica della combinazione Abemaciclib+Fulvestrant, viene riconosciuto il requisito dell'innovatività terapeutica da cui consegue l'inserimento nel fondo per i farmaci innovativi oncologici. Ribociclib è indicato per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2) in associazione ad un inibitore dell'aromatasi o in associazione a fulvestrant come terapia endocrina iniziale o in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina. Con la determina AIFA del 06/05/2020 a Ribociclib viene riconosciuto il requisito dell'innovatività terapeutica da cui consegue l'inserimento nel fondo per i farmaci innovativi oncologici sulla base dei risultati degli studi Monaleesa-7 (pre/peri-menopausa) e Monaleesa-3 (post-menopausa). In donne in pre - o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

Nota 4 – Lo studio Monaleesa 7 rappresenta l'unico trial clinico randomizzato che ha valutato il CDK 4/6 inibitore in associazione a tamoxifene/inibitore dell'aromatasi + LHRHa specificatamente in donne pre/perimenopausali.

NE*: non vi sono evidenze disponibili che indichino uno specifico trattamento. La scelta dipende dai farmaci non ancora ricevuti in precedenza o dall'opportunità o meno di proseguire la terapia endocrina. La scelta del trattamento in II linea dipende dai farmaci già ricevuti tenendo conto delle preferenze della paziente.

Legenda: LHRHa = Luteinizing hormone-release hormone; AI = aromatase inhibitor; CDK4/6-i = CDK 4/6 inibitore

Figura 14 – CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO ER+/HER2-: Terapia endocrina in postmenopausa

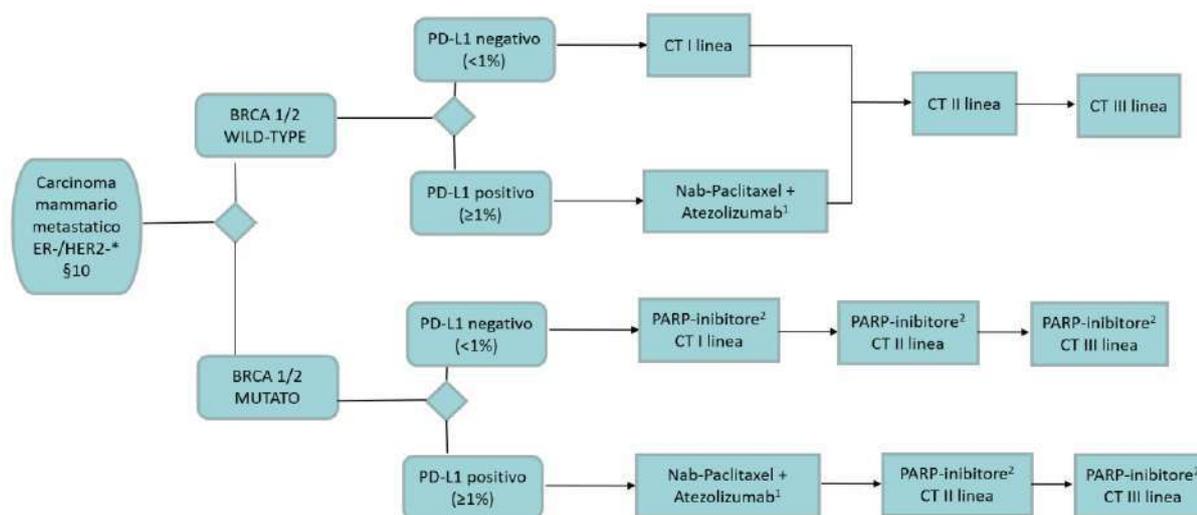


Nota 1- Palbociclib è approvato e rimborsato per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HR-positivo e HER2-negativo): in associazione ad un inibitore dell'aromatasi; in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente. **Abemaciclib** è approvato e rimborsato per il trattamento di donne con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico, positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2) in associazione con un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant, come terapia endocrina iniziale, o in donne che hanno ricevuto una precedente terapia endocrina. Con la determina AIFA del 17/09/2020 all'indicazione terapeutica della combinazione Abemaciclib+Fulvestrant, viene riconosciuto il requisito dell'innovatività terapeutica da cui consegue l'inserimento nel fondo per i farmaci innovativi oncologici. **Ribociclib** è indicato per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2)) in associazione ad un inibitore dell'aromatasi o in associazione a fulvestrant come terapia endocrina iniziale o in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente. Con la determina AIFA del 06/05/2020 a Ribociclib viene riconosciuto il requisito dell'innovatività terapeutica da cui consegue l'inserimento nel fondo per i farmaci innovativi oncologici sulla base dei risultati degli studi Monaleesa 7 (pre/peri-menopausa) e Monaleesa-3.

NE*: non vi sono evidenze disponibili che indichino uno specifico trattamento. La scelta dipende dai farmaci non ancora ricevuti in precedenza o dall'opportunità o meno di proseguire la terapia ormonale

Legenda: NSAI = inibitore dell'aromatasi non steroideo; AI= inibitore dell'aromatasi, CDK 4/6-i = CDK 4/6 inibitore

Figura 15 – CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO TRIPLO-NEGATIVO



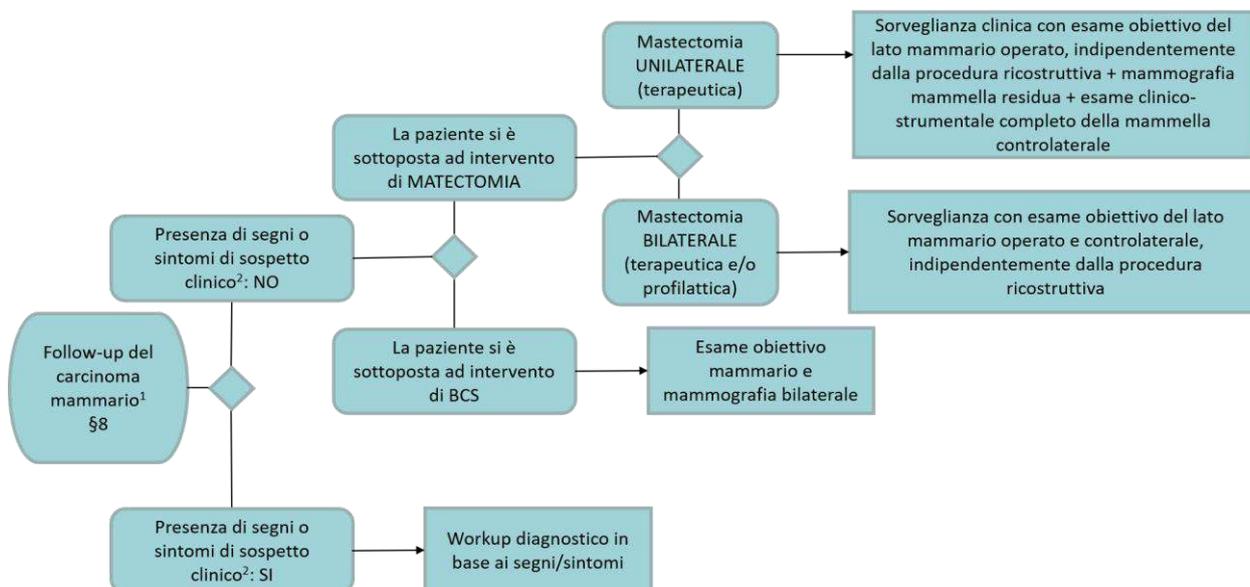
Nota 1. La combinazione di **Nab-Paclitaxel+Atezolizumab** è autorizzato da AIFA (Determina n. DG 757/2020 del 14/07/2020; Gazzetta Ufficiale serie generale n.188 del 28/07/2020) per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico i cui tumori presentino espressione di PD-L1≥1% e non sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica.

Nota 2 - Al momento della stesura di queste linee guida, l'utilizzo di **Olaparib** è stato autorizzato da AIFA (Determina n. DG/1265/2020 del 03/12/2020, Gazzetta Ufficiale serie generale n.308 del 12/12/2020) in pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, HER2-negativo, con mutazione germline di BRCA 1/2, precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero non eleggibili per questi trattamenti. I pazienti con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi, devono inoltre aver progredito durante o dopo una precedente terapia endocrina o devono essere considerati non eleggibili per la terapia endocrina. Tuttavia, l'indicazione rimborsata è la seguente: **Olaparib** è indicato, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2 negativo, HR-negativo e con mutazioni della linea germinale BRCA1/2. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano e con platino nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero stati non eleggibili per questi trattamenti (vedi Allegato n. 7).

L'utilizzo di Talazoparib è stato autorizzato da AIFA (Determina AIFA nella GU n. 158 del 03.07.2021) per la seguente indicazione terapeutica: **"Talazoparib è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mutazioni germinali BRCA1/2, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con una antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante, localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti (vedere paragrafo 5.1).I pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con terapia endocrina o ritenuti non idonei alla terapia endocrina."** Tuttavia, l'indicazione rimborsata da parte del SSN è la seguente: **"Talazoparib è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mutazioni germinali BRCA1/2, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con una antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante, localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti (vedere paragrafo 5.1).I pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con terapia endocrina o ritenuti non idonei alla terapia endocrina e devono aver ricevuto una linea di trattamento con inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK4/6).I pazienti con carcinoma mammario negativo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con chemioterapia a base di platino, ad eccezione dei pazienti non idonei per tale trattamento"**. (vedi Allegato n. 8)

Legenda: CT, chemioterapia

Figura 16 – GESTIONE DEL FOLLOW UP



Nota 1 - i pazienti sono valutati con visita ed anamnesi clinica ad intervalli periodici. Il follow-up dovrebbe includere: educazione del paziente al riconoscimento di sintomi di rilevanza oncologica, il counselling genetico (se impronta eredo-familiare), l'assunzione di stili di vita protettivi, il counselling per la salute sessuale e per la protezione della fertilità. Inoltre, è raccomandata la valutazione della salute dell'osso e gli interventi terapeutici antiassorbitivi (denosumab/bifosfonati) nei casi di menopausa prematura, uso di AI, età > 65 anni. La sorveglianza cardiologica è indicata in casi selezionati.

Nota 2 - Possibili sintomi clinici meritevoli di workup diagnostico: inspiegato calo ponderale; inspiegato dolore osseo ad eziologia incerta che persiste nel tempo nonostante i trattamenti antalgici; inspiegato dolore addominale; modifiche nelle abitudini intestinali; inspiegato dolore toracico o dispnea; cefalea di nuova insorgenza e/o sintomi neurologici.

BCS, chirurgia mammaria conservativa

1 Dati epidemiologici

1.1 Incidenza

Secondo le stime AIRTUM, si stima che nel 2020 verranno diagnosticati in Italia circa 55.000 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile. Non considerando i carcinomi cutanei, il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (30%) è un tumore mammario¹. Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, i tumori della mammella rappresentano il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'età 0-49 anni (41%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana +70 anni (22%)¹.

Il trend di incidenza del tumore della mammella in Italia appare in leggero aumento (+0,3% per anno)².

1.2 Mortalità

Nel 2020 sono stimati circa 12.300 decessi per carcinoma mammario in Italia, rappresentando la prima causa di morte per tumore nelle donne¹.

Si conferma una diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (meno 6% dal 2015 al 2020), attribuibile alla maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce e ai progressi terapeutici¹.

1.3 Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore della mammella in Italia è pari all'87%¹.

1.4 Prevalenza

Complessivamente in Italia vivono oltre 834.000 donne che hanno avuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 43% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 23% di tutti i casi prevalenti (uomini e donne)¹.

2 Fattori di rischio e prevenzione

2.1 Fattori di rischio

Il rischio di ammalare di carcinoma della mammella aumenta con l'aumentare dell'età, con una probabilità di sviluppo di cancro al seno del 2,3% fino all'età 49 anni (1 su 43 donne), del 5,4% nella fascia di età 50-69 anni (1 su 18 donne) e del 4,5% nella fascia di età 70-84 (1 su 22 donne). Questa correlazione con l'età potrebbe essere legata al continuo e progressivo stimolo proliferativo endocrino che subisce l'epitelio mammario nel corso degli anni unito al progressivo danneggiamento del DNA e all'accumularsi di alterazioni epigenetiche con alterazione dell'equilibrio di espressione tra oncogeni e geni soppressori.

La curva di incidenza cresce esponenzialmente sino agli anni della menopausa (intorno a 50-55 anni) e poi rallenta con un plateau dopo la menopausa, per poi riprendere a salire dopo i 60 anni. Questo specifico andamento è legato sia alla storia endocrinologica della donna sia alla presenza e alla copertura dei programmi di screening mammografico.

Sono stati identificati altri fattori di aumentato rischio.

-Fattori riproduttivi: una lunga durata del periodo fertile, con un menarca precoce ed una menopausa tardiva e quindi con una più lunga esposizione dell'epitelio ghiandolare agli stimoli proliferativi degli estrogeni ovarici; la nulliparità, una prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno.

-Fattori ormonali: incremento del rischio nelle donne che assumono terapia endocrina sostitutiva durante la menopausa, specie se basata su estroprogestinici sintetici ad attività androgenica; aumentato rischio nelle donne che assumono contraccettivi orali.

-Fattori dietetici e metabolici: l'elevato consumo di alcool e di grassi animali ed il basso consumo di fibre vegetali sembrerebbero essere associati ad un aumentato rischio di carcinoma mammario¹. Stanno inoltre assumendo importanza la dieta e i comportamenti che conducono all'insorgenza di obesità e di sindrome metabolica. L'obesità è un fattore di rischio riconosciuto, probabilmente legato all'eccesso di tessuto adiposo che in postmenopausa rappresenta la principale fonte di sintesi di estrogeni circolanti, con

conseguente eccessivo stimolo ormonale sulla ghiandola mammaria. La sindrome metabolica è caratterizzata dalla presenza di almeno di tre dei seguenti fattori: obesità addominale, alterato metabolismo glicidico (diabete o prediabete), elevati livelli dei lipidi (colesterolo e/o trigliceridi) e ipertensione arteriosa. La sindrome metabolica aumenta il rischio di malattie cardiovascolari ma anche di carcinoma mammario: si suppone che nei soggetti con sindrome metabolica esista infatti una resistenza all'insulina a cui l'organismo reagisce aumentando i livelli di insulina. L'insulina agisce sul recettore di membrana del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1R), attivando le vie del segnale intracellulare fondamentali per la crescita neoplastica.

La sindrome metabolica poggia su una predisposizione genetica, ma al suo sviluppo contribuiscono in maniera chiara stili di vita basati su sedentarietà e diete ipercaloriche ricche di grassi saturi e carboidrati semplici. Ne consegue che agendo su questi fattori di rischio modificabili attraverso una regolare attività fisica quotidiana abbinata ad una dieta equilibrata ricca in vegetali e fibre¹ (per esempio, la dieta mediterranea), si potrebbe ridurre il rischio di sviluppo di carcinoma mammari² migliorando l'assetto metabolico e ormonale della donna.

Come già evidenziato precedentemente, è possibile modificare il rischio di carcinoma mammario agendo sui fattori predisponenti o ritenuti tali. In USA una significativa riduzione dell'incidenza di tumori della mammella, prevalentemente dei tumori ormonoresponsivi, è stata osservata nel 2003 nelle donne di età ≥ 50 anni. Tra le varie ipotesi quella più accreditata è che tale riduzione sia correlabile al drastico calo delle prescrizioni della **terapia endocrina sostitutiva** dopo la pubblicazione dei risultati di un ampio studio (Women's Health Initiative) che aveva evidenziato un'aumentata incidenza di tumori della mammella e di cardiopatia ischemica in relazione all'uso di terapie sostitutive contenenti estrogeni e progestinici.

L'aumento del rischio attribuibile all'uso di preparazioni contenenti estrogeni e progestinici, è risultato essere correlato alla durata della somministrazione della terapia sostitutiva, nonché essere reversibile alla sospensione³⁻⁵. Inoltre, in uno studio recente è stato presentato un modello di predizione del rischio assoluto per le donne italiane, che individua tre fattori modificabili (attività fisica, consumo di alcool e body mass index) su cui impostare strategie di prevenzione specialmente attraverso una regolare attività fisica quotidiana, abbinata ad una dieta equilibrata (di tipo mediterraneo), fattori che consentono un

miglioramento dell'assetto metabolico e ormonale. L'intervento su questi fattori può arrivare a ridurre il rischio in 20 anni dell'1,6% in menopausa, arrivando al 3,2% nelle donne con anamnesi familiare positiva e al 4,1% nelle donne ad alto rischio anche per altre cause (circa il 10% dell'intera popolazione)⁶.

-Pregressa radioterapia (a livello toracico e specialmente se prima dei 30 anni d'età) e **precedenti displasie o neoplasie** mammarie.

-Familiarità ed ereditarietà: anche se la maggior parte di carcinomi mammari sono forme sporadiche, il 5%-7% risulta essere legato a fattori ereditari, 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni: BRCA-1 e BRCA-2. Nelle donne portatrici di mutazioni del gene BRCA-1 il rischio di ammalarsi nel corso della vita di carcinoma mammario è pari al 65% e nelle donne con mutazioni del gene BRCA-2 pari al 40%⁷ (vedere paragrafo 9.4).

Altri fattori ereditari sono rappresentati da:

- Mutazioni del gene ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated)⁸ o del gene CHEK2^{9,10}
- Mutazione del gene PALB2¹¹
- Sindrome di Li-Fraumeni (mutazione di p53)
- Sindrome di Cowden (mutazione del gene PTEN)
- Sindrome di Peutz-Jeghers.

2.2 Screening

SCREENING NELLA POPOLAZIONE GENERALE

In Italia, i programmi di screening mammografico prevedono l'esecuzione di una mammografia ogni due anni nelle donne tra i 50 e i 69 anni, ed in alcune regioni fino all'età di 74 anni. In alcune regioni è stata inoltre adottata l'estensione dello screening a donne tra 45 e 49 anni con mammografia annuale.

Lo screening mammografico è una attività di prevenzione secondaria periodica rivolta a donne asintomatiche al fine di effettuare una diagnosi di carcinoma mammario in stadio precoce e, quindi, offrire trattamenti meno aggressivi e più efficaci, con l'obiettivo di ridurre la mortalità da carcinoma mammario. La mammografia è tuttora ritenuto il test più efficace di screening. La modalità organizzata, di popolazione, è preferibile rispetto a quella spontanea e la tecnica digitale (digital mammography, DM) è da preferire alla mammografia analogica (film-screen).^{12,13}

Nel corso del 2019 sono state pubblicate le nuove Linee guida europee per lo screening mammografico¹⁴ redatte dalla European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC¹⁵). La preferenza per la tecnica mammografica digitale è confermata anche da queste linee guida che fanno riferimento alla mammografia digitale nelle diverse raccomandazioni prodotte. Le raccomandazioni secondo le Linee Guida ECIBC per le donne a rischio nella media (in assenza, quindi, di aumenti del rischio dovuti a predisposizione genetica o pregressa radioterapia toracica) sono riportate in Tabella 1.

Tabella 1. Raccomandazioni secondo le Linee Guida ECIBC

età di 40–45 anni: <u>nessuno screening</u>	Forza della raccomandazione clinica condizionata a favore; moderata certezza delle prove
età di 45–49 anni: <u>screening con mammografia ogni 2–3 anni</u>	Screening <i>vs</i> no screening: Forza della raccomandazione clinica condizionata a favore; moderata certezza delle prove.
	Intervallo controlli (3 <i>vs</i> 2 <i>vs</i> 1 anno): Forza della raccomandazione clinica condizionata a favore; certezza delle prove molto bassa
età di 50–69 anni: <u>screening con mammografia ogni 2 anni</u>	Screening <i>vs</i> no screening: Forza della raccomandazione clinica forte a favore; moderata certezza delle prove.
	Intervallo annuale: Forza della raccomandazione clinica forte a sfavore; certezza delle prove molto bassa.
	Intervallo biennale: Forza della raccomandazione clinica condizionata a favore; certezza delle prove molto bassa
età di 70–74 anni: <u>screening con mammografia ogni 3 anni</u>	Screening <i>vs</i> no screening: Forza della raccomandazione clinica condizionata a favore; moderata certezza delle prove.
	Intervallo annuale: Forza della raccomandazione clinica forte a sfavore; certezza delle prove molto bassa.
	Intervallo triennale: Forza della raccomandazione clinica condizionata a favore; certezza delle prove molto bassa

Le linee guida ECIBC raccomandano di utilizzare come modello di screening quello Organizzato rispetto a quello Spontaneo-Opportunistico.

Le donne dovrebbero comunque essere adeguatamente informate circa la possibilità di andare incontro a falsi positivi o a sovradiagnosi intesa come diagnosi e trattamento di un tumore che non si sarebbe reso clinicamente evidente nel corso della loro vita in assenza di screening^{16,17}.

Il problema dell'età fino alla quale continuare ad eseguire lo screening mammografico è di difficile soluzione, anche in considerazione del perdurante trend di incremento dell'aspettativa di vita. In questo senso appare condivisibile la posizione dell'American Cancer Society che relativizza proprio all'aspettativa di vita l'indicazione alla mammografia di screening, suggerendo di continuare ad eseguire la mammografia periodica fino a quando la donna è in buone condizioni di salute e ha una aspettativa di vita uguale o superiore a 10 anni¹⁸.

L'utilizzo della tomosintesi (*digital breast tomosynthesis*, DBT) nello screening della popolazione generale è tutt'ora oggetto di studi. Grazie alle caratteristiche di acquisizione delle immagini in tomosintesi è possibile il superamento di alcune limitazioni della DM causate da sovrapposizioni strutturali con risultante riduzione dei falsi negativi e falsi positivi¹⁹. Diversi studi hanno valutato il potenziale della DBT come esame di primo livello nello screening¹⁹⁻²⁵. Un report che raggruppava alcuni dei risultati sopracitati²⁵ ha riportato che la DBT garantisce un aumento del detection rate da 0,5 a 2,7 per mille donne sottoposte a screening e una riduzione del tasso di richiamo da 3,6 a 0,8 per 100 donne sottoposte a screening. L'esposizione ad un'augmentata dose di radiazioni è un problema in gran parte risolto dall'evoluzione tecnologica della tomosintesi con conseguente risparmio di dose²⁶. È interessante notare che due studi^{27,28} hanno riportato che il 54-57% di ulteriori cancri rilevati mediante ecografia aggiuntiva dopo DM negativa sono stati rilevati da DBT. L'ultima versione delle linee guida dell'ECIBC²⁹ (<https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines>) suggerisce di utilizzare la tomosintesi mammaria digitale (DBT) in aggiunta alla mammografia digitale (DM) nel contesto di un programma di screening organizzato per le donne asintomatiche, con livello di raccomandazione condizionale. Il GDG (Guidelines Development Group) dell'ECIBC ha convenuto che l'equilibrio tra benefici e danni è probabilmente a favore della DBT, ma la certezza delle prove è molto bassa. Sulla base di multipli studi analizzati³⁰⁻³⁴, la DBT ha infatti dimostrato un tasso di diagnosi più elevato, tuttavia non superiore a 206 / 100.000. L'incoerenza dei risultati circa il rilevamento dei cancro-intervallo (che non seguono la direzione prevista dei risultati) suggerisce che un'ampia percentuale di tumori rilevati può essere effettivamente considerata una sovradiagnosi. Per le donne asintomatiche con un rischio moderato, le linee guida dell'ECIBC suggeriscono di non utilizzare sia la DBT sia la DM nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione condizionale, livello di evidenza molto basso). Viene inoltre sottolineato come le donne con un'elevata densità mammografica traggano maggiori benefici dalla maggiore capacità di rilevamento della DBT; per queste pazienti le linee guida suggeriscono di non implementare lo screening su misura con DBT e DM (raccomandazione condizionale, livello di evidenza molto basso). (vedi Tabella 1). Occorre inoltre sottolineare che la DBT è raccomandata dalle linee guida ECIBC come tecnica di approfondimento nei casi di sospetto clinico e di richiamo allo screening. Diversi studi^{30,31} hanno infatti dimostrato che la DBT è almeno equivalente alle proiezioni

mammografiche aggiuntive (ingrandimento diretto, compressione mirata ecc.), riducendo nel contempo la dose radiante. In donne sintomatiche, l'accuratezza diagnostica della mammografia è migliorata dalla DBT, riducendo il numero di biopsie non necessarie.^{32,33}.

SCREENING DELLE DONNE AD ALTO RISCHIO

Nelle donne ad alto rischio per importante storia familiare di carcinoma mammario o perché portatrici di mutazione dei geni BRCA1 e/o BRCA-2 i controlli strumentali vengono da pratica clinica iniziati all'età di 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane.

La Risonanza Magnetica Mammaria (RM) con mezzo di contrasto (MdC) con cadenza annuale di screening, trova indicazione³³ nelle donne ad alto rischio definite come segue:

- mutazione BRCA1 o BRCA2;
- rischio lifetime 20–25% secondo i comuni modelli di predizione del rischio;
- sindrome di Li-Fraumeni, Cowden o Bannayan-Riley-Ruvalcaba;
- pregressa radioterapia toracica tra i 10 e i 30 anni;

Nelle donne a rischio aumentato su base eredo-familiare, numerosi studi hanno mostrato che se si esegue la RM annuale, il contributo della mammografia in termini di ulteriore detection è molto limitato, in particolare nelle portatrici di mutazione BRCA1³⁵. Ciò induce ad evitare la mammografia se si esegue la RM, nelle donne con età inferiore a 35 anni, anche in considerazione dell'aumentato rischio di carcinogenesi radioindotta correlata alla ridotta azione oncosoppressiva³⁶. Se si esegue la RM, anche l'ecografia non apporta guadagno diagnostico³⁷, anche se eseguita a cadenza semestrale³⁸. La combinazione di mammografia ed ecografia è invece opportuna nelle donne ad alto rischio che non possono eseguire la RM.

Le donne trattate con radioterapia toracica in età pediatrica o giovane-adulta e in particolare quelle trattate con radioterapia toracica ad alte dosi, presentano un rischio fortemente aumentato di sviluppare tumore mammario. L'incidenza cumulativa di carcinoma mammario tra 40 e 45 anni è del 13–20 %³⁹, simile a quella delle donne BRCA mutate. Tuttavia, rispetto a quanto riscontrato nelle donne ad elevato rischio eredo-familiare, in quelle sottoposte a radioterapia toracica si è osservata una sensibilità relativamente

maggiore della mammografia e relativamente minore della RM con MdC (rispetto a quanto avviene nelle donne a rischio genetico-familiare), correlate alla maggiore incidenza di carcinoma duttale in situ con microcalcificazioni e minore neoangiogenesi. Sulla base delle evidenze disponibili⁴⁰, le donne sottoposte a radioterapia toracica prima dei 30 anni di età con dose cumulativa ≥ 10 Gy dovrebbero essere invitate a partire dai 25 anni o almeno da 8 anni dopo la radioterapia toracica a partecipare a un programma di sorveglianza dedicato comprensivo di:

- RM con MdC bilaterale annuale con lo stesso protocollo usato per lo screening delle donne ad elevato rischio eredo-familiare;
- mammografia bilaterale o tomosintesi con ricostruzioni 2D a cadenza annuale. Mammografia e RM possono essere eseguite contestualmente o alternate a cadenza semestrale. Al raggiungimento dell'età per l'invito ai programmi di screening organizzato, il profilo di rischio della donna sarà rivalutato e discusso al fine di decidere se optare per l'adesione al protocollo di screening basato su mammografia (eventualmente tomosintesi) annuale o biennale o per la prosecuzione dello screening intensivo con mammografia e RM annuali.

2.3 Chemioprevenzione

La più recente revisione sistematica che ha valutato i dati provenienti da 8 studi randomizzati di fase 3 (n=54,651) di tamoxifene, raloxifene ed inibitori dell'aromatasi (anastrozolo ed exemestane) verso placebo e da un trial di confronto tra tamoxifene e raloxifene (n= 19,747) ha dimostrato l'efficacia della chemioprevenzione in donne a diversi livelli di rischio. Tamoxifene [risk ratio (RR), 0.69 (95% CI, 0.59-0.84); 7 casi in meno ogni 1000 donne per 5 anni di utilizzo, (95% CI, 4-12)], raloxifene [RR, 0.44 (95% CI, 0.24-0.80); 9 casi in meno ogni 1000 donne per 5 anni di utilizzo, (95% CI, 3-15)], ed inibitori dell'aromatasi [RR, 0.45 (95% CI, 0.26- 0.70); 16 casi in meno ogni 1000 donne per 5 anni di utilizzo, (95% CI, 8-24)] erano associati con un minor rischio di neoplasia mammaria di tipo invasivo dopo 3-5 anni di assunzione rispetto al placebo. Il tamoxifene aveva un maggior effetto rispetto al raloxifene nello studio di confronto diretto [RR, 1.24 (95% CI, 1.05-1.47); 5 casi in meno ogni 1000 donne per 5 anni di utilizzo, (95% CI, 1-9)]. La riduzione del rischio era significativa per tumori a recettori ormonali positivi ma non a recettori ormonali negativi [Riduzione del rischio di carcinoma mammario invasivo nella

popolazione a recettori ormonali positivi: tamoxifene vs placebo RR 0.58 (95 CI 0.42-0.81), 8 casi in meno ogni 1000 donne per 5 anni di utilizzo, nessuna differenza nella popolazione a recettori ormonali negativi; raloxifene vs placebo RR 0.33 (95% CI [0.15-0.70]), 8 casi in meno ogni 1000 donne per 5 anni di utilizzo, nessuna differenza nella popolazione a recettori ormonali negativi; inibitori dell'aromatasi vs placebo RR 0.37 (95 CI 0.19-0.63), 15 casi in meno ogni 1000 donne per 5 anni di utilizzo, nessuna differenza nella popolazione a recettori ormonali negativi]⁴¹

In una meta-analisi relativa al solo utilizzo dei SERMs (tamoxifen, raloxifene, arzoxifene, e lasofoxifene) si è evidenziato un aumento significativo degli eventi tromboembolici (SERMs vs placebo: 375 vs 215 eventi; odds ratio= 1,73, 95% CI 1,47 -2,05; p <0,0001) accanto ad una riduzione significativa del 34% nell'incidenza di fratture vertebrali (SERMs vs placebo: 494 vs 798 eventi; odds ratio 0.66 (0.59-0.73)) ed un piccolo ma significativo effetto sulle fratture non vertebrali [SERMs vs placebo: 1904 vs 2050 eventi; odds ratio 0.93 (0.87-0.99)]⁴².

L'uso degli inibitori dell'aromatasi in chemioprevenzione si è dimostrato efficace in due trials di fase 3 placebo controllati^{42,43}

Lo studio NCIC CTG MAP.3, randomizzato in doppio cieco verso placebo, ha valutato il ruolo di exemestane 25 mg/die per 5 anni in 4.560 donne in stato postmenopausale e aumentato rischio di carcinoma mammario (età > 60 anni, rischio a 5 anni calcolato secondo Gail superiore a 1,66%, pregressa diagnosi di iperplasia duttale/lobulare atipica, carcinoma lobulare in situ, DCIS trattato con mastectomia)⁴³. Ad un follow-up mediano di 35 mesi, sono stati riportati 11 carcinomi mammari infiltranti nel gruppo exemestane vs 32 nel gruppo placebo (0,19% vs 0,55%; HR=0,35; 95%CI 0,18-0,7; p=0,002) del rischio annuale di insorgenza di carcinoma mammario infiltrante. Tale vantaggio sembra essere confermato anche nelle donne con pregressa diagnosi di DCIS controlaterale trattate con mastectomia (5% dell'intera popolazione dello studio). Lo studio non ha evidenziato differenze significative in eventi avversi severi, ma un eccesso di sintomi legati all'exemestane (vampate di calore, dolori articolari e muscolo tendinei, diarrea). Tuttavia, l'incidenza di osteoporosi non è stata valutata sistematicamente, e la valutazione del rapporto costo beneficio appare difficile alla luce dell'imaturità dello studio⁴⁴.

Lo studio IBIS-II⁴⁵ ha reclutato 3864 donne in postmenopausa ad aumentato rischio secondo il modello di Tyrer-Cuzick che hanno ricevuto anastrozolo o placebo. Ad un follow-up mediano di 131 mesi (range 105-156) 85 donne nel braccio anastrozolo (4.4%) e 165 nel braccio placebo (8.5%) hanno sviluppato un cancro alla mammella (HR=0,51, 95% IC 0,39–0,66, p<0,0001). La distribuzione in base allo stato recettoriale è stata: 48 nel braccio anastrozolo versus 103 nel placebo (HR=0,46, 0,33-0,65, p<0,0001) nei tumori ER+ e 17 vs 22 nei tumori ER- (HR=0,77, 0,41-1,44, p=0.41). Il numero di donne da trattare con anastrozolo per prevenire 1 cancro alla mammella dopo 12 anni è stato 29. La riduzione del rischio nel gruppo con pregressa iperplasia atipica o LCIS è stata del 66% (HR=0,34, 0,15-0,77). L'anastrozolo ha ridotto l'insorgenza dei tumori cutanei non melanomi (43 vs 73 casi; RR=0,59, 0,39-0,87), mentre il numero dei decessi è stato 69 vs 70 (HR 0.96, 95% CI 0.69–1.34, p=0.82). Non si è osservato un eccesso significativo di fratture (380 vs 373, OR 1.04, 95% CI 0.88–1.22), mentre più frequenti, anche se in maniera non significativa, sono risultati le tromboembolie polmonari (13 vs 17), i TIA (24 vs 20, p=0.24) e gli infarti (16 vs 14) nel gruppo anastrozolo. Lo studio ha pertanto dimostrato una continua e significativa riduzione dell'incidenza del tumore mammario con anastrozolo anche nel follow-up post-trattamento. Sarà peraltro necessario un periodo di follow-up più prolungato per valutare un eventuale effetto sulla mortalità da carcinoma mammario.

Sulla base di tali studi il NICE ha pubblicato nel giugno 2013 ed aggiornato nel Novembre 2019 le proprie linee guida (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>) indicando che il trattamento preventivo con tamoxifene in premenopausa e con anastrozolo in postmenopausa, tranne che in presenza di severa osteoporosi, dovrebbe essere offerto a donne con elevato rischio definito come un rischio di ammalare di tumore della mammella > 30% nell'arco della vita (considerata fino a 85 anni) oppure >8% a 10 anni nella decade 40-50 anni e con rischio moderatamente elevato (tra 17% e 30% nell'arco della vita) secondo il modello di Tyrer-Cuzick⁴⁶.

Nella categoria donne ad alto rischio vengono incluse le donne con mutazione germinale nota a carico dei geni BRCA1, BRCA2, TP53 e le condizioni rare che comportano un aumento del rischio di carcinoma mammario come la sindrome di Peutz-Jeghers (STK11), di Cowden (PTEN) e il carcinoma gastrico diffuso familiare (associato alla mutazione del gene CHD1 che codifica per l'E-caderina).

In post-menopausa, in alternativa all'anastrozolo, può essere considerato l'utilizzo di tamoxifene per 5 anni in donne che non abbiano anamnesi personale e che non siano a rischio di eventi tromboembolici o di carcinoma endometriale o di raloxifene in donne non isterectomizzate che non desiderino assumere tamoxifene.

L'uso del tamoxifene (sia in pre che in post-menopausa) e del raloxifene (solo in postmenopausa) per la riduzione del rischio di cancro alla mammella è approvato da FDA nelle donne ad aumentato rischio secondo il modello di Gail (>1.66% a 5 anni; vedi Allegato 5. Da notare che nello studio NSABP-1⁴⁷ il tamoxifene ha ridotto dell'86% il rischio di cancro nelle donne con pregressa iperplasia duttale atipica (Tamoxifene vs placebo: 3 vs 23 casi di carcinoma mammario invasivo Tamoxifene vs Placebo, rispettivamente; HR=0,14; 0,03-0,47).

Recentemente è stato pubblicato uno studio su 500 donne affette da iperplasia atipica, carcinoma lobulare o duttale in situ, trattate con Tamoxifene 5 mg/die verso placebo per 3 anni. Dopo un follow-up mediano di 5,1 anni, sono state riportate 14 neoplasie con tamoxifene e 28 con placebo (HR= 0,48; 95% CI, 0,26 – 0,92; P = .02), corrispondente a 22 casi da trattare in 5 anni per prevenire un cancro mammario. Le pazienti trattate con Tamoxifene riferivano un lieve incremento delle vampate di calore rispetto al placebo (P = 0,02). Inoltre non erano segnalati maggiori eventi avversi con il Tamoxifene rispetto al placebo (12 vs. 16, rispettivamente)⁴⁹.

In un'analisi per sottogruppi dello studio con Tamoxifene a bassi dosaggi, l'efficacia sembra essere maggiore nelle donne in postmenopausa ed in quelle con minori livelli di estradiolo. I vantaggi sembrano essere maggiori in donne con sintomi menopausali, che non hanno mai fumato e in caso di tumori con Ki67>10%⁴⁹.

Nel Novembre 2019 anche l'ASCO ha rivisto le proprie linee guida sulla prevenzione farmacologica del tumore mammario proponendo in postmenopausa, per le donne ad alto rischio, anastrozolo (1 mg al giorno) exemestane (25 mg al giorno), raloxifene (60 mg/die), o tamoxifen (20 mg/day). Nelle donne a rischio in età premenopausale andrebbe proposto solo il tamoxifene a 20 mg/die per 5 anni a partire dai 35 anni dopo aver completato il proprio desiderio di gravidanza. Dati i risultati ottenuti con l'utilizzo a bassi dosaggi di Tamoxifene a fronte di nessun incremento di eventi avversi, il Tamoxifene a 5 mg/die, secondo

ASCO (Novembre 2019) può essere un'alternativa in donne con neoplasia intraepiteliale in pre e postmenopausa⁵⁰

Nel resto dell'Europa, ad eccezione del Regno Unito, l'uso dei SERMs in chemio prevenzione è tuttora off-label.

In Italia, con la determina del 29.11.2017, AIFA ha inserito il tamoxifene nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale istituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento preventivo del carcinoma mammario in donne ad alto rischio (donne con rischio di sviluppare un tumore della mammella nei futuri 5 anni $\geq 1.66\%$ secondo il modello di Gail (vedi Allegato 5) o con un rischio $> 8\%$ a 10 anni nella decade 40-50 o $>30\%$ lifetime secondo il modello Tyrer-Cuzick (vedi Allegato 5).

Inoltre, con la medesima determina del 29.11.2017 AIFA ha inserito raloxifene nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per il trattamento preventivo del carcinoma mammario in donne in postmenopausa ad alto rischio (rischio di sviluppare un carcinoma mammario nei futuri 5 anni $\geq 1.66\%$ secondo il modello Gail o con un rischio $>8\%$ a 10 anni nella decade 40-50 o $>30\%$ lifetime secondo Tyrer-Cuzick).

Ad oggi l'indicazione all'uso degli inibitori dell'aromatasi per la chemioprevenzione del cancro della mammella non è registrata in alcun Paese ed il loro utilizzo è quindi off-label.

3 Inquadramento diagnostico

3.1 Classificazione istologica

La classificazione anatomo-patologica dei tumori della mammella della Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO)¹ è stata aggiornata e recentemente pubblicata come classificazione secondo WHO 2019 (tumourclassification.iarc.who.int) e prevede i tipi istologici riportati nella Tabella 2.

Il carcinoma invasivo o infiltrante non di istotipo speciale (no special type, NST), comunemente noto come carcinoma duttale di tipo non altrimenti specificato, comprende il gruppo più ampio di carcinomi invasivi della mammella (70%-80%). In carcinoma cosiddetto NST rappresenta una definizione di default che identifica un gruppo eterogeneo di carcinomi che non presentano caratteristiche sufficienti per poterli classificare come tipi istologici speciali (così come avviene invece per altri tumori *e.g.* carcinoma lobulare o tubulare).

Rispetto alla precedente classificazione WHO redatta nel 2012 sono state apportate le seguenti modifiche:

- 1) E' stato riconosciuto il valore prognostico dei Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs), suggerendo di seguire le raccomandazioni internazionali per lo scoring.
- 2) Per il grado istologico si raccomanda di riportare la conta delle mitosi per mm^2 , piuttosto che riportare come denominatore della conta mitotica 10 campi ad alto ingrandimento.
- 3) Il carcinoma midollare non è piu' riconosciuto come entità a se stante, ma viene considerato come un carcinoma NST con ricca componente linfocitaria.
- 4) Il capitolo dei carcinomi neuroendocrino è rinominato come "neoplasie neuroendocrine" (NEN) che comprendono: i) il tumore neuroendocrino (NET); ii) il carcinoma neuroendocrino (NEC). Tale modifica è stata proposta, per poter maggiormente adeguare la classificazione di queste lesioni a quella comunemente adottata in altri organi, come ad esempio il tratto gastrointestinale. Per NET si intende una lesione che ha caratteristiche morfologiche tipiche di una proliferazione neuroendocrina che presenta crescita a nidi o a trabecole ed esprime marcatori neuroendocrini in maniera diffusa, ed è tipicamente di basso grado (G1, G2). Sono lesioni che tipicamente esprimono il recettore degli estrogeni, hanno un basso KI67 e mostrano negatività per HER2. Seppur venga usato il termine "tumore" e non "carcinoma", la loro gestione multidisciplinare non differisce dagli altri carcinomi della mammella.

I NEC sono lesioni neoplastiche scarsamente differenziate che presentano grado G3 e che riconoscono quali entità il NEC a piccole cellule e il NEC a grandi cellule. Rimane la possibilità di classificare un carcinoma come "NST con differenziazione neuroendocrina" e questo si applica quando il carcinoma non rientra nelle caratteristiche morfologiche sopra riportate.

5) Sono stati introdotti due nuovi tipi istologici: il cistoadenocarcinoma mucinoso e il carcinoma “tall cell” a polarità invertita, entrambi a prevalente fenotipo triplo negativo e a buona prognosi, sebbene vi siano pochi casi riportati al momento in letteratura.

6) È stata introdotta la variante micropapillare del carcinoma mucinoso, che può presentarsi in più giovane età e mostra più frequentemente embolizzazione linfovaskolare neoplastica e metastasi linfonodali rispetto al carcinoma mucinoso classico.

Tabella 2. Sintesi della classificazione istologica del tumore della mammella secondo WHO 2019 - (tumourclassification.iarc.who.int)

TUMORI EPITELIALI
Invasive breast carcinoma
TUMORI EPITELIALI DELLA MAMMELLA
Carcinoma infiltrante non di tipo speciale (NST)/Carcinoma duttale infiltrante NAS [^]
Carcinoma lobulare
Carcinoma tubulare
Carcinoma cribriforme
Carcinoma mucinoso
Cistoadenocarcinoma mucinoso
Carcinoma infiltrante micropapillare
Adenocarcinoma apocrino
Carcinoma metaplastico
<i>Tumori rari del tipo ghiandole salivari</i>
Carcinoma a cellule aciniche
Carcinoma adenoideo cistico
Carcinoma secretorio
Carcinoma mucoepidermoide
Adenocarcinoma polimorfo
Carcinoma a cellule alte con polarità invertita
<i>Neoplasie neuroendocrine</i>
Tumore neuroendocrino
Carcinoma neuroendocrino
Proliferazioni epiteliali benigne e precursori
Iperplasia duttale usuale
Lesioni a cellule colonnari
Iperplasia duttale atipica
Adenosi e lesioni sclerosanti benigne
Adenosi sclerosante
Adenoma apocrino
Adenosi microghiandolare
Cicatrice radiale/ lesione sclerosante complessa

Adenomi

Adenoma tubulare NAS

Adenoma lattazionale

Adenoma duttale NAS

Tumori epiteliali-mioepiteliali

Adenoma pleomorfo

Adenomioepitelioma NAS

Adenomioepitelioma con carcinoma

Carcinoma epiteliale-mioepiteliale

Neoplasie papillari

Papilloma intraduttale

Carcinoma duttale in situ

Carcinoma papillare incapsulato

Carcinoma papillare incapsulato con invasione

Carcinoma solido-papillare in situ

Carcinoma solido-papillare con invasione

Adenocarcinoma intraduttale papillare con invasione

Neoplasia lobulare non invasiva

Iperplasia lobulare atipica

Carcinoma lobulare in situ NAS

Carcinoma lobulare in situ classico

Carcinoma lobulare in situ florido

Carcinoma lobulare in situ pleomorfo

Carcinoma duttale in situ (CDIS)

Carcinoma intraduttale, non-infiltrante, NAS, CDIS di basso grado

CDIS di grado nucleare intermedio

CDIS di alto grado nucleare

TUMORI FIBROEPITELIALI E AMARTOMI DELLA MAMMELLA

Amartoma

Fibroadenoma

Tumore filloide

TUMORI DEL CAPEZZOLO

Adenoma del capezzolo

Tumore siringomatoso

Malattia di Paget del capezzolo

TUMORI MESENCHIMALI DELLA MAMMELLA

Tumori vascolari

Tumori fibroblastici e miofibroblastici

Tumori dei nervi periferici

Tumori del muscolo liscio

Tumori del tessuto adiposo

Altri tumori mesenchimali e condizioni simil-tumorali

TUMORI EMOLINFOPOIETICI DELLA MAMMELLA

Linfomi

TUMORI DELLA MAMMELLA MASCHILE

Carcinoma invasivo

Carcinoma in situ

TUMORI METASTATICI

SINDROMI GENETICHE TUMORALI

^ Carcinoma oncocitico
Carcinoma ricco in lipidi
Carcinoma ricco in glicogeno
Carcinoma sebaceo

Per alcune di queste forme possono esistere varianti istologiche² o forme miste con l'associazione di due o più tipi istologici. Indispensabile è la determinazione del grado di differenziazione secondo Elston ed Ellis³ che deve essere effettuato per tutti gli istotipi invasivi.

* **LESIONI PROLIFERATIVE INTRADUTTALI** (consultare Allegato n.2)

** **NEOPLASIA LOBULARE** (consultare Allegato n.2).

3.2 Determinazione di HER2 nel carcinoma della mammella: raccomandazioni ASCO/CAP (consultare Allegato n.2)

3.3 Classificazione molecolare

Il carcinoma della mammella è una malattia eterogenea e pazienti con tumori apparentemente simili per caratteristiche clinicopatologiche possono presentare un decorso clinico diverso.

In seguito alle indagini di analisi di espressione genica mediante metodica di “microarray” che hanno identificato una “intrinsic gene list” di 496 geni^{4,5}, sono stati individuati quattro sottotipi di carcinomi invasivi⁶:

- “Luminali A”: neoplasie con marcata espressione dei recettori ormonali;
- “Luminali B”: neoplasie che, pur esprimendo i recettori ormonali, hanno un rischio di recidiva elevato, presentano più elevato indice proliferativo correlato ad alta espressione dei geni di proliferazione;
- “HER2-enriched”: caratterizzati dalla presenza di espressione di HER2;
- “Basal like”: neoplasie caratterizzate dall'assenza di espressione dei recettori ormonali e di HER2 e da una aumentata espressione delle citocheratine basali (ad esempio CK5/6 e CK14).

Tali sottogruppi si sono dimostrati anche prognosticamente importanti, essendo i Luminali A carcinomi a prognosi favorevole, di molto migliore rispetto ai Luminali B, e presentando i carcinomi HER2 positivi e Basal-like la prognosi peggiore rispetto a tutti i sottogruppi^{4,5}.

All'interno di questi sottotipi esiste un'elevata eterogeneità. Alla luce delle nuove conoscenze patologiche e molecolari vi è una definizione di ulteriori sottotipi di carcinoma mammario. È stato ad esempio identificato, un altro sottogruppo di neoplasie con assenza di espressione dei recettori ormonali e di HER2, ma con markers di cellule staminali, bassa espressione di claudine (proteine di giunzione cellula-cellula) e infiltrato linfocitario di accompagnamento alla crescita tumorale, definito “claudin low” e

caratterizzato da cattiva prognosi^{7,8}. Inoltre, un'analisi dell'espressione genica di 587 carcinomi mammari triplo negativi ha permesso di identificare ben sei differenti sottotipi contraddistinti da una diversa biologia molecolare e da un diverso comportamento clinico: basal like 1 e 2 (BL1 e BL2), immunomodulatory (IM), mesenchymal (M), mesenchymal stem-like (MSL) e luminal androgen receptor (LAR)⁹. Un lavoro recentemente pubblicato ha ulteriormente chiarito come i sottotipi immunomodulatory e mesenchymal stem-like siano in realtà determinati dall'infiltrato linfocitario/infiammatorio e non da caratteristiche intrinseche di espressione genica relativa alle cellule tumorali¹⁰.

La creazione di linee cellulari derivanti di ciascun sottotipo ha poi permesso di mostrare una diversa sensibilità agli agenti chemioterapici e alle terapie target. Nella pratica clinica, la valutazione immunohistochimica dello stato dei recettori ormonali, del Ki67 e di HER2, permette di identificare in maniera surrogata i 4 sottogruppi fenotipici di carcinoma mammario che presentano una "relativa" corrispondenza con i 4 derivati dai profili di espressione genica¹¹.

I gruppi immunofenotipici di rilevanza clinica e con implicazioni terapeutiche importanti, anche a livello di terapia adiuvante, sono:

- **Luminali A:** recettori ormonali positivi, HER2 negativo e bassa attività proliferativa (di cui fanno parte frequentemente alcuni istotipi speciali quali carcinoma tubulare, carcinoma lobulare tipo classico). Secondo la Consensus di San Gallen 2013¹² i tumori mammari Luminali A sono rappresentati dai tumori con recettori estrogenici positivi, con recettori progestinici positivi con valore di positività superiore al 20%, con HER2 negativo e basso Ki67 (cut off 20% e non più 14% come riportato nella Consensus 2009).
- **Luminali B/HER2 negativi:** recettori ormonali positivi, HER2 negativo ed alta attività proliferativa;
- **Luminali B/HER2 positivi:** recettori ormonali positivi, HER2 sovraespresso (score 3+ delle reazioni di immunohistochimica) o amplificato, qualsiasi valore di attività proliferativa;
- **HER2 positivi (non luminali):** HER2 sovraespresso (score 3+ delle reazioni di immunohistochimica) o amplificato (FISH o altre metodiche di ibridazione in situ) ed entrambi i recettori ormonali negativi
- **Triplo-negativi:** assenza di espressione dei recettori ormonali e negatività di HER2. La corrispondenza tra il fenotipo "triplo negativo" individuato su base immunohistochimica e il sottogruppo intrinseco "basal like" individuato su base genica, esiste solo nell'80% circa dei casi, a dimostrazione ulteriore

dell'estrema eterogeneità presente all'interno di questi sottogruppi. All'interno del sottogruppo “triplo negativo” sono compresi alcuni istotipi speciali come il midollare tipico e l'adenoido-cistico, a basso rischio di ripresa. Analisi retrospettive hanno associato i quattro sottotipi a differenze in sopravvivenza libera da malattia, sedi di ripresa di malattia e sopravvivenza globale.¹³

3.3.1 Classificatori prognostici genomici

Per definire con maggiore precisione la prognosi e selezionare il miglior trattamento per la singola paziente si sono studiati profili genici con un numero più limitato di geni ed alcuni di questi test, valutati prevalentemente in studi retrospettivi, sono già in uso in alcuni Paesi. Sono oggi disponibili in commercio principalmente cinque test di analisi dei profili genici del carcinoma della mammella, ovvero Prosigna[®] (PAM50), Mammaprint[®], Oncotype DX[®], Breast Cancer Index[®] ed Endopredict[®]. Tutti sono eseguibili a partire da tessuto paraffinato, incluso il Mammaprint originariamente sviluppato su RNA estratto da tessuto fresco congelato. Prosigna[®] e Mammaprint[®] sono stati approvati in USA dall'FDA¹⁴

Nonostante la robusta validazione retrospettiva in trial clinici randomizzati prospettici, dati di validazione su base prospettica sono disponibili per due di queste firme, raggiungendo pertanto livello di evidenza IA (vedi Allegato 6). Sono stati infatti condotti tre studi prospettici randomizzati su ampia casistica che confrontano i profili genici con i criteri standard nel selezionare **le pazienti con carcinoma mammario recettori ormonali positivi ed HER2 negativo** che possano beneficiare di un trattamento chemioterapico adiuvante in aggiunta alla terapia endocrina. I primi due studi americani, il TAILORx ed il RxPONDER, valutano il test **Oncotype Dx[®]** che analizza l'espressione di 21 geni su tessuto paraffinato (molecole di RNA con la metodica RT-PCR) e classifica i tumori con recettori ormonali positivi in base ad un “recurrence score” in tre gruppi¹⁵. Nel TAILORx sono state arruolate pazienti con linfonodi ascellari negativi¹³, mentre nello studio RxPONDER pazienti con 1-3 linfonodi ascellari positivi. Il terzo studio condotto in Europa, il MINDACT, utilizza invece il test **MammaPrint[®]** che analizza 70 geni su tessuto fresco congelato (DNA microarray) e classifica i tumori in basso ed alto rischio di ripresa¹⁶. In quest'ultimo studio sono state arruolate anche pazienti con tumori triplo negativi ed HER2-positivi e con interessamento di 1-3 linfonodi ascellari.

Lo studio prospettico TAILORx^{17,18} ha arruolato globalmente 10.273 donne con carcinoma mammario recettori ormonali positivi, HER2-negativo e linfonodi ascellari negativi, le quali presentavano caratteristiche clinico-patologiche in linea con la raccomandazione per chemioterapia adiuvante secondo NCCN Guidelines, compreso un diametro del tumore primitivo compreso tra 1,1 e 5 centimetri oppure tra 0,6 ed 1 centimetro G2-G3. In tutte queste donne è stato valutato il Recurrence Score con Oncotype DX: le pazienti con RS <11 ricevevano solo terapia ormonale, le pazienti con RS >25 chemioterapia e terapia endocrina, le pazienti con RS tra 11 e 25 venivano randomizzate a ricevere ormonoterapia con o senza chemioterapia. I risultati relativi alle 1626 pazienti con basso recurrence score (pari al 15,9% delle pazienti eleggibili) hanno presentato a 5 anni un tasso di disease-free survival del 93,8% (95% CI, 92,4-94,9); il tasso di pazienti libere da ricaduta a distanza era del 99,3% (95% CI, 98,7 to 99,6), e la sopravvivenza del 98% (95% CI, 97,1-98,6). Più recentemente sono stati pubblicati i risultati relativi al gruppo di pazienti con RS tra 11 e 25 (pari al 69% delle pazienti arruolate): l'endpoint primario dello studio era la non-inferiorità della terapia endocrina rispetto alla terapia endocrina + chemioterapia in questo gruppo. I tassi di disease-free survival a 9 anni sono risultati simili nei due bracci di trattamento: 83,3% (terapia endocrina) e 84,3% (terapia endocrina + chemioterapia), HR 1,08 (95% CI 0,94-1,24, limite pre-definito per dimostrare la non-inferiorità = 1,322; p=0,026). Anche i tassi di sopravvivenza libera da recidiva a distanza, sopravvivenza libera da recidiva locoregionale o a distanze e sopravvivenza globale sono risultati sovrapponibili tra i due bracci di trattamento.

Una analisi di sottogruppi non programmata ha suggerito in questo studio di non-inferiorità, per donne di età <50 anni, un beneficio con CT in termini di DFS a 10 anni del 6,6% per RS 16-20 (soprattutto eventi loco-regionali) e del 8,7% per RS 21-25 (soprattutto eventi sistemici), con un'aumento della sopravvivenza a 10 anni in quest'ultimo gruppo dell'1,2%¹⁸.

Sono stati inoltre pubblicati i dati relativi allo studio di fase III MINDACT il cui obiettivo primario era valutare prospetticamente l'utilità clinica dell'aggiunta della 70-gene signature ai tradizionali criteri clinico-patologici nel selezionare le pazienti da candidare a chemioterapia adiuvante. Nell'ambito delle 1550 pazienti ad alto rischio clinico e basso rischio genomico non randomizzate a ricevere la chemioterapia, la sopravvivenza libera da metastasi a 5 anni è stata del 94,7% (95% CI 92,5-96,2). La differenza assoluta in sopravvivenza tra queste pazienti e quelle che hanno ricevuto chemioterapia è stata

del 1,5% e gli autori dello studio concludono che alla di luce di tali risultati circa il 46% delle pazienti ad alto rischio clinico potrebbero non ricevere chemioterapia adiuvante in aggiunta all'ormonoterapia¹⁹.

Piu' recentemente sono stati condivisi i risultati dello Studio SWOG S1007 RxPONDER²⁰, che ha valutato il beneficio della chemioterapia in donne con carcinoma mammario positivo per il recettore ormonale in fase iniziale, HER2-negativo e malattia con linfonodi positivi, sulla base del risultato di Oncotype DX. I dati mostrano che le donne in postmenopausa con carcinoma mammario ormono-positivo, HER2-negativo con metastasi linfonodali in non piu' di tre linfonodi e un punteggio di RS derivato da Oncotype DX ≤ 25 non traggono ulteriori benefici dall'aggiunta della chemioterapia alla terapia endocrina e possono evitare in modo sicuro il trattamento chemioterapico adiuvante. D'altra parte, le donne in premenopausa con le stesse caratteristiche hanno sperimentato una riduzione del rischio relativo del 45% negli eventi di sopravvivenza libera da malattia invasiva con l'aggiunta di chemioterapia.

Nel 2016 ASCO/CAP²¹ ha prodotto raccomandazioni per l'utilizzo dei test molecolari di gene expression profile (GEP) nel guidare l'aggiunta della chemioterapia adiuvante alla terapia endocrina, in pazienti con tumori della mammella positivi per recettori ormonali e negativi per HER2, considerando anche lo stato linfonodale. In particolare, sono ritenuti raccomandabili, Oncotype DX® e PAM50-Prosigna® (entrambe prodotti negli USA) con alto grado di evidenza nei carcinomi ER/PgR-positivi, HER2-negativi e senza metastasi linfonodali, mentre, in analogia alle linee guida europee, l'utilizzo dei test non è raccomandabile nei tumori HER2+ o tripli negativi.

Durante la conferenza di Saint Gallen del 2021²² il Panel degli esperti, sulla base dei risultati recenti di trial prospettici, ha supportato il valore dei test genomici come strumento utile nella decisione nella stragrande maggioranza dei casi in cui la chemioterapia viene presa in considerazione per i tumori ER-positivi, HER2-negativi, indipendentemente dal grado o dallo stato menopausale del paziente (e nel carcinoma mammario maschile), e in entrambi i casi N0 o con stadio clinico N1, ma non in stadio N2 o superiore dove la chemioterapia è standard.

L'uso dei GEP non è invece raccomandato per scegliere se estendere la terapia endocrina adiuvante, poiché non esistono dati prospettici e i dati retrospettivi non sono riconosciuti sufficienti a giustificare l'uso routinario dei test genomici in questo setting. Il ruolo principale dei test molecolari è pro o contro la

chemioterapia adiuvante, perciò, in pazienti che non sono candidate alla chemioterapia adiuvante a seguito di comobirdità o stadio/rischio del tumore, o in pazienti che “ovviamente” necessitano chemioterapia, che includono tipicamente carcinomi della mammella stadio III, non c’è necessità di utilizzo routinario dei test genomici. In generale, la zona “a metà” è dove i test possono essere utili, ossia tumori tra 1 e 3 cm, con zero sino a due o tre linfonodi e indice di proliferazione intermedio. I test multigenici non devono comunque essere il solo fattore considerato nel prendere decisioni di procedere con o evitare la chemioterapia.

I test multigenici ad oggi disponibili sono 5:

- **Oncotype DX®**,
- **Mammaprint®**
- **PAM50-Prosigna®**
- **Breast Cancer Index®**
- **EndoPredict®**

Si specifica, tuttavia, che solo per Mammaprint ed Oncotype Dx sono ad oggi disponibili trial clinici randomizzati.

In data 07/07/2021 è stato pubblicato in G.U. (21A04069, GU Serie Generale n.161 del 07-07-2021) il Decreto “**Modalità di riparto e requisiti di utilizzo del fondo per i test genomici per il carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce**” del 18/05/2021 che stabilisce che “al fine di garantire alle donne con carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce un trattamento personalizzato sulla base di informazioni genomiche, evitando il ricorso a trattamenti chemioterapici e l’aggravamento del rischio di contagio da COVID-19 per la riduzione delle difese immunitarie, a decorrere dall’anno 2021, nello stato di previsione del Ministero della salute, è istituito un fondo, con una dotazione di 20 milioni di euro annui, destinato, nei limiti del medesimo stanziamento, al rimborso diretto, anche parziale, delle spese sostenute per l’acquisto da parte degli ospedali, sia pubblici

sia privati convenzionati, di test genomici per il carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce”. A decorrere dall’anno 2021, le suddette risorse sono ripartite tra le regioni e le province autonome tenendo conto del numero dei test da somministrare in relazione alla popolazione femminile residente, alla potenziale incidenza e prevalenza del carcinoma mammario e alla stratificazione clinico-patologica secondo la tabella riportata in Allegato 9 di queste linee guida.

Indicazione, prescrizione, esecuzione, utilizzo e monitoraggio dei test genomici nell'ambito del percorso di cura con garanzia di presa in carico multidisciplinare e di appropriatezza d'uso

- I test genomici sono indicati nei casi incerti quando è necessaria l'ulteriore definizione della effettiva utilità della chemioterapia adiuvante post-operatoria, in aggiunta alla ormonoterapia, per le pazienti affette da carcinoma mammario in fase iniziale (stadio I-IIIa) ER/HER2- identificate dopo stratificazione clinica, istopatologica e strumentale radiologica. I test genomici NON sono indicati nei casi in cui la paziente correttamente informata abbia negato il consenso alla eventuale chemioterapia adiuvante nè quando, a giudizio clinico dell'oncologo, le caratteristiche e le condizioni cliniche della paziente facciano escludere la possibilità della chemioterapia.
- I test genomici NON sono altresì indicati per pazienti, sempre con carcinoma in fase iniziale ER+/HER- identificate dopo stratificazione clinico-patologica (tabella 3) come a BASSO rischio di ricorrenza, e perciò candidate alla ormonoterapia senza chemioterapia adiuvante post operatoria, o ad ALTO rischio di ricorrenza, e perciò candidate alla associazione ormonoterapia + chemioterapia adiuvante post operatoria.

Tabella 3 Definizione di BASSO e ALTO rischio.

BASSO RISCHIO	ALTO RISCHIO
Le seguenti 5 caratteristiche:	Almeno 4 delle seguenti caratteristiche:
G1	G3
T1 (a-b)	T3-T4
Ki67 <20%	ER <30%
N0	Ki67 >30%

<i>*In caso di T1a non è indicato l'accesso al test in presenza di almeno altri 2 parametri favorevoli</i>	N+ (>3 linfonodi NON indicazione al test)
--	---

La prescrizione dei test genomici viene effettuata dall'equipe multidisciplinare dei centri di senologia che hanno in carico la paziente per l'indicazione, l'esecuzione e il follow up della eventuale chemioterapia adiuvante, tenuto conto delle preferenze espresse dalla paziente, opportunamente informata. Nel rispetto del principio costituzionale di eguaglianza, la prestazione viene assicurata, laddove sussistano i presupposti clinici, indipendentemente dall'appartenenza di genere.

Il test genomico è eseguito sul campione di tessuto tumorale ottenuto da resezione chirurgica, il più rappresentativo della lesione e adeguatamente fissato in formalina e incluso in paraffina.

3.4 Classificazione secondo il sistema TNM

L'estensione della malattia viene descritta con criteri classificativi tradizionali ed il sistema TNM è il più frequentemente adottato.

Dal gennaio 2018 è in uso il sistema di classificazione TNM rivisto dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC-ottava edizione) (Tabelle 4 e 5).^{23,24}

L'Ottava Edizione della classificazione AJCC vede la classificazione anatomica, basata sulla sola estensione anatomica del carcinoma mammario (T, N, M), ed una classificazione prognostica (Prognostic Stage Group) che include oltre alle variabili anatomiche (T, N e M), anche il grado tumorale, lo stato dei recettori ormonali e lo stato di HER2 (Allegato n. 4). Inoltre, nei tumori ER+/HER2- è previsto, in caso di utilizzo di signature prognostica con risultato di basso rischio il cambio di stadio verso uno stadio a migliore prognosi.

La classificazione prognostica dovrà essere usata negli USA.

La classificazione anatomica è comunque applicabile per le regioni del mondo in cui non possono essere ottenuti di routine i biomarcatori e/o le firme prognostiche.

Rispetto all'edizione del 2010, le principali modifiche della nuova versione sono²⁵:

- Rimozione del carcinoma lobulare in situ (LCIS) dal TNM, in quanto considerato un'entità benigna: in caso di forma pura di LCIS non vi sarà uno stadio pTis, che viene riservato esclusivamente ai carcinomi duttali in situ (DCIS).
- Indicazioni più precise sui metodi di misurazione patologica del tumore e delle metastasi linfonodali:
 - Si approssimano tumori con diametro superiore a 1 mm e inferiore a 2 mm, a 2 mm;
 - Si sottolinea come depositi microscopici peritumorali identificati incidentalmente non debbano alterare la misurazione della dimensione tumorale che è ben approssimata dal diametro maggiore del nodo tumorale che si ritiene una ragionevole approssimazione del carico tumorale;
 - Per i carcinomi multifocali si raccomanda di effettuare correlazioni radiologiche grazie alle quali si può essere guidati nell'identificazione di due tumori come distinti; non si esclude che un tumore multifocale sia riscontrato esclusivamente a livello anatomico-patologico microscopico, senza una evidenza radiologica. Tutte le volte che si identifica un tumore multifocale il suffisso "m" deve essere utilizzato;
 - Per i noduli cutanei che identificano uno stadio pT4b si sottolinea come questi debbano essere identificati alla osservazione macroscopica e debbano essere separati dal tumore principale;
 - Per il carcinoma infiammatorio che identifica uno stadio pT4d si sottolinea come questa sia una definizione basata necessariamente su dati clinici che evidenzino un edema e un eritema della cute in almeno un terzo della mammella;
 - Per la valutazione anatomopatologica di tumori sottoposti a terapia neoadiuvante si ribadisce come la valutazione della dimensione tumorale (ypT) vada effettuata esclusivamente misurando la il focus maggiore di neoplasia residua (se presente) e non il letto tumorale riscontrabile dalla cicatrice di fibrosi che spesso permane; la presenza di multipli foci residui deve essere indicata con la lettera (m). In maniera parallela, vi è un chiarimento della definizione dell'N patologico dopo terapia neoadiuvante che deve basarsi sul più ampio focus

di tumore residuo all'interno del linfonodo, se presente. La fibrosi correlata al trattamento adiacente ai depositi tumorali nel linfonodo non deve essere inclusa nella dimensione e nella classificazione dell'ypN.

- Per linfonodi metastatici (definizione del pN patologico) si deve misurare il maggiore aggregato di cellule tumorali tra loro contigue senza sommare cluter tumorali separati: se presenti sono da considerare soprattutto per definire la micrometastasi rispetto alla macrometastasi. Il parametro pN come sopra definito pone delle problematiche di utilizzo della metodica molecolare OSNA (*come One Step Nucleic Acid amplification*) che potrebbe portare ad una sovrastadiazione pN, essendo una metodica che si basa sulla estrazione di mRNA da un omogenato di linfonodo impedendo la misurazione del deposito metastatico maggiore.
- Miglior definizione della categoria cNx da applicare solo nei casi in cui i linfonodi siano stati rimossi e non possano essere esaminati all'imaging o all'esame clinico. La categoria cN0 deve essere assegnata quando la valutazione dei linfonodi è fattibile e l'imaging e l'esame clinico risultano negativi.
- Definizione della categoria pM1 da utilizzarsi solo nei casi in cui la classificazione cM1 venga confermata microscopicamente.

Tabella 4. Classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione)

Classificazione clinica
<p>Tumore primitivo (T): Tx: tumore primitivo non definibile T0: non evidenza del tumore primitivo Tis: carcinoma in situ: Tis (DCIS) Carcinoma duttale in situ Tis (Paget) Malattia di Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo e/o in situ nel parenchima mammario sottostante⁽¹⁾ T1: tumore della dimensione massima fino a 20 mm T1mi: microinvasione \leq 1 mm T1a: tumore dalla dimensione compresa tra 1 mm e 5 mm (arrotondare misurazioni comprese tra 1.0-1.9 mm a 2 mm) T1b: tumore dalla dimensione >5 mm e \leq 10 mm T1c: tumore dalla dimensione $>$ 10 mm e \leq 20 mm T2: tumore superiore a 20 mm ma non superiore a 50 mm nella dimensione massima T3: tumore superiore a 50 mm nella dimensione massima T4: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute (ulcerazione o noduli cutanei)⁽²⁾ T4a: estensione alla parete toracica (esclusa la sola aderenza/invasione del muscolo pettorale)</p>

T4b: Ulcerazione della cute e/o noduli cutanei satelliti ipsilaterali e/o edema della cute (inclusa cute a buccia d'arancia) che non presenta i criteri per definire il carcinoma infiammatorio

T4c: presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b

T4d: carcinoma infiammatorio⁽³⁾

Linfonodi regionali (N):

Nx: linfonodi regionali non valutabili (ad esempio, se precedentemente asportati)

N0: linfonodi regionali liberi da metastasi (agli esami strumentali e all'esame clinico)

N1: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali mobili (livello I-II)

cN1mi: micrometastasi (approssimativamente 200 cellule, deposito maggiore di 0.2 mm, ma nessuno maggiore di 2.0 mm)⁽⁴⁾

N2: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) che sono clinicamente fissi o fissi tra di loro; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari

N2a: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) fissi tra di loro o ad altre strutture

N2b: metastasi solamente nei linfonodi mammari interni omolaterali e in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari (livello I-II)

N3: metastasi in uno o più linfonodi sottoclaveari omolaterali (livello III ascellare) con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari del livello I, II; o nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari livello I-II; o metastasi in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni

N3a: metastasi nei linfonodi sottoclaveari omolaterali

N3b: metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari

N3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari

Metastasi a distanza (M):

Mx: metastasi a distanza non accertabili (ma la diagnostica per immagini non è richiesta per assegnare la categoria M0)

M0: non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza

cM0(i+): non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza, ma depositi di cellule tumorali evidenziati mediante biologia molecolare o microscopicamente nel sangue, midollo osseo o in altri tessuti diversi dai linfonodi regionali, di dimensioni non superiori a 0,2 mm in una paziente senza segni o sintomi di metastasi

M1: metastasi a distanza evidenziate mediante classici esami clinico e radiologico e/o istologicamente dimostrate di dimensioni superiori a 0,2 mm (pM).

Classificazione patologica

pT: Tumore primitivo

La classificazione patologica del tumore primitivo corrisponde a quella clinica.

pN: Linfonodi regionali⁽⁵⁾

pNx: i linfonodi regionali non possono essere definiti (ad esempio: non sono stati prelevati o sono stati rimossi in precedenza)

pN0: non metastasi nei linfonodi regionali identificate istologicamente o presenza di sole cellule tumorali isolate (ITC)

Nota: si definiscono cellule tumorali isolate (isolated tumor cell= ITC) piccoli aggregati di cellule non più grandi di 0,2 mm o singole cellule tumorali o un piccolo raggruppamento di cellule con meno di 200 cellule in una singola sezione istologica. Le cellule tumorali isolate possono essere evidenziate con i metodi istologici tradizionali o con metodi immunistochimici. I linfonodi contenenti solo cellule tumorali isolate sono esclusi dalla conta totale dei linfonodi positivi ai fini della classificazione N, ma dovrebbero essere inclusi nel numero totale dei linfonodi esaminati.

pN0 (i-): non metastasi nei linfonodi regionali all'istologia (con colorazione standard ematossilina eosina), negativo il metodo immunistochimico

pN0 (i+): presenza di cellule maligne (ITC) nei linfonodi regionali non superiori a 0,2 mm (evidenziate con ematossilina-eosina o con l'immunistochimica)

pN0 (mol-): non metastasi nei linfonodi regionali istologicamente accertate, RT-PCR (real time- polymerase chain reaction) negativa

pN0 (mol+): RT-PCR positiva ma non metastasi nei linfonodi regionali all'istologia o all'immunistochimica; non identificate ITC

pN1: micrometastasi; o metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali; e/o metastasi (micro- o macro-) nei linfonodi mammari interni omolaterali rilevate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili⁽⁵⁾

pN1mi: micrometastasi (aggregato di cellule tumorali contigue di dimensioni superiori a 0,2 mm e/o più di 200 cellule, ma non più grandi di 2 mm)

pN1a: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno una metastasi delle dimensioni massime superiori a 2

mm

pN1b: metastasi nei linfonodi mammari interni, ITC escluse

pN1c: combinazione di pN1a e pN1b

pN2: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi mammari interni omolaterali agli esami strumentali in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

pN2a: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno una localizzazione tumorale delle dimensioni massime superiori a 2 mm

pN2b: metastasi clinicamente rilevabili⁽⁶⁾ nei linfonodi mammari interni, con o senza conferma istologica, in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari2 **pN3:** metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari (livello III ascellare) omolaterali; o metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali evidenti all'indagine strumentale in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari positivi livello I-II; o metastasi in più di 3 linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche evidenziate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili⁽⁶⁾; o metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

pN3a: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali (almeno uno delle dimensioni massime superiori a 2 mm); o metastasi nei linfonodi sottoclavicolari (linfonodi ascellari III livello)

pN3b: pN1a o pN2a in presenza di cN2b (linfonodi mammari interni omolaterali positivi all'analisi strumentale), o pN2a in presenza di pN1b

pN3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

⁽¹⁾ I carcinomi nel parenchima mammario associati con malattia di Paget sono classificati in base al diametro e alle caratteristiche della malattia parenchimale, sebbene debba essere annotata la malattia di Paget.⁽²⁾ La sola invasione del derma non permette la classificazione del tumore come pT4.⁽³⁾ Il carcinoma infiammatorio è caratterizzato da alterazioni cutanee tipiche che coinvolgono un terzo o più della cute mammaria. È importante sottolineare che la diagnosi di carcinoma infiammatorio è fondamentalmente clinica. Le alterazioni della cute possono essere dovute al linfedema causato dagli emboli tumorali nei vasi linfatici, ma il riscontro istologico di tali emboli non è necessario per la diagnosi di carcinoma infiammatorio. Emboli tumorali nei linfatici non associati alle alterazioni cutanee dovrebbero essere categorizzati secondo il diametro tumorale.⁽⁴⁾ cN1mi è raramente utilizzato ma può essere appropriato in rari casi dove il linfonodo sentinella sia stato effettuato prima dell'intervento chirurgico, molto verosimilmente questo si può verificare nei casi trattati con terapia neoadiuvante.⁽⁵⁾ I suffissi (sn) e (fn) dovrebbero essere aggiunti alla categoria N per denotare la conferma di metastasi basata sul linfonodo sentinella o su FNA/core biopsy, rispettivamente⁽⁶⁾ Clinicamente rilevabili= rilevati mediante studi di diagnostica per immagini (esclusa la linfoscintigrafia) o mediante esame clinico e con caratteristiche altamente sospette per malignità o presunta macrometastasi patologica in base ad agoaspirato con ago sottile ed esame citologico.**Tabella 5.** Classificazione in stadi del carcinoma mammario –AJCC 2017 (Ottava edizione)

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

*T1 include T1mic

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

-M0 comprende M0(i+).

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

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

-La designazione di stadio può cambiare se esami diagnostici per immagine rivelano la presenza di metastasi a distanza, a condizione che siano stati eseguiti entro quattro mesi dalla diagnosi in assenza di progressione di malattia e che la paziente non abbia ricevuto terapia neoadiuvante.
-I prefissi “yc” ed “yp” applicati alla classificazione T e alla classificazione N indicano la stadiazione dopo terapia neoadiuvante. Nessun gruppo di stadio è assegnato nel caso di ottenimento di una risposta completa patologica (ad esempio ypT0ypN0cM0).

NOTA- In alcuni centri viene attualmente utilizzata una metodica molecolare per l’analisi del linfonodo sentinella in toto, indicata come One Step Nucleic Acid amplification (OSNA) che si basa sulla analisi della presenza di RNA per la CK18 espressa elettivamente dai carcinomi mammari. OSNA definisce 3 categorie diagnostiche: OSNA-: linfonodo negativo e con presenza di livelli di RNA riconducibili a “cellule tumorali isolate; OSNA+: presenza di micrometastasi; OSNA++: presenza di macrometastasi. Il valore diagnostico di tale test è stato provato in alcuni studi^{26,27}

Come sopra accennato, in questa versione della classificazione AJCC viene raccomandata inoltre la raccolta di informazioni relativa a fattori prognostici quali il grading istologico, lo stato dei recettori ormonali (ER e PgR) e lo stato di HER2, che possono influenzare la stadiazione nella versione prognostica della stadiazione stessa. Nonostante infatti la classificazione del carcinoma mammario debba rimanere fondata su fattori anatomici (TNM), il riconoscimento del valore prognostico del grado tumorale, dell’espressione dei recettori tumorali, e dell’amplificazione di HER2 hanno determinato la loro introduzione all’interno della Classificazione Prognostica. Tale cambiamento, che dovrebbe rendere maggiormente preciso, flessibile e personalizzato il sistema stadiativo, è stato introdotto sulla base dell’analisi di ampi database^{24,25}. Inoltre, per i tumori ER+/HER2- pN0, è proposto l’utilizzo di test molecolari multigenici prognostici che possono sottostadiare (ma mai in nessun caso sovrastadiare) il tumore in caso di risultato di basso rischio di ricorrenza. Tutti i principali test molecolari prognostici sono presi in considerazione (Oncotype Dx[®], Mammaprint[®], Prosigna[®], Endopredict[®], Breast Cancer Index[®]), tuttavia si sottolinea come le maggiori evidenze di livello IA siano riportate per l’Oncotype Dx[®] e come tale test rappresenti l’unico pannello multigenico incluso all’interno della Tabella del Prognostic Stage Group di questa classificazione in quanto supportato da dati prospettici di Livello 1.

Sono fornite tabelle nell’Allegato n.3 (a cui si rimanda) sulla base delle quali, a seconda del grado e dello stato di ER/PgR/HER2 lo stadio clinico finale può subire modifiche di categoria finale²⁴.

In Italia, si ricorda che al momento i test molecolari multigenici non rientrano al momento nei LEA e non sono quindi rimborsabili.

3.5 Fattori prognostici e predittivi

I fattori prognostici sono correlati alla prognosi della paziente (alla sopravvivenza) mentre i fattori predittivi alla eventuale efficacia di un trattamento antitumorale.

Esistono fattori prognostici che si sono dimostrati essere importanti²⁷ ed utili nella scelta del tipo di trattamento quali:

- Dimensioni del tumore;
- Stato dei linfonodi ascellari;
- Grado istologico;
- Attività proliferativa (Ki67);
- Tipo istologico;
- Invasione vascolare;
- Stato di HER-2;
- Stato dei recettori ormonali;
- Età della paziente (< 35 anni: prognosi peggiore)
- Profili di espressione genica (Luminal A, Luminal B, HER2-enriched, Basal-Like)
- Classificatori genomici se disponibili (vedere paragrafo 3.3.1),

Dimensioni del tumore: è difficile definire un valore soglia al di sotto o al di sopra del quale il tumore possa essere considerato a cattiva o a buona prognosi, fatta eccezione per i tumori molto piccoli. Tuttavia, anche nei tumori pT1a e pT1b la valutazione del rischio non può prescindere dal considerare gli altri parametri prognostici, quali lo stato dei linfonodi ascellari, i fattori biologici (Ki-67, stato dei recettori ormonali, stato di HER2, grading) e l'età della paziente.

Stato dei linfonodi ascellari: dovrebbe essere valutato insieme agli altri fattori prognostici.

L'impatto della presenza delle cellule tumorali isolate (ITC) o di micrometastasi nel linfonodo sentinella sulla prognosi non sembra essere rilevante⁶⁻²⁹,

Grado istologico: un grado istologico elevato (G3) è considerato un fattore prognostico sfavorevole. Più difficile è la valutazione di un grado istologico intermedio (G2): analizzando il profilo genico (97 geni) del grado istologico intermedio (test non disponibile per un uso routinario) si è visto che il G2 istologico viene riclassificato come G3 o G1 molecolare.³⁰

Attività proliferativa: l'attività proliferativa misurata tramite l'espressione del Ki67 (percentuale di nuclei di cellule tumorali che si colorano con l'anticorpo per la proteina MIB1 codificata dal gene *MIK167*) è oggi un fattore prognostico riconosciuto.

Alcuni studi hanno mostrato il suo valore prognostico e la sua utilità nel predire la risposta e l'outcome clinico.³¹ In uno studio condotto su 357 tumori della mammella studiati con i profili di espressione genica, nei 144 casi identificati come luminali in base alla metodica molecolare, è stato identificato all'immunoistochimica un cut-off del Ki67 pari al 14%, in grado di separare i casi luminali A dai luminali B/HER2-negativi¹¹ (vedere paragrafi 3.3). Ad oggi non è ancora possibile definire un valore soglia unico al di sotto o al di sopra del quale il tumore possa essere definito a bassa o ad elevata attività proliferativa al fine di predire l'efficacia della chemioterapia o della ormonoterapia. Esistono inoltre problematiche relativamente alla standardizzazione delle procedure per la lettura del risultato³². Un recente studio ha mostrato come la riproducibilità della valutazione del Ki67 sia molto buona sotto il 5% e sopra il 30%, e anche il Panel di esperti di St. Gallen supporta la raccomandazione secondo la quale tumori con Ki67 < 5% non necessitano di chemioterapia, mentre i tumori con Ki67 > 30% debbano ricevere chemioterapia o essere presi in considerazione per chemioterapia adiuvante²². La maggior parte dei tumori ER-positivi allo stadio iniziale, tuttavia, rientra tra questi estremi. Il Panel non ha potuto definire una soglia di Ki67 coerente tra il 10% e il 25% per raccomandare l'aggiunta della chemioterapia nel tumore mammario ER-positivo con linfonodi negativi, e un'ampia frazione del gruppo di esperti ritiene che tale soglia semplicemente non sia nota²².

Tipo istologico: gli istotipi tubulare, cribriforme, adenoideo-cistico, hanno una prognosi favorevole³³. Anche il carcinoma NST con pattern "midollare" è stato da sempre associato a buona prognosi, tuttavia è stato dimostrato come l'espressione di alti livelli di geni correlati alla componente infiammatoria sia fattore indipendente di prognosi³⁴ suggerendo pertanto che la buona prognosi del carcinoma con aspetti midollari possa essere correlata alla componente infiammatoria².

Va sottolineato che: i) la nuova classificazione WHO non contempla più l'istotipo midollare, che viene invece inserito tra i quadri morfologici speciali dei carcinomi NST, caratterizzato da ricca componente di linfociti intratumorali; ii) diversi studi negli ultimi anni hanno dimostrato il valore prognostico

indipendente di buona prognosi dei linfociti intratumorali nel carcinoma della mammella (cfr. pertanto “Linfociti intratumorali”).

Per il carcinoma lobulare, istotipo speciale di piu' frequente diagnosi, i dati di prognosi risultano controversi³². Uno studio ha messo in evidenza una prognosi simile o migliore rispetto alle pazienti affette da carcinoma NST nei 10 anni dalla prima diagnosi, tuttavia il vantaggio viene perso oltre i 10 anni di follow up. Esistono poi diverse varianti istologiche di carcinomi lobulari e la variante classica presenta prognosi migliore rispetto alle altre varianti, quali quella solida o pleomorfa. Va ricordato anche che la modalità di crescita del carcinoma lobulare è piuttosto insidiosa portando spesso al riconoscimento in stadio piu' avanzato, inoltre il carcinoma lobulare è tipicamente multifocale. Infine, il pattern di metastatizzazione presenta peculiari sedi di metastasi, quali il tratto gastrointestinale, ovaio, sierose

Invasione vascolare: l'invasione vascolare non è universalmente accettata come fattore prognostico, ma in diversi studi è stata riportata essere predittiva di una peggiore sopravvivenza libera da riprese e sopravvivenza globale nelle pazienti N- e con altri fattori di rischio quali il grado istologico, le dimensioni del tumore e lo stato dei recettori ormonali^{35,36}. Recentemente anche in uno studio di popolazione su ampia casistica è stato evidenziato che nelle donne con tumori della mammella operabili (N- ed N+) l'invasione vascolare era predittiva di una peggiore sopravvivenza libera da malattia invasiva e di sopravvivenza globale in presenza di altri fattori prognostici sfavorevoli³⁷.

Stato di HER2: la sovraespressione di HER2 all'immunoistochimica e l'amplificazione genica di HER2, presenti in circa il 13%-15% dei carcinomi mammari, rappresentano un consolidato fattore prognostico e un fattore predittivo di risposta ai farmaci anti-HER2 e verosimilmente di resistenza alla terapia endocrina³⁸. È estremamente importante che la determinazione venga effettuata in laboratori accreditati. I due metodi più utilizzati sono l'immunoistochimica che valuta l'eventuale sovraespressione del recettore HER2 e l'ibridazione in situ (in situ hybridization, ISH, tipicamente in fluorescenza, nota come FISH) che misura l'amplificazione del gene. Il tumore viene definito HER2 positivo se con la metodica immunoistochimica viene riscontrata una positività valutata come score 3 + o se è presente una amplificazione genica con la metodica FISH. Nei casi risultati score 2+ in immunoistochimica va effettuata la valutazione dello stato di HER2 tramite ISH. Si veda l'Allegato n.2 per le raccomandazioni ASCO/CAP più aggiornate per la determinazione dello stato di HER2 con immunoistochimici e ISH.

Recentemente, sono stati riportati dati promettenti di attività antitumorale di nuove strategie anti-HER2 (nuovi anticorpi monoclonali farmaco-coniugati Trastuzumab Deruxtecan⁴⁰ e Trastuzumab Duocarmazine⁴¹) in pazienti con neoplasia “HER2-low”. Nell’ambito di tali studi, il carcinoma mammario HER2-low si definiva come: IHC score 2+ in assenza di amplificazione del gene HER2 in ISH o IHC score 1+ (ISH negativa o non eseguita). Sulla scorta del crescente interesse nei confronti dell’emergente categoria di carcinoma mammario HER2-low, è stato inoltre recentemente proposto un adattamento della terminologia clinica⁴², distinguendo nell’ambito del carcinoma mammario HER2-negativo, tumori “HER2-zero” e tumori “HER2-low-positive”, allo scopo di fornire una base per un futuro consensus internazionale.

Stato dei recettori ormonali (ER e PgR): è importante definire lo stato sia dei recettori estrogenici che progestinici e riportare la percentuale delle cellule positive che deve essere valutata come una variabile quantitativa continua. Le nuove raccomandazioni dell’ASCO per la determinazione immunohistochemica dei recettori ormonali considerano positivi i tumori con almeno 1% di cellule positive⁴³. Esiste comunque una relazione tra i livelli di positività dei recettori ed i benefici ottenuti con i trattamenti ormonali sia nella malattia metastatica che nel setting adiuvante e neoadiuvante. Pertanto, i tumori con elevati livelli di recettori sono quelli che hanno maggiori probabilità di beneficiare di una terapia endocrina anche se molti altri fattori possono influenzare l’ormonoresponsività dei tumori come lo stato di HER2, il grado istologico ed il Ki67. Alcuni studi suggeriscono che i tumori “ER-low” con espressione di ER compresa tra l’1% e il 9%, che rappresentano <2% di tutti i tumori ER-positivi, hanno una prognosi meno favorevole rispetto ai tumori ER-positivi con espressione >10%, spesso presentano anche firma genomica di tipo “basal-like” e rispondono alla chemioterapia neoadiuvante in maniera simile ai carcinomi a fenotipo triplo negativo^{44,45}. Tuttavia, altri studi retrospettivi suggeriscono che gli esiti per i tumori con espressione di ER dall’1% al 9% sono intermedi tra quelli veramente ER-negativi ed ER-positivi >10%⁴⁶. Il Panel di esperti di St. Gallen ha discusso tale tematica nell’ultima Consensus Conference del 2021 ed è stato ancora una volta diviso sulla soglia ottimale di ER per l’inizio della terapia endocrina²².

Multifocalità: per multifocalità si intende la presenza di più focolai di tumore separati da parenchima sano. Si definiscono come “nodi satelliti” del nodo principale lesioni che distano meno di 5 mm da esso e sono separate da parenchima sano. È buona regola riportare il numero di focolai di invasione sul referto diagnostico. Il TNM indica che il T viene dato sulla base delle dimensioni del focolaio maggiore quando più tumori sono presenti nella stessa mammella. È stato dimostrato che la multifocalità ha un’impatto sulle metastasi linfonodali, aumento delle recidive locali e aumento del rischio di morte cancro-correlata⁴⁷. Questo aspetto è controverso. Una review di 3924 dell’MD Anderson Cancer Center ha evidenziato che multifocalità/multicentricità non sono fattori prognostici indipendenti per la sopravvivenza in quanto associati più frequentemente a tumori di dimensioni maggiori, grado 3, invasione linfovaskolare e metastasi linfonodali⁴⁵. Recentemente è stato coniato il termine di “carcinoma diffuso” intendendo come tale un tumore a crescita di solito lobulare che si diffonde coinvolgendo uno o più quadranti. Sovente questi tumori sono di difficile identificazione alle indagini radiologiche e ultrasonografiche. Sia la crescita multifocale che quella diffusa hanno un rischio rispettivamente di 4,14 e 2,75 volte superiore di morte per malattia indipendentemente dall’immunofenotipo tumorale⁴⁸.

Linfociti intratumorali: carcinomi mammari con uno spiccato infiltrato linfocitario stromale intratumorale presentano una prognosi migliore rispetto a carcinomi con deplezione linfocitaria^{49,50}. I carcinomi mammari tripli negativi e HER2-positivi sono i sottogruppi di carcinomi della mammella che mostrano il maggior grado di arricchimento dello stroma da parte di linfociti (tumor infiltrating lymphocytes, TILs)⁵¹. Una recente pooled-analysis che ha incluso 476 pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo non trattate con chemioterapia, ha confermato il ruolo prognostico dei TILs. In particolare, in pazienti con stadio patologico I e TILs $\geq 30\%$ (n=74), i tassi a 5 anni di sopravvivenza libera da malattia invasiva erano 91% (95% CI 84% to 96%), di sopravvivenza libera da recidiva a distanza del 97% (95% CI 93% to 100%) e sopravvivenza globale del 98% (95% CI 95% to 100%).

I TILs hanno un livello di evidenza IB (secondo la scala dei Livelli di Evidenza sull’utilità clinica dei biomarcatori – vedi Allegato n.6) come indicatore prognostico in pazienti trattati con chemioterapia^{49,52,53}.

La valutazione dei TILs segue le raccomandazioni del TIL Working Group⁵⁴.

Classificatori genomici: fare riferimento al paragrafo 3.3.1

I fattori predittivi di risposta a terapie a bersaglio sono i seguenti e hanno un'applicazione in fase precoce e/o avanzata di malattia:

- Stato di HER2: vedi sopra
- Stato dei recettori ormonali: vedi sopra
- PD-L1: area occupata da cellule immunitarie infiltranti il tumore positive per PD-L1 $\geq 1\%$ sull'area tumorale (assay SP142)
- PIK3CA: mutazione di *PIK3CA* su tessuto tumorale
- Mutazione germinale dei geni *BRCA*^{1/2}.

3.6 Esami richiesti per la stadiazione

L'esame obiettivo, un emocromo completo e un profilo biochimico completo andrebbero eseguiti in tutte le pazienti con tumore della mammella operato al fine di verificarne l'idoneità a ricevere il trattamento programmato e ad escludere od accertare comorbidità.

La RM mammaria non è raccomandata come indagine mandatoria di complemento a mammografia ed ecografia mammaria in pazienti con diagnosi di carcinoma mammario. Nello specifico, per le indicazioni relative alla RM mammaria si faccia riferimento al capitolo 3.7 (le indicazioni in termini di screening sono invece riportate nel capitolo 2.2)⁵⁵.

Numerosi studi⁵³ hanno dimostrato che la tomosintesi (DBT) ha un'accuratezza diagnostica almeno equivalente alle proiezioni mammografiche aggiuntive della mammografia digitale (DM) (ingrandimento, spotcompressione mirata, ecc.), riducendo allo stesso tempo la dose radiante. In donne sintomatiche, l'accuratezza diagnostica è migliorata dalla DBT, riducendo il numero di biopsie non necessarie⁵⁶.

Questi studi consentono di indicare la DBT come esame di prima istanza per le donne sintomatiche e per lo studio dei reperti mammografici sospetti rilevati in corso di screening.

Una recente meta-analisi relativa a 38 studi per un totale di 488,099 pazienti, ha dimostrato che la tomosintesi ha una sensibilità pari all'88% (95% [CI] 83-92) superiore a quella della mammografia (79% [CI 75-82]) nella popolazione generale⁵⁷

Una nuova metodica di indagine è la CESM (Contrast-enhanced spectral mammography) che ha mostrato un'ottima accuratezza nella diagnosi della neoplasia mammaria, con una sensibilità e specificità pari a 0.89 (95% confidence interval [CI], 0.88-0.91) e 0.84 (95% CI, 0.82-0.85), rispettivamente⁵⁸. In uno studio prospettico di confronto con la RM mammaria ha dimostrato un valore predittivo positivo migliore nella valutazione della risposta alla terapia neoadiuvante (coefficiente di Lin pari a 0.81 e 0.59, rispettivamente). Anche nella valutazione della risposta completa la sensibilità e la specificità della CESM erano più elevate (100% e 84%) di quelle della RM (87% e 60%)⁵⁹.

Stadiazione sistemica

Lo stadio di malattia è determinante la gestione delle pazienti con tumore mammario primitivo nella stadiazione locoregionale e a distanza. In particolare, nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio I e II, il rischio di riscontrare metastasi asintomatiche a distanza mediante scintigrafia ossea, ecografia epatica e radiogramma del torace è talmente basso che vi è indicazione alla sola stadiazione locoregionale^{57-60,61}. Infatti, uno studio retrospettivo condotto in donne con carcinoma mammario stadio I-III, stadiate mediante scintigrafia ossea, ecografia epatica e radiogramma del torace, ha identificato metastasi ossee nel 5,1%, 5,6% e 14% delle pazienti con malattia in stadio I, II e III, rispettivamente mentre nessuna metastasi è stata identificata mediante ecografia epatica e radiografia del torace nelle pazienti in stadio I-II⁶⁰. Pertanto, una stadiazione preoperatoria sistemica con esami strumentali può essere omessa in assenza di sintomi e/o segni di malattia sistemica nelle pazienti con minore probabilità di malattia metastatica all'esordio (stadio I-II).

L'esecuzione di una TC del torace, di un'ecografia o TC dell'addome e di una scintigrafia ossea è indicata nelle pazienti a più alto rischio di malattia metastatica asintomatica all'esordio: positività clinica dei linfonodi ascellari, tumori di grandi dimensioni (superiori ai 5 cm) e biologia aggressiva. Stesse indicazioni sono rivolte alle pazienti sintomatiche o che presentano segni clinici o di laboratorio suggestivi per la presenza di metastasi^{61,62}.

La PET/TC con FDG è indicata solo come approfondimento diagnostico nei casi in cui le metodiche convenzionali sopra descritte risultino inconclusive^{61,63-73}.

3.7 Raccomandazioni per l'uso della RM mammaria

Di seguito sono riportate le indicazioni per la risonanza magnetica mammaria (per le indicazioni in termini di screening si faccia riferimento al capitolo 2.2)⁵⁴:

1- Stadiazione preoperatoria

La RM mammaria ha maggiore sensibilità, rispetto all'imaging convenzionale (mammografia ed ecografia), nella stadiazione locale del carcinoma mammario (dimensioni della lesione indice, multifocalità, multicentricità, lesioni maligne controlaterali). In presenza di una diagnosi di carcinoma mammario, la RM può quindi essere usata per valutare l'estensione della malattia e cercare le lesioni satelliti sia nel seno interessato che nel seno controlaterale in tutti quei casi in cui ci sia un sospetto di multifocalità con le tecniche di imaging tradizionale o una non correlazione tra le dimensioni del tumore nelle tecniche di imaging tradizionale. La RM mammaria è infatti migliore nella valutazione dell'ampiezza del tumore rispetto alla mammografia o all'ecografia, anche se la sovrastima delle dimensioni del tumore e la sottostima continuano a verificarsi anche nel 15% dei pazienti. Va specificato che non ci sono dati definitivi che evidenzino che nella stadiazione pre-operatoria la RM aumenti l'incidenza dei margini negativi o diminuisca l'incidenza di ri-escissioni o di recidive locali. La RM è associata ad un aumento delle mastectomie⁷⁴ anche perché viene spesso richiesta dal chirurgo per meglio pianificare l'intervento demolitivo.

Nei pazienti con carcinoma lobulare invasivo notoriamente sottostimato dalla mammografia e dall'ecografia, è stata osservata una riduzione delle ri-escissioni dal 18% all'11%⁷⁵ sebbene questo non fosse statisticamente significativo in una meta-analisi⁷⁶.

Altre indicazioni suggerite sono la discrepanza nella dimensione del tumore tra le diverse modalità (incluso l'esame clinico se la RM può modificare la strategia di trattamento), il tumore mammario diagnosticato in una donna ad alto rischio e per la valutazione di eleggibilità all'irradiazione parziale della mammella^{55,77}.

Nonostante queste premesse gli studi randomizzati che hanno valutato l'esito chirurgico della RM preoperatoria hanno dato risultati contrastanti⁷⁸⁻⁸¹ e le metanalisi soffrono dei limiti degli studi inclusi. Tra questi, negli studi osservazionali, l'inevitabile bias di selezione che induce a richiedere la RM preoperatoria nelle pazienti con maggiore probabilità a priori di essere trattate con mastectomia⁸². Infine va ricordato che ancora oggi non sono noti due aspetti: a) il significato biologico degli ulteriori focolai di malattia riscontrati alla RM, ovvero se si tratti di focolai di malattia indolente o meno; b) il ruolo della radioterapia sulla mammella residua dopo chirurgia conservativa sui focolai di carcinoma diagnosticati solo dalla RM. La RM può essere utile laddove vi sia il sospetto di lesione multifocale/multicentrica, per valutare l'estensione linfonodale locoregionale e l'infiltrazione del muscolo pettorale.

2- Valutazione dell'effetto della chemioterapia neoadiuvante

La RM è lo strumento migliore per la valutazione della risposta in corso e al termine della terapia neoadiuvante (NAC) e consente una stima più accurata rispetto a quanto dimostrabile con l'esame clinico e con la mammografia ed ecografia mammaria. Due metanalisi hanno recentemente dato solida conferma a questa affermazione; la prima⁸³ riguardava la correlazione tra dimensioni del tumore misurato alla MRI e all'esame istologico dopo NAC basandosi sui dati del singolo paziente (300 pazienti inclusi in 24 studi); pur restando possibili casi di sovra- o sottostima della risposta alla terapia la MRI si è dimostrata più accurata dell'esame clinico, della mammografia e dell'ecografia mammaria. L'altra metanalisi⁸⁴ (57 lavori scientifici e 5811 pazienti) ha confermato la superiorità della MRI rispetto a mammografie ed ecografie mammarie nella valutazione della risposta patologica completa⁸⁵.

3- Diagnosi differenziale di lesioni pericicatrizziali

4- CUP syndrome (ricerca di carcinoma mammario occulto in pazienti con metastasi linfonodali ascellari e mammografia ed ecografia negative)

- 5- Risultati equivoci alla mammografia/ecografia se non possibile la biopsia
- 6- Sospetto clinico o all'imaging convenzionale in donne con protesi mammarie.

Per le informazioni riguardanti la gestione delle pazienti con carcinoma mammario durante la pandemia COVID-19 e la capacità di resilienza dei Servizi Sanitari Regionali durante l'emergenza COVID-19 fare riferimento alla Special Communication di AIOM "Gestione delle pazienti con carcinoma mammario durante la pandemia COVID-19" del 25/04/2021 e "AGENAS - MeS Scuola Superiore Sant'Anna: la capacità di resilienza dei SSR - Focus 2020", rispettivamente.

4 Trattamento del carcinoma in situ e microinvasivo (Figura 1)

4.1 Carcinoma duttale in situ (DCIS)

Il carcinoma duttale in situ (DCIS) è una lesione pre-invasiva che rappresenta un precursore non-obbligato, del carcinoma infiltrante della mammella. In un ampio studio di popolazione condotto su 13606 donne con diagnosi di DCIS (tra il 1988 ed il 2014) nell'ambito del NHSBSP (National Health Service Breast Screening Program), l'incidenza di carcinoma mammario invasivo è risultata essere 8.82 (95% CI 8.45-9.21) per 1000 donne per anno¹.

Dal punto di vista istologico vengono definiti diversi istotipi (es. cribriforme, micropapillare, papillare, comedonico), ma solo il grado nucleare definito come basso, alto, intermedio ha un impatto prognostico. Generalmente il basso grado nucleare correla con l'espressione di recettori estrogenici, mentre DCIS di alto grado nucleare e con necorsi comedonica più frequentemente possono essere HER2 positivi. Pertanto, sia la diagnosi precoce che il management del DCIS sono critici per prevenire lo sviluppo di una malattia infiltrante (Figura n° 1).

Una recente analisi di 140.614 pazienti incluse nel National Cancer Database USA ha evidenziato che il ritardo all'intervento chirurgico è indipendentemente predittivo per lo sviluppo di una componente infiltrante (circa 1.5% ogni mese) e che per ogni 30 giorni di ritardo aumenta il rischio relativo per la sopravvivenza (HR 1.07)².

La sua incidenza è aumentata di 4 volte dall'introduzione degli screening mammografici³ così che attualmente il DCIS rappresenta circa il 25% di tutti i carcinomi della mammella sottoposti a trattamento⁴.

La rilevanza della malattia è evidenziata dalla mole di lavori scientifici, con oltre 10.000 articoli pubblicati in letteratura⁵

4.1.1 Terapia locale

Chirurgia

Storicamente la terapia standard del carcinoma duttale in situ (DCIS) è stata la mastectomia semplice⁶ in grado di guarire il 98% delle pazienti. Con l'affermarsi dei trattamenti chirurgici conservativi per le pazienti con neoplasie invasive, l'escissione ampia con margini indenni è diventata progressivamente l'intervento più comune per il DCIS, in assenza di controindicazioni al suo uso. Vi è evidenza che le recidive locali dopo trattamento conservativo per DCIS sono diminuite nel tempo, come conseguenza dello screening e della diagnosi precoce, del raggiungimento di margini negativi e dell'uso di terapie adiuvanti⁷.

Non esistono studi randomizzati di confronto tra la mastectomia e la chirurgia conservativa associata a radioterapia, tuttavia poichè la conservazione mammaria si è dimostrata equivalente alla mastectomia nel carcinoma infiltrante in almeno sei studi prospettici-randomizzati⁸⁻¹³, questo approccio è risultato indicato anche per la malattia in situ. La ricerca del trattamento locale più opportuno per il carcinoma in situ risulta strategica poiché, mentre la malattia è spesso multifocale, circa il 40% delle recidive risultano essere invasive¹⁴. Inoltre, il DCIS è spesso diagnosticato in donne durante una fase attiva della propria vita, circa il 50% ricevono la diagnosi prima di aver compiuto 60 anni¹⁵ e circa un terzo prima di aver compiuto 50 anni.

Una recente review sistematica ha evidenziato che lo stato pre-menopausale, margini positivi di resezione e alto grado istologico sono tutti fattori predittivi per il rischio di carcinoma invasivo dopo trattamento del carcinoma in situ¹⁶.

Il ruolo della mastectomia appare assodato:

- ✓ *se la malattia è troppo estesa per essere resecata conservativamente con un buon risultato estetico;*
- ✓ *se vi è impossibilità di raggiungere margini di resezione negativi;*
- ✓ *in caso di controindicazioni alla radioterapia.*

Inoltre, da pratica clinica la mastectomia viene generalmente considerata e discussa anche in caso di

- ✓ *DCIS micropapillare*
- ✓ *DCIS con sanguinamento sospetto dal capezzolo*
- ✓ *Desiderio della paziente*

La Mastectomia Nipple Sparing è comunemente impiegata in questo setting se è prevista la ricostruzione immediata in assenza di secrezione ematica, di microcalcificazioni in prossimità del complesso areola-capezzolo e di malattia all'esame istologico del margine retro-areolare.

Quesito 1: Nelle pazienti con carcinoma in situ della mammella un margine di resezione ≥ 2 mm è raccomandabile per ottimizzare il controllo locale in caso di chirurgia conservativa seguita da radioterapia?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi sei studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Una revisione sistematica con metanalisi basata su 20 studi comprendenti 7.883 pazienti con un follow-up mediano di 6,5 anni ha evidenziato che¹⁷:

- l'incidenza di recidive locali in caso di intervento conservativo seguito da radioterapia è associata allo stato dei margini (positivo o negativo – OR 0,53- $p < 0.001$);
- una distanza minima di 2mm dal margine di resezione è associata a riduzione delle recidive locali (OR 0.51) rispetto ad un margine di 0-1mm;
- un margine minimo superiore a 2 mm non è significativamente associato ad una riduzione delle recidive locali in pazienti che ricevono radioterapia.

La metanalisi non è riuscita a raggiungere un'analisi definitiva nel gruppo con margini 1-1,9 mm

Recentemente una Consensus Guideline congiunta (SSO-ASTRO-ASCO), ha adottato l'uso di 2 mm dal margine inchiostro come standard adeguato al DCIS trattato con radioterapia aduvante. L'uso di questo standard è associato a bassi rischi di recidive locali, diminuisce le ri-escissioni, ha la potenzialità di migliorare i risultati estetici della terapia conservativa e di ottimizzare i costi sanitari del trattamento¹⁸. In caso di margini positivi la raccomandazione è quella di considerare l'allargamento chirurgico prima della radioterapia.

Due recenti studi retrospettivi, su 1491 pazienti trattate presso MD Anderson Cancer¹⁹, e su 2996 donne operate al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center²⁰, non hanno identificato una differenza statisticamente significativa per le recidive locali in caso di margine tra 1 e 2 mm se le pazienti hanno ricevuto RT post operatoria. Pertanto, in questi casi è opportuno un giudizio clinico, attraverso una discussione multidisciplinare, per determinare l'eventuale necessità di una riescissione²¹. Tale atteggiamento può essere adottato in casi selezionati anche in presenza di minimo/focale coinvolgimento di DCIS.

In caso di chirurgia conservativa, la ri-escissione è frequentemente riportata in letteratura e risulta essere, ad una analisi multivariata, più frequente in donne giovani²².

Una recente analisi retrospettiva condotta su 1072 pazienti trattati con radioterapia adiuvante in 9 centri italiani ha evidenziato che il rischio di recidiva locale è significativamente inferiore in pazienti in postmenopausa e con recettori per gli estrogeni positivi; il margine chirurgico inferiore ad 1 mm rappresenta invece il principale fattore di rischio indipendente per recidiva locale²³.

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi sono state riscontrate limitazioni prevalentemente in termini di rischio di bias. Inoltre, alcuni degli studi inclusi sono rappresentati da analisi di natura retrospettiva.

Bilancio beneficio/danno: nel complesso, in pazienti con DCIS, un margine di resezione =2 mm in caso di intervento chirurgico conservativo seguito da radioterapia post-operatoria appare adeguato in quanto associato a rischio di recidiva ipsilaterale significativamente ridotto rispetto a margini negativi <2 mm, ma sostanzialmente sovrapponibile rispetto a margini più ampi. Inoltre, esso si associa a riduzione delle re-escissioni chirurgiche, con potenziali miglioramento dell'outcome estetico e ottimizzazione dei costi sanitari.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) un margine di resezione ≥ 2 mm in caso di intervento conservativo seguito da radioterapia post-operatoria dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione ^{17,19-23}	Forte a favore
√	Margini di resezione più ampi non sono associati ad un aumento del controllo locale; in caso di margini tra 1-2 mm il trattamento deve essere valutato singolarmente dal panel multidisciplinare	
COI: nessun conflitto dichiarato		

Il ruolo della chirurgia a livello ascellare è controversa. In particolare, la dissezione linfonodale ascellare non viene presa in considerazione in assenza di evidenza di carcinoma invasivo o comprovata presenza di metastasi linfonodali ascellari. Tuttavia, in una piccola proporzione di pazienti con evidenza apparente di DCIS puro, vi è riscontro di carcinoma invasivo all'esame istologico definitivo del pezzo operatorio. Pertanto, l'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella viene talvolta presa in considerazione nei casi apparenti di DCIS puro per i quali è stato pianificato un intervento chirurgico di mastectomia o a carico di una localizzazione anatomica che precluderebbero, dal punto di vista tecnico, l'eventuale esecuzione futura della procedura di biopsia del linfonodo sentinella.

Radioterapia

Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) di grado alto/ intermedio il ruolo della radioterapia dopo chirurgia conservativa come prima opzione rispetto alla sola chirurgia conservativa è ampiamente assodato in pratica clinica allo scopo di ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante).²⁴

Una metanalisi (EBCTCG) di dati individuali da 4 studi randomizzati (n=3729), ha evidenziato come la radioterapia post-escissione della mammella residua riduca il rischio assoluto a 10 anni di recidiva mammaria omolaterale (sia duttale in situ sia infiltrante) del 15,2% (dal 28,1% con la sola chirurgia al 12,9% con la chirurgia associata a radioterapia; RR 0.46, SE 0.05), senza impatto sulla sopravvivenza (tassi di mortalità per qualsiasi causa a 10 anni: 8.4% con chirurgia + radioterapia e 8.2% con chirurgia

esclusiva; mortalità cancro-correlata con ratio 1.22 SE 0.18 2P>0.1). La stessa ha anche evidenziato che la radioterapia è efficace nel ridurre le recidive locali in tutti i sottogruppi considerati (stratificati per età, tipo di chirurgia, uso di tamoxifene, stato dei margini, focalità, vari quadri anatomopatologici, dimensioni del T e metodo diagnostico)²⁴.

L'analisi a lungo termine delle pazienti recidivate localmente nell'ambito degli studi NSABP B-17 e B-24, ha evidenziato che la recidiva locale infiltrante, al contrario di quella in situ, è associata ad un aumento del rischio di mortalità per carcinoma mammario (HR=7.06; 95% CI = 4,14 to 12,03; tassi cumulativi di morti relate a cancro della mammella a 10 anni 10.4% vs 2.7%)²⁵, con un follow-up mediano di 207 mesi (B-17) e 163 mesi (B-24).

La peggiore prognosi delle recidive infiltranti si evince anche dall'aggiornamento a 15 anni dei dati di mortalità dello studio EORTC (HR=5,17; 95%CI 3.09-8.66) nelle pazienti recidivate rispetto alle pazienti non recidivate)²⁶.

L'incidenza di recidive locali in situ o non infiltranti tende a raggiungere un plateau dopo 10 anni dal trattamento, mentre per quelle infiltranti l'incidenza rimane stabile nel tempo, sottolineando la necessità di un follow up adeguato (almeno 10 anni) per valutare correttamente gli effetti del trattamento²¹. Inoltre, i risultati a lungo termine dello studio EORTC suggeriscono che, mentre l'effetto protettivo sulle recidive in situ permane durante tutta la durata del follow up, quello sulle recidive infiltranti si osserva principalmente durante i primi 5-10 anni di follow up.

In attesa dei risultati di studi clinici randomizzati da poco avviati (TROG-BIG 3-07, BONBIS), l'impiego del sovradosaggio sul letto operatorio rimane oggetto di dibattito e potrebbe essere impiegato a discrezione del radioterapista oncologo, soprattutto nelle pazienti giovani (≤ 45 anni) e nel grado III^{27,28}. È stata condotta un'analisi retrospettiva che ha incluso 4131 pazienti (età mediana 56,1 anni; range, 24-88 anni) ed ha valutato il ruolo del boost radioterapico dopo chirurgia conservativa²¹. Il boost radioterapico è stato somministrato con maggiore frequenza in presenza di margini chirurgici positivi, stato recettoriale non noto, presenza di necrosi comedonica. Nell'intera coorte, il boost è risultato significativamente associato ad una minore incidenza di recidiva mammaria ipsilaterale (hazard ratio [HR], 0,73; 95% IC, 0,57-0,94; p = 0,01) e ad una maggiore probabilità di sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni (97,1% vs 96,3%), 10 (94,1% vs 92,5%) e 15 anni (91,6% vs 88,0%). In un'analisi multivariata, il boost è rimasto

significativamente associato ad una ridotta incidenza di recidiva locale, indipendentemente dall'età e dall'impiego di tamoxifene (HR 0,68; 95% IC, 0,50-0,91; $p = 0,01$). Secondo quest'analisi in pazienti con carcinoma intraduttale della mammella e con aspettativa di vita >10-15 anni, l'aggiunta del boost di terapia radiante sul letto tumorale determina un incremento del controllo locale dopo chirurgia conservativa e radioterapia.

L'analisi ha il limite principale di essere retrospettiva e, in alcuni sottogruppi (es. casi con margini chirurgici positivi), il campione è limitato.

Fatte salve queste considerazioni, i risultati sono convincenti e derivano dalla casistica più numerosa mai analizzata riguardo al ruolo del boost nel DCIS. Da notare che l'entità del beneficio osservato è simile a quella documentata con l'uso del boost nelle forme invasive di carcinoma mammario.

Le norme per una buona pratica clinica nell'ambito del carcinoma mammario in situ sono riportate in Tabella 6.

Tabella 6. Norme per una buona pratica clinica

La RM mammaria ha un'alta sensibilità per DCIS, in particolare modo in caso di lesioni ad alto grado. Tuttavia, non è stato dimostrato che il suo impiego possa migliorare i risultati "long-term", e pertanto non è raccomandata come esame di routine ²⁹ .
La valutazione radiologica pre-operatoria è essenziale per una corretta strategia chirurgica, e una recente valutazione di 1657 pazienti con DCIS ha evidenziato che la presenza di microcalcificazioni "fine", lineari e "braching", sono associate ad un rischio aumentato di recidiva locale di 5,2 volte ^{30,31} .
Considerazioni analoghe sono applicabili per donne con una densità mammaria molto alta, perché la multicentricità sembra essere più frequente.
La resezione completa in caso di micro-calcificazioni deve essere documentata da un RX intraoperatoria del pezzo operatorio in due proiezioni.
Una mammografia post-escissione dovrebbe essere effettuata, in caso di dubbio sull'adeguatezza della resezione, prima della radioterapia.
Sebbene il diametro del DCIS nei casi diagnosticati mediante lo screening mammografico sia basso, l'uso liberale di tecniche oncoplastiche ha reso possibile l'impiego della chirurgia conservativa in molti casi, con un generale miglioramento dei margini di resezione. A tale proposito, per casi più complessi, è riportato l'uso di più fili guida ai margini della lesione ("bracketing") per permettere al chirurgo un'ampia ma precisa individuazione dell'area malata.
La biopsia del linfonodo sentinella in caso di diagnosi di DCIS pre-operatoria non è generalmente indicata, a meno che non vi sia il forte sospetto di micro-invasione (per esempio per lesioni > 2 cm di alto grado) o si effettui una Mastectomia per lesioni estese, ovvero in presenza di multipli focolai di microcalcificazioni, o nel caso in cui DCIS si associ a una lesione nodulare.
È consigliabile il posizionamento di una o più clip amagnetiche sul letto operatorio dopo chirurgia conservativa per facilitare la localizzazione dell'area di resezione.
In caso di mastectomia è consigliabile privilegiare l'intervento di <i>mastectomia conservativa Skin o Nipple sparing</i> ,

associate a ricostruzione immediata (qualora la paziente sia interessata alla ricostruzione).

L'orientamento del pezzo operatorio con due o tre reperi posizionati dal chirurgo, ovvero con inchiostramento colorato di alcune facce per direzione l'orientamento, è essenziale per una corretta analisi istologica del caso.

Negli ultimi anni un crescente interesse per l'omissione della chirurgia in pazienti con lesioni *in situ* non di alto grado, ha portato all'organizzazione di tre Trial clinici con diversi requisiti di entrata (LORD, LORIS e COMET) e con l'ambizioso obiettivo di reclutare oltre 3000 casi³²⁻³⁴.

Tuttavia, analisi su pazienti potenzialmente eligibili a tali trial in realtà hanno evidenziato un upstage a carcinoma invasivo nel 6-20% dei casi, e per alcune di queste pazienti erano presenti fattori prognostici sfavorevoli (alto grado, >pT1a, N1)^{35,36}. Dati sulla difficoltà di concordanza inter-osservatori in caso di carcinoma *in situ* a basso grado sono riportati in una indagine di 240 preparati istologici analizzati da 115 anatomo patologi, con un agreement nel 46% dei casi³⁷. Inoltre, dati su studi osservazionali (ECOG-ACRIN E5194), o retrospettivi, sulla sola chirurgia e omissione della RT in caso di DCIS "favorevole" hanno consistentemente riportato una incidenza di recidiva locale maggiore del 10%³⁸, persino nei casi in cui la biopsia chirurgica dopo core-biopsy non ha evidenziato residuo di malattia³⁹. Pertanto, risulta evidente che il rischio in caso di carcinoma *in situ* piccolo e a basso grado rimane sostanziale, e che una strategia di osservazione non appare al momento in grado di ridurre questo rischio rispetto all'escissione chirurgica.

Quesito 2: Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale *in situ* (DCIS) di basso grado è indicata la radioterapia dopo chirurgia conservativa rispetto alla sola chirurgia conservativa per ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia *in situ* che infiltrante)? (Figura n. 1)

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi quattro studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Il rischio assoluto di ricaduta intramammaria dopo sola chirurgia conservativa è molto variabile e dipende dalle caratteristiche sia della paziente che del tumore, essendo influenzato da variabili come l'età della paziente, il grado nucleare del tumore, la presenza necrosi, dimensioni del tumore primitivo ed ampiezza dei margini di resezione. È stato stimato che, ipotizzando un beneficio del 50% in termini di riduzione relativa delle ricadute ed un basso rischio assoluto di ricaduta (ad esempio: 10%) dopo sola chirurgia

conservativa, il numero di pazienti che devono essere trattate per prevenire una singola ricaduta locale è alto (N=20)⁴⁰.

Pertanto, si è tentato di classificare le pazienti in base ai fattori di rischio, per identificare quelle per cui, potenzialmente, il trattamento radiante potrebbe essere omesso.

Il Van Nuys Prognostic Index (USC/VNPI) è uno score che prende in considerazione età, diametro tumorale, grado e ampiezza dei margini, ed è stato proposto per guidare l'indicazione alla RT dopo chirurgia conservativa per il DCIS per donne con un basso punteggio (4-6) è stata proposta la possibilità di evitare la radioterapia in considerazione dell'evidenza di un tasso di controllo locale non così dissimile rispetto a quello ottenibile con la sola chirurgia conservativa. Ad oggi però, questa esperienza non è stata validata da studi prospettici⁴¹.

Nello studio RTOG 9804 sono state selezionate solo le pazienti con lesione singola identificata alla mammografia o incidentalmente in una biopsia altrimenti benigna, delle dimensioni massime cliniche o anatomopatologiche di 2,5 cm, di grado nucleare basso o intermedio, completamente resecata (almeno 3 mm al margine chinato) e con mammografia postchirurgica negativa. Le pazienti sono state randomizzate, dopo l'escissione chirurgica, a osservazione o radioterapia postoperatoria (senza sovradosaggio sul letto tumorale)⁴². Anche se soltanto poco più di un terzo delle pazienti pianificate sono state randomizzate (636/1790 pianificate), ad un follow up mediano di 7,2 anni, la percentuale di ricadute locali è stata dello 0,9% nel gruppo che ha eseguito RT e del 6,7% nel gruppo non trattato con RT (HR 0,11; 95% CI, 0,03 to 0,47; p<0,001). L'incidenza cumulativa di recidive locali a 12 anni, presentata durante il San Antonio Breast Cancer Symposium 2018 è stata di 2.8% (95% CI: 1.1, 5.6) dopo radioterapia sulla mammella e di 11.4% nel braccio di sola osservazione (95% CI: 7.7, 15.8). All'analisi multivariata, solo la radioterapia sulla mammella e l'uso del Tamoxifen sono risultati essere associati ad una riduzione del rischio di recidiva locale. I risultati di questo studio sembrano quindi confermare il beneficio della RT adiuvante anche nel sottogruppo di pazienti a prognosi favorevole.

Oltre allo studio RTOG 9804, altri due studi clinici hanno tentato di selezionare a priori un gruppo di pazienti a basso rischio di ricaduta nelle quali omettere la RT postoperatoria. Nel primo, 158 pazienti con DCIS grading 1-2, di diametro $\leq 2,5$ cm e con margini liberi ≥ 1 cm sono state trattate con la sola escissione ma il rischio di recidiva locale ipsilaterale è stato così elevato (circa 12%) da portare alla

chiusura dello studio prima di aver raggiunto l'accrual previsto⁴³. In un secondo studio prospettico, non randomizzato, sono state arruolate 665 pazienti con DCIS di grado basso/intermedio $\leq 2,5$ centimetri di diametro o di alto grado e diametro uguale o inferiore ad 1 cm di diametro e sottoposte a trattamento con escissione locale \pm tamoxifene^{44,45}. Nelle 561 pazienti con DCIS di grado basso o intermedio, il rischio di ripresa nella mammella omolaterale a 12 anni è stato del 14,4% (dimensione mediana del tumore era 6 mm e ed i margini liberi compresi tra 5 e 10 mm). Le recidive locali sono state più elevate nel sottogruppo di 104 pazienti con DCIS piccoli ma di grado elevato (24,6%). La prevalenza delle forme invasive era pari al 50% circa in entrambi i sottogruppi. Si è visto che il rischio di sviluppare una recidiva (inclusa quella invasiva) aumentava negli anni, senza raggiungere un plateau⁶.

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi sono state riscontrate limitazioni prevalentemente in termini di rischio di bias ed indirectness. Inoltre, lo studio RTOG 9804 appare sottodimensionato (arruolamento chiuso precocemente).

Bilancio beneficio/danno: nel complesso, il Panel ha valutato che il bilancio beneficio/danno appare probabilmente a favore dell'omissione della radioterapia dopo chirurgia conservativa nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) di basso grado.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) di basso grado l'omissione della radioterapia dopo chirurgia conservativa può essere presa in considerazione ⁴²⁻⁴⁵	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

- Per la malattia di Paget senza nodulo è prevista la quadrantectomia centrale seguita dalla RT complementare o la mastectomia totale (in caso di mammella di piccole dimensioni o di rapporto sfavorevole volume tumore primitivo/ghiandola mammaria) con o senza ricostruzione mammaria⁴⁰.

Uno strumento potenzialmente interessante per identificare le pazienti in cui omettere la Radioterapia (RT) dopo trattamento conservativo è l'analisi dell'espressione genica. Sono riportate esperienze in cui OncotypeDX è stato utilizzato ma i dati di letteratura sono ancora insufficienti, in ogni caso se ne consiglia l'associazione con i fattori prognostici noti (dimensioni di T, Grado, Margini ecc) (1,2). Uno

studio che ha interessato 1200 pazienti con DCIS trattate con terapia conservativa con o senza radioterapia ha mostrato che il rischio di recidiva a 10 anni stratificato con il Recurrence Score (RS) è risultato, nelle pazienti con RT, del 7,5%, del 13,6% e del 20,5% rispettivamente nel basso, medio ed alto rischio. I dati aggiustati per anno di diagnosi e propensity score mostrano che nel gruppo ad alto rischio la RT riduce le recidive dal 33% al 20% e nel gruppo a basso rischio dal 16% al 9% rispettivamente. Di conseguenza si potrebbe affermare le pazienti a basso RS hanno un basso rischio di recidiva locale e che traggono un minor beneficio dalla RT rispetto alle pazienti con RS intermedio o alto (3). Affinchè il profilo genico diventi pratica clinica nel trattamento del DCIS è evidente la necessità di ulteriori studi di conferma⁴⁶⁻⁴⁸.

Al momento della stesura di tali linee guida, l'impiego del test Oncotype Dx in questo setting non è autorizzato da EMA e non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale italiano.

4.1.2 Terapia sistemica

Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) e recettori estrogenici positivi, dopo chirurgia conservativa e radioterapia può essere preso in considerazione un trattamento con tamoxifene.

Gli inibitori dell'aromatasi al momento della stesura di queste Linee Guida non sono utilizzabili in Italia con tale indicazione. Non esiste alcuna evidenza a sostegno della chemioterapia nel trattamento sistemico del DCIS.

Tamoxifene

Quesito 3: *Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS) e recettori estrogenici positivi, trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, è indicato il trattamento con tamoxifene rispetto al solo trattamento loco regionale per ridurre la recidiva mammaria omo- e controlaterale? (Figura n. 1)*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi cinque records (quattro studi). (Vedi Appendice 2: *Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Lo studio NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-24 ha arruolato 1.804 donne con DCIS con randomizzazione tra chirurgia conservativa+RT+Tamoxifene per 5 anni versus chirurgia conservativa+ RT + Placebo x 5 anni, riportando un minore numero di eventi mammari a 5 anni con

tamoxifene rispetto a placebo (8,2% vs 13,4%; $p=0,0009$)^{49,50}. Tale beneficio è stato evidenziato sia in termini di riduzione del rischio di recidiva ipsilaterale invasiva che di carcinoma mammario controlaterale. L'incidenza cumulativa di tutti gli eventi mammari invasivi nel gruppo tamoxifene è stata del 4,1% a 5 anni: 2,1% nella mammella omolaterale, 1,8% nella mammella contro laterale e 0,2% nelle sedi regionali o a distanza. L'analisi più aggiornata dello studio⁵⁰, ad un follow-up mediano di 163 mesi, ha evidenziato una riduzione del tasso di recidiva invasiva ipsilaterale nel gruppo di donne trattate con chirurgia conservativa + RT + tamoxifene (8,5%) rispetto al gruppo di donne trattate con chirurgia conservativa + RT + placebo (10%)(HR = 0,68; 95% CI= 0,49-0,95; $p= 0,025$). In termini di recidiva non-invasiva, l'aggiunta di tamoxifene al trattamento loco-regionale ha determinato una riduzione non significativa del rischio di evento: 7,5% vs 8,3% (HR = 0,84;95% CI= 0,60-1,19; $p= 0,33$).

Nello studio NSABP B-24, l'incidenza cumulativa a 15 anni di carcinoma mammario controlaterale, sia come primo evento o come evento successivo ad una recidiva controlaterale, è stata del 7,3% fra le pazienti trattate con tamoxifene e del 10,8% fra le pazienti che hanno ricevuto il placebo (HR = 0,68; 95% CI = 0,48-0,95; $p= 0,023$)⁵¹.

Nello studio NSABP-B24 le pazienti venivano arruolate senza che si conoscesse lo stato dei recettori ormonali ed un'analisi retrospettiva, condotta sul 41% della popolazione originaria dello studio e solo parzialmente centralizzata, ha valutato la relazione tra espressione dei recettori ormonali e beneficio da tamoxifene⁵¹. In presenza di recettori estrogenici positivi (76% della casistica), il trattamento con tamoxifene (verso placebo) ha ridotto significativamente il rischio di carcinoma mammario successivo (definitivo come evento) a 10 anni (HR= 0,49; $p<0,001$) e a 14,5 anni (HR= 0,60; $p=0,003$), anche dopo analisi multivariata (HR=0,64; $p= 0,003$). In una recente analisi congiunta dei due studi condotti sul DCIS (studio NSABP B-17 e studio NSABP B-24)²⁵ la recidiva invasiva ipsilaterale è risultata essere associata ad un aumento del rischio di morte, mentre non è emersa alcuna associazione tra recidiva sotto forma di DCIS e mortalità. Inoltre, non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di sopravvivenza (sia globale che carcinoma mammario-specifica) tra i diversi gruppi di trattamento: chirurgia, chirurgia + RT, e chirurgia + RT + tamoxifene.

Il trial randomizzato di fase III UK/ANZ DCIS ha valutato il ruolo della radioterapia ed il ruolo del tamoxifene o di entrambi nel trattamento delle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa per DCIS, con

disegno 2x2 fattoriale. Lo studio ha arruolato 1701 pazienti operate ed ha analizzato i seguenti approcci terapeutici: sola chirurgia, chirurgia seguita da radioterapia, chirurgia seguita da radioterapia e tamoxifene (20 mg/die per 5 anni), chirurgia seguita da tamoxifene (20 mg/die per 5 anni)⁵².

Una recente analisi combinata dei trial NSABP-B24 e UK/ANZ⁵³ ha concluso che il trattamento con tamoxifene dopo chirurgia conservativa e radioterapia determina una riduzione del rischio di insorgenza di carcinoma mammario infiltrante ipsilaterale (pooled RR=0,61; 95% CI 0,41-0,92) e di DCIS controlaterale (RR= 0,4; 95% CI 0,16-0,96) e che tale beneficio è indipendente dall'età, ma che il trattamento con tamoxifene non modifica la sopravvivenza globale né la mortalità specifica per carcinoma mammario. Da sottolineare una possibile eterogeneità concettuale legata alla diversa durata del follow up e alla conduzione in periodi differenti.

Limiti: I due studi citati sono stati condotti in diversi periodi temporali, e hanno inoltre hanno una diversa durata del follow up; esistono quindi le basi per postulare una eterogeneità concettuale.

Bilancio beneficio/danno: In conclusione, la decisione se proporre o meno il tamoxifene quale trattamento del DCIS deve essere basata sull'analisi del rapporto tra benefici ed effetti collaterali attesi nella singola paziente.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) e recettori estrogenici positivi, dopo chirurgia conservativa e radioterapia può essere preso in considerazione il trattamento con tamoxifene ⁴⁹⁻⁵³ .	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Un recente studio ha testato un trattamento con tamoxifene a basse dosi (5 mg al giorno per 3 anni) somministrato dopo la chirurgia a pazienti con neoplasia intraepiteliale mammaria, inclusi iperplasia duttale atipica e carcinoma duttale in situ. Sono state arruolate 500 pazienti. Ad un follow-up mediano di 5.1 anni sono stati osservati 14 eventi (carcinoma mammario invasivo o carcinoma duttale in situ) nel braccio di trattamento e 28 nel braccio con placebo (HR 0.48, 95% CI 0.26-0.92, p=0.02, NNT=22)⁵⁴.

Al momento della stesura delle Linee Guida, il dosaggio di Tamoxifene autorizzato da AIFA come chemioprevenzione è di 20 mg/die ai sensi della Determina AIFA del 29/11/2017 (vedi capitolo 2.3 - Chemioprevenzione).

Inibitori dell'aromatasi (AI)

Riguardo all'efficacia degli antiaromatasi nel trattamento del DCIS l'evidenza è ancora limitata.

Sono stati pubblicati i risultati dello studio di fase III NSABP B35 in cui 3,104 pazienti in stato postmenopausale, con diagnosi di DCIS con recettori ormonali positivi, trattati con chirurgia conservativa più radioterapia, sono state randomizzate a ricevere Tamoxifene 20 mg/die verso Anastrozolo 1 mg/die, per 5 anni totali. Ad un follow up mediano di 8,6 anni il trattamento con anastrozolo ha migliorato in maniera significativa il breast cancer free interval (HR 0,73; p=0,03), endpoint primario dello studio; stratificando sulla base dell'età il vantaggio per anastrozolo si è mantenuto nelle pazienti < 60 anni (HR 0,52; p=0,003)⁵⁵. Lo studio NCIC CTG MAP.3, randomizzato in doppio cieco verso placebo, ha valutato il ruolo di exemestane 25 mg/die per 5 anni in 4.560 donne in stato postmenopausale e aumentato rischio di carcinoma mammario (età > 60 anni, rischio calcolato secondo Gail superiore a 1,66%, pregressa diagnosi di iperplasia duttale/lobulare atipica, carcinoma lobulare in situ, DCIS trattato con mastectomia)⁵⁶. Ad un follow-up mediano di 35 mesi, sono stati riportati 11 carcinomi mammari infiltranti nel gruppo exemestane vs 32 nel gruppo placebo (0,19% vs 0,55%; HR=0,35; 95%CI 0,18-0,7; p=0,002) del rischio annuale di insorgenza di carcinoma mammario infiltrante. Tale vantaggio sembra essere confermato anche nelle donne con pregressa diagnosi di DCIS (5% dell'intera popolazione dello studio). Tuttavia, il follow-up breve e l'esiguità del sottogruppo con diagnosi di DCIS non consentono di trasferire i risultati nella pratica clinica.

Chemioterapia

Non esiste alcuna evidenza a sostegno della chemioterapia nel trattamento sistemico del DCIS.

4.2 Carcinoma duttale in situ con microinvasione (T1 mi)

Il carcinoma microinvasivo (pT1mi) rappresenta circa l'1% di tutti i cancri della mammella, ed è definito da AJCC e UICC in presenza di una componente infiltrante di dimensioni ≤ 1 mm⁵⁷. Una recente analisi retrospettiva condotta su 17.431 pazienti trattate da 10 Centri italiani associati a Senonetwork Italia ha evidenziato che uno o più foci di carcinoma microinvasivo si verifica in circa il 10% dei casi di DCIS⁵⁸.

Il carcinoma microinvasivo spesso si associa al DCIS, rilevando piccoli foci di cellule tumorali che, superata la membrana basale, infiltrano lo stroma. Problemi di sovra o sottostadiazione possono insorgere se i focolai di microinvasione sono multipli; vale comunque anche in questi la regola che il focolaio maggiore, su cui viene applicato il TNM, non deve essere >1mm.

Il carcinoma microinvasivo si associa spesso a focolai di DCIS ad alto grado con frequente riscontro di necrosi di tipo comedonico^{59,60} circa il 49% dei casi il carcinoma micro-invasivo presenta una iper-espressione di HER2, ma questo non è stato associato ad un aumento delle recidive.

La prognosi è usualmente molto buona con una sopravvivenza a 5 anni del 97-100%⁶¹.

Trattamento

In considerazione della bassa incidenza (circa l'1% di tutti i carcinomi della mammella) e della bassa numerosità riportata nelle varie casistiche, vi sono poche evidenze a guidare il management di questa malattia.

Chirurgia

A livello mammario il trattamento chirurgico del carcinoma microinvasivo è identico a quello del carcinoma duttale in situ, precedentemente trattato.

A livello mammario l'estensione della chirurgia (mastectomia o chirurgia conservativa con radioterapia complementare) è determinata dall'estensione della malattia, dalla condizione clinica generale e dal desiderio espresso dalla paziente.

Il rischio di recidiva dopo chirurgia conservativa e radioterapia è influenzato da:

- positività dei margini chirurgici di resezione⁶¹;
- dimensioni della componente di DCIS⁶²;
- presenza di caratteristiche istologiche sfavorevoli (es alto grading, comedonecrosi nel DCIS)⁶³.

La mastectomia è indicata in presenza di componente intraduttale estesa, caratteristiche istologiche sfavorevoli e laddove non sia possibile ottenere dei margini di resezione indenni da infiltrazione neoplastica con chirurgia conservativa.

La Mastectomia Nipple Sparing è comunemente impiegata in questo setting se è prevista la ricostruzione immediata in assenza di secrezione ematica, di microcalcificazioni in prossimità del complesso areola-capezzolo e di malattia all'esame istologico del margine retro-areolare.

A livello dei linfonodi ascellari L'incidenza di metastasi linfonodali in presenza di carcinoma microinvasivo variano dallo 0 al 20% nelle le varie casistiche^{59,60,64-66} ma nella maggior parte degli studi è inferiore al 7%, e si associa quasi esclusivamente a micro-metastasi in assenza di malattia linfonodale multipla. Una Metanalisi di 968 casi ha riportato una incidenza di metastasi del 5,6% con una incidenza di macrometastasi del 3,2%⁶⁷. Fattori associati al rischio di positività linfonodale in caso di Carcinoma Microinvasivo sono l'età della paziente, le dimensioni e il grado della lesione, lo stato dei recettori ormonali, l'iperespressione HER2/NEU e l'invasione linfovaskolare⁶⁸⁻⁷⁰. Un nomogramma per predire tale rischio è stato recentemente sviluppato sulla base di 7803 casi tratti dal NCDB in USA⁷¹.

La Biopsia del linfonodo sentinella è frequentemente impiegata in questo setting quando la diagnosi è nota pre-operatoriamente⁵⁹⁻⁶¹, perché l'upstage a carcinoma invasivo avviene in circa il 37% dei casi⁷² con una possibilità di identificare una malattia pN1 nel 6% dei casi. La ricerca del linfonodo sentinella in presenza di carcinoma mammario microinvasivo è comunque raccomandabile⁵⁹⁻⁶¹ e segue le indicazioni chirurgiche ascellari medesime della forma infiltrante. A tale proposito, un recente studio riportato dal MSKCC su 414 pazienti ha evidenziato come il numero di foci di di microinvasione non sia in relazione con l'incidenza di metastasi linfonodali⁷⁰.

Trattamento sistemico adiuvante

La prognosi in caso di pT1mi è buona, a prescindere dallo stato linfonodale, e una recente esperienza dello IEO su 257 pazienti ha ripostanto una incidenza di malattia metastatica del 3% con una sopravvivenza del 95% ad un follow-up mediano di 11 anni⁷⁰. Non ci sono dati riguardo all'impiego di trattamenti sistemici adiuvanti in presenza di carcinoma microinvasivo. In una recente revisione della letteratura l'impiego della chemioterapia e dell'ormonoterapia adiuvanti è riportato rispettivamente nel 4-14,5% e nel 32-48% dei casi⁵⁸. Un approccio percorribile è quello di impiegare un trattamento endocrino in presenza di un carcinoma pT1mic con espressione dei recettori ormonali. In tutti gli altri casi, verificata l'assenza di coinvolgimento dei linfonodi ascellari, non si ritiene indicato alcun trattamento adiuvante.

Radioterapia

Le indicazioni al trattamento radiante del carcinoma microinvasivo (T1mic) dopo chirurgia conservativa non differiscono da quelle del carcinoma invasivo e del DCIS ed è sempre necessaria la RT somministrata secondo modalità convenzionale o mediante ipofrazioneamento.

Non vi è, invece, indicazione alla RT complementare dopo intervento chirurgico demolitivo. I dati della letteratura sono limitati^{73,61,65} e non esiste alcuno studio prospettico randomizzato che confronti la chirurgia conservativa seguita da RT con la mastectomia.

4.3 Neoplasia Lobulare in situ/ Carcinoma lobulare in situ

La Neoplasia lobulare in situ è un fattore di rischio e un precursore non obbligato per lo sviluppo di un cancro della mammella. Il rischio relativo è circa 9-10 volte quella della popolazione generale.

La terminologia (LIN, LN, Carcinoma lobulare in situ) rappresenta tutt'oggi un ulteriore elemento di confusione, e sebbene sia ancora oggi utilizzato il termine "carcinoma", è stata suggerita la sua abolizione in quanto ciò ha la potenzialità di ridurre l'ansia delle pazienti e la falsa percezione da parte del personale sanitario⁷¹. Nell'ultima edizione del WHO 2019, il termine "neoplasia lobulare (LN)" si riferisce all'intero spettro delle lesioni epiteliali atipiche originate dall'unità lobulare del dotto terminale e caratterizzate da una proliferazione monomorfa di cellule non coese. Tali cellule sono generalmente negative per la ricerca della Caderina-E in immunocitochimica, a seguito della mutazione di CDH1 identificata nel 81% dei casi. Le designazioni "iperplasia lobulare atipica" (ILA) e "carcinoma lobulare in situ (LCIS)" sono utilizzate per descrivere l'entità variabile del coinvolgimento delle singole unità lobulari. Brevemente la ILA si distingue dal LCIS sulla base della percentuale di acini espansi (<50%) da parte delle cellule con le caratteristiche suddette. Il rischio assoluto di cancro al seno associato a ILA è stimato intorno all'1% all'anno ed è abbastanza costante nel tempo, con un'incidenza cumulativa del 30% a 25 anni⁷⁵. LN è stato riclassificato (WHO 2019) in tre forme: classica, florida e pleomorfa. Queste ultime due forme spesso mostrano comedonecrosi e calcificazioni e sono associate a un'elevata prevalenza (fino all'87%) di carcinoma invasivo associato, con la maggioranza (84-100%) ILC.

LN non è più stadiato come pTis secondo la versione AJCC 8, entrata in vigore il 1° gennaio 2018⁷⁶. Questo deriva dal fatto che il LN viene considerato un marcatore di rischio più che un precursore di neoplasia infiltrante (vedere capitolo 3.4 e Allegato n. 4).

In uno studio NSABP, comprendente 180 pazienti con diagnosi di LN, ad follow-up di 12 anni, si è osservata l'insorgenza di carcinoma mammario infiltrante omolaterale nel 5% dei casi e controlaterale nel 5,6% dei casi⁷⁷.

Nello studio di chemioprevenzione NSABP-P1, comprendente 13.388 donne ad aumentato rischio di carcinoma mammario di cui 826 con riscontro di LN, ad un follow-up di 7 anni, si è osservato un tasso/anno di nuove diagnosi di carcinoma mammario infiltrante pari al 1,17 % nel gruppo placebo e dello 0,63% nel gruppo trattato con tamoxifene⁷⁸.

Dati più recenti del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) sono stati pubblicati nel 2017 su 19.462 con LN (età media 53.7 anni) e riportano un'incidenza cumulativa di carcinoma mammario invasivo a 10 e 20 anni pari all'11.3% e nel 19,8%. Ad un follow up mediano di 8.1 anni (range 0-30.9) sono stati diagnosticati 1837 carcinomi mammari primari (55.2% omolaterali: la maggior parte di istologia lobulare, di grado basso o intermedio, pT1N0, con recettori ormonali positivi). All'analisi multivariata, il tipo di trattamento chirurgico non ha influenzato la sopravvivenza a lungo termine. La sopravvivenza carcinoma mammario-specifica (breast cancer specific survival-BCSS, tempo intercorso tra le diagnosi di LN e morte da carcinoma mammario o ultimo follow up) a 10 e 20 anni per le donne con Neoplasia lobulare in Situ è stata del 98.9% e 96.3%⁷⁹.

Trattamento

Una recente analisi del National Cancer Database su 30.105 pazienti trattate dal 2004 al 2013 ha evidenziato come solo il 5% delle donne diagnosticate dopo core biopsy non effettui una qualche forma di intervento chirurgico, mentre la mastectomia unilaterale o bilaterale ancora impiegata in circa il 9% dei casi, rappresentando un trattamento inappropriato, ampiamente variabile su base geografica in USA⁸⁰

Sebbene una iniziale review del 2011 su 1229 casi di LN diagnosticati alla core biopsy abbia evidenziato una possibilità di upgrade a carcinoma invasivo o DCIS nel 27% dei casi, l'analisi delle pubblicazioni in letteratura negli ultimi 10 anni dimostra che l'upgrade è più basso (8%) (tabella 7).

Tabella 7. Studi che hanno valutato i tassi di upgrade a carcinoma invasivo o DCIS dopo diagnosi di neoplasia lobulare in situ alla core biopsy

	ANNO	Core Biopsy	Escissione	Carcinoma (%)
Nagi et al	2008	91	45	4
Purdie et al	2010	50	50	14
Subhawong et al	2010	143	68	6
Niell et al	2012	71	67	16
Rendi et al	2012	76	68	4
Shak-Khan et al	2012	101	101	2
Zhao et al	2012	237	237	5
Lewis et al	2012	285	201	13
Atkins et al	2013	50	50	4
Bianchi et al	2013	149	149	17
Chaudhary et al	2013	87	87	3
Murray et al	2013	85	80	6
D'Alfonso et al	2013	61	61	10
Nakhli F et al	2016	79	77	3
Calhoun et al	2016	76	76	13
Mooney et al	2016	74	74	14
Muller et al	2018	87	87	3
Schmidt	2018	173	173	3
TOTALE		1975	1805	7%

Una recente review sistematica e metanalisi ha confermato questi dati evidenziando un upgrade globale del 3.1%, differenziata in un rischio del 5,8% in caso di LCIS classico, (di cui del 3,5% per un carcinoma invasivo), mentre nel caso di Iperplasia lobulare atipica l'upgrade è del 2,5%⁸⁴.

L'upgrade dopo diagnosi di LN alla Core Biopsy sembra essere altamente in relazione con la presenza concomitante di iperplasia duttale atipica e di fattori di "alto rischio", quali storia familiare o personale di carcinoma della mammella, e LN florido o pleomorfo⁷⁸⁻⁸⁰.

L'incidenza di upgrade in caso diagnosi pre-operatoria di "non classic" LCIS (variante e pleomorfa) è riportata nel 39% dei casi su una review di 214 pazienti riportate in letteratura⁸⁵.

I dati di uno Registro prospettico multi-istituzionale (TBCRC 020) in USA indicano che l'upgrade è minimo e suggeriscono che l'escissione chirurgica di routine non è indicata per pazienti con LN "pura" e risultati radiologici concordanti⁵⁷.

Una Consensus guideline dell'American Society of Breast Surgeons ha concluso che l'escissione chirurgica in seguito alla diagnosi microbioptica di LN, quando la diagnosi radiologica e istologica è concordante, non è più indicata⁸⁶.

Successivamente alla diagnosi di LN, le opzioni possibili sono:

1.Sorveglianza: La diagnosi di LN, anche multifocale, non richiede di norma una chirurgia profilattica mono o bilaterale (tranne che in particolari condizioni di rischio o su richiesta motivata come precedentemente discusso), ma è necessario che la donna riceva un counseling per una strategia preventiva globale in considerazione dell'aumentato rischio di sviluppare una neoplasia maligna. La diagnosi di LN classica classico ai margini di una escissione chirurgica per carcinoma non necessita ri-escissione. La sorveglianza consiste in un esame clinico ogni 6-12 mesi ed in una mammografia annuale. Può essere utile l'impiego della RM mammaria nelle pazienti giovani o con parenchima mammario denso o con storia familiare significativa per carcinoma mammario.

2.Chemioprevenzione: vedi capitolo 2.3.

3.Consultazione Multidisciplinare per Riduzione Chirurgica del Rischio (mastectomia profilattica bilaterale): in considerazione dei pochi dati presenti in letteratura, la scelta della riduzione chirurgica del rischio va presa in considerazione nelle donne che esprimono tale desiderio o forte cancerofobia. La mastectomia profilattica bilaterale dovrebbe essere considerata solo nelle donne ad alto rischio di sviluppare un carcinoma invasivo, tenendo conto anche di eventuali altri fattori di rischio e dopo valutazione multidisciplinare in Centri di Senologia Accreditati. In questi casi, la mastectomia nipple sparing con ricostruzione immediata dovrebbe essere proposta alla donna e discussa con l'equipe della chirurgia plastica.

In caso di presenza di LN ai margini di una escissione chirurgica per carcinoma, non vi è evidenza che una riescissione sia necessaria in quanto non è associata ad un aumento delle recidive locali dopo chirurgia conservativa⁸⁷.

Variante pleomorfa di Neoplasia Lobulare in situ

Nell'ambito della LN è stata identificata una variante istologica rara (circa il 7% dei casi), denominata LN pleomorfo (PLCIS) con comportamento biologico più aggressivo (vedi capitolo 3.1)^{82,88,63,89}.

Il PLCIS è costituito da cellule con marcato pleomorfismo, nuclei grandi ed eccentrici. Spesso vi è il riscontro di necrosi centrale e calcificazioni. Comune è l'overespressione di HER2⁷⁰. Rispetto al classico LCIS, la variante pleomorfa sembrerebbe avere una potenzialità di evoluzione verso il carcinoma infiltrante simile a quella del DCIS⁹⁰.

Sebbene manchino studi riguardo ai diversi approcci terapeutici, siano pochi i casi riportati in letteratura e manchino dati di follow up a lungo termine, in considerazione delle caratteristiche biologiche e dei possibili problemi di diagnosi differenziale con il DCIS, è stato suggerito da alcuni autori di trattare il PLCIS alla stessa stregua del DCIS di alto grado⁸⁸ informando la paziente delle opzioni terapeutiche e delle limitate esperienze al riguardo. La diagnosi di PLCIS alla core-biopsy necessita di norma una escissione chirurgica della lesione index, poiché in circa il 20-36% dei casi l'istologia definitiva consente un upgrade diagnostico ad un cancro invasivo^{88,63}.

L'obiettivo chirurgico è quindi quello della escissione completa con margini negativi, come per il DCIS ma la RT non è in questi casi impiegata.

5 Trattamento del carcinoma infiltrante operabile

I casi trattati nei Centri di Senologia devono avere percorsi pre-operatori condivisi e ben organizzati (PDTA), e la discussione multidisciplinare verbalizzata di ogni caso in trattamento rappresenta oggi un elemento imprescindibile.

La chirurgia dovrebbe essere intrapresa entro 4-6 settimane dalla microbiopsia effettuata presso il Centro o dalla presa in carico.

L'impatto del ritardo terapeutico sulla prognosi dopo diagnosi di carcinoma invasivo ha ricevuto in letteratura molta attenzione negli ultimi anni, e una review sistematica e metanalisi sulla mortalità associata ha evidenziato un aumentato rischio per ogni mese di ritardo nell'ordine di un fattore 1.08¹.

Lo stesso dicasi per il trattamento del Carcinoma in situ. Un'analisi di 140.615 casi condotta usando il National Cancer Database (NCDB) in USA ha evidenziato che per ogni blocco di ritardo chirurgico di 30 giorni l'incidenza di malattia invasiva all'esame istologico definitivo aumenta nell'ordine dell'1,5%, con un aumento del rischio di morte del 7% (HR 1.07)².

5.1 Trattamenti loco-regionali (Diagramma n. 2)

5.1.1 Chirurgia mammaria

La chirurgia della mammella dovrebbe essere effettuata in Centri di Senologia multidisciplinari, certificati o comunque deliberati dalle regioni, di alto volume (> 150 casi)^{3,4} perché questo è associato ad un aumento delle terapie conservative, a una diminuzione delle riescissioni, dei trattamenti inappropriati, delle riammissioni in ospedale e del ritardo dell'inizio delle terapie adiuvanti⁵⁻⁸ e nell'ambito dei centri di Senologia ad un aumento della sopravvivenza dopo diagnosi di cancro della mammella⁹⁻¹⁶

Nelle pazienti con carcinoma invasivo stadio I-II (e in casi selezionati più avanzati) la chirurgia conservativa associata alla radioterapia della mammella (whole breast irradiation) rappresenta comunemente il trattamento di prima scelta. La mastectomia trova applicazione quando l'approccio conservativo non è indicato o non è tecnicamente possibile, ovvero per desiderio della paziente¹⁷⁻¹⁹.

Studi randomizzati hanno infatti dimostrato che nel carcinoma mammario operabile non è evidente un vantaggio in sopravvivenza globale con mastectomia e dissezione ascellare rispetto a chirurgia conservativa con dissezione ascellare associata alla radioterapia della mammella (whole breast irradiation) anche ad un follow-up relativamente lungo¹⁷⁻¹⁹. Studi più recenti osservazionali su 32.2017 pazienti del Netherlands Cancer Registry hanno evidenziato un aumento della sopravvivenza a 10 anni con il trattamento conservativo e la radioterapia per donne con tumori allo stadio iniziale²⁰.

La scelta del tipo di intervento a livello mammario (chirurgia radicale vs conservativa) dipende dalla localizzazione e dal rapporto tumore/dimensioni della mammella, dalle caratteristiche mammografiche, dalla preferenza della paziente e dalla presenza o meno di controindicazioni alla radioterapia.

Sebbene la chirurgia demolitiva sia stata sempre considerata come più “sicura”, una recente analisi retrospettiva di circa 49.000 donne trattate dal 2008 al 2017 per malattia allo stadio I-III ha riportato che, anche dopo aggiustamenti per le covariate, la sopravvivenza delle donne trattate con chirurgia conservativa è risultata migliore di quelle trattate con mastectomia, ed ha concluso che nel caso entrambe le opzioni fossero valide, la mastectomia non dovrebbe essere più considerata equivalente alla chirurgia conservativa²¹.

La chirurgia conservativa, laddove tecnicamente possibile, può garantire, anche nel caso necessitassero di resezioni più estese e ricostruzione con tecniche oncoplastiche, un buon risultato estetico. La chirurgia oncoplastica è oncologicamente sicura anche per tumori di dimensioni superiori a 2cm di diametro, se la consultazione pre-operatoria permette di valutare la sua applicabilità²².

Nella pratica clinica comune le tradizionali controindicazioni “generali all’approccio conservativo” includono:

- ✓ impossibilità di accedere ad un centro di radioterapia per problemi logistici;
- ✓ condizioni fisiche generali o psichiche della paziente compromesse;
- ✓ presenza di microcalcificazioni diffuse, sospette o maligne;
- ✓ tumori multicentrici.

Tuttavia, una Consensus Conference di San Gallen ha suggerito che la presenza di multicentricità non rappresenta in assoluto una controindicazione alla chirurgia conservativa, nel caso in cui la resezione sia completa con margini negativi.

Una metanalisi di 24 studi retrospettivi su 3537 pazienti con carcinoma mammario multiplo (multifocale e multicentrico), di cui la maggior parte con carcinoma mammario multifocale (n=2677) , non ha evidenziato un vantaggio della mastectomia rispetto alla chirurgia conservativa (LRR – recidiva locoregionale – per chirurgia conservativa vs mastectomia: 38/694 vs 105/1627; risk ratio 0.94 95% CI 0.65-1.36), sebbene gli autori evidenzino un selection bias in favore di quest’ultima²³. Un iniziale report su 198 pazienti inclusi nel trial ACOSOG Z11102 (Alliance) ha valutato i tassi di conversione a mastectomia e necessità di reintervento allo scopo di ottenere la negatività dei margini in donne con

carcinoma mammario multiplo (2-3 foci) e ha riportato che nel 67.7% dei casi sono stati ottenuti margini di escissione negativi in un singolo intervento e nel 7.1% (95% CI 3.5-10.6) è stato necessario eseguire una mastectomia a causa della positività dei margini²⁴.

Nella pratica clinica comune le controindicazioni “specifiche alla radioterapia” sono:

a. Controindicazioni “assolute” alla radioterapia:

- gravidanza (in alcuni casi tuttavia può essere presa in considerazione la chirurgia conservativa nel III trimestre se il trattamento radiante è previsto dopo il parto);
- impossibilità di mantenere una posizione di trattamento adeguata a una corretta irradiazione.

b. Controindicazioni “relative” alla radioterapia:

- precedente RT locale (inclusa l’irradiazione toracica per linfoma di Hodgkin);
- volume mammario non ottimale per una corretta irradiazione (problema oggi in gran parte superato con le nuove tecniche di trattamento radiante o con la irradiazione parziale della mammella, ove possibile);
- la Sclerodermia e la sindrome di Sjogren per la fragilità cutanea che le caratterizza (1), mentre non ci sono dati robusti circa la tossicità della radioterapia nel Lupus Eritematoso Sistemico e nell’Artrite reumatoide. Si raccomanda sempre la condivisione della strategia terapeutica anche con lo specialista Reumatologo/Immunologo (1-3). E’ possibile in queste pazienti utilizzare un approccio personalizzato di trattamento.
- Malattie genetiche ereditarie che condizionano un’elevata radiosensibilità (es. la sindrome di Li-Fraumeni caratterizzata dalla mutazione germinale del gene TP53, che codifica per la proteina [p53](#)²⁵).

Margini di resezione e controllo locale

Quesito 4: Nelle pazienti con carcinoma invasivo della mammella trattato con chirurgia conservativa più radioterapia il margine di resezione “no ink on tumor” è raccomandabile rispetto a margini di resezione più ampi per ottimizzare il controllo locale?

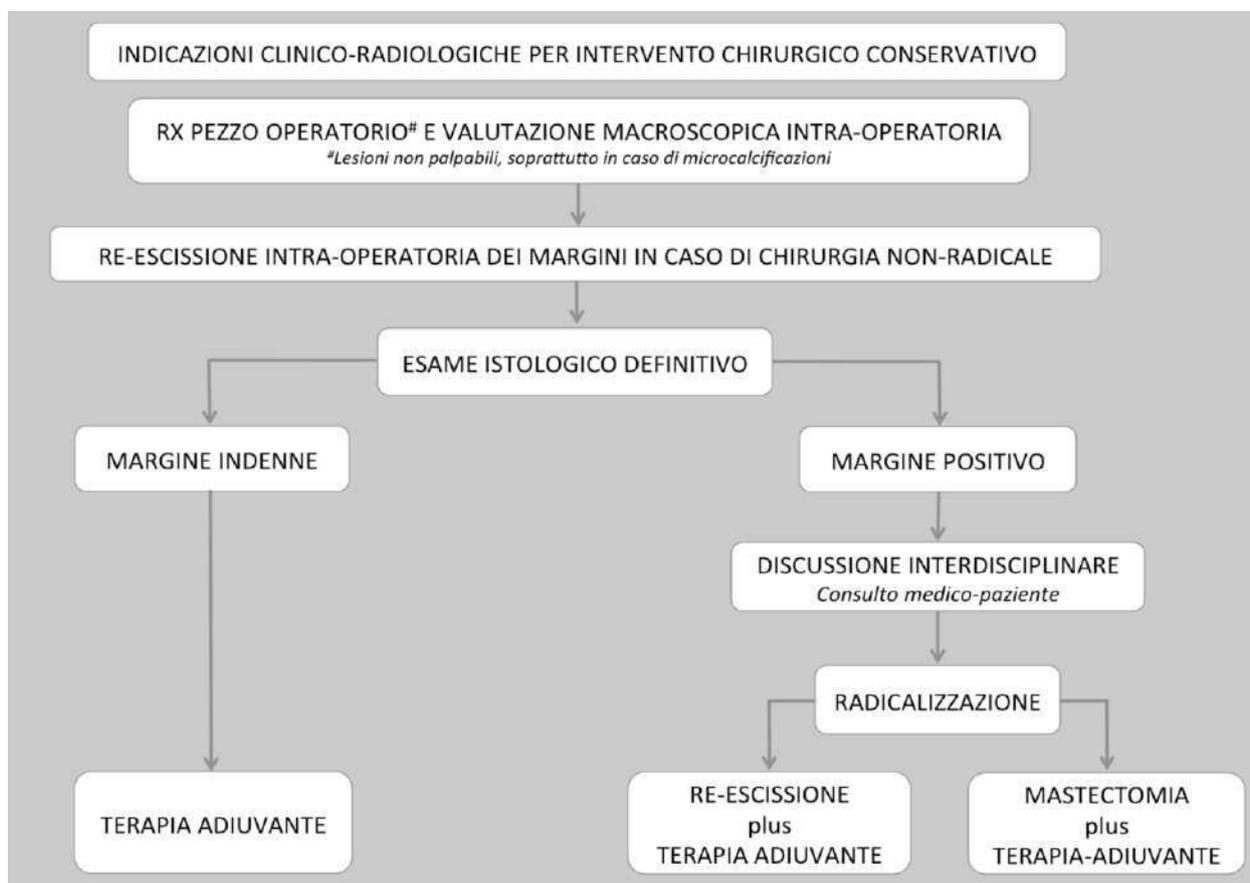
È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l’acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Il controllo locale continua a essere d'importanza fondamentale, sia perché la recidiva ha un impatto molto profondo sulla vita della paziente, sia perché dati estrapolati da una metanalisi dell'Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group (EBCTCG) suggeriscono che ogni quattro recidive locali vi è una possibile compromissione della sopravvivenza in una paziente²⁶.

Una metanalisi di 33 studi su 28.126 pazienti con carcinoma invasivo della mammella sottoposte a chirurgia conservativa seguita da radioterapia ha evidenziato che:

- la recidiva locale è associata allo stato dei margini – OR 2.44 positivi vs. negativi
- la distanza dei margini non è associata ad una riduzione delle recidive locali (p=0.9)²⁷

Successivamente, una Consensus Conference congiunta tra Society of Surgical Oncology and American Society for radiation Oncology ha concluso che una politica di “NO INK on tumor” come standard di adeguatezza è associata ad una bassa incidenza di recidive ipsilaterali, ha la potenzialità di diminuire l'incidenza di ri-escissioni, può contribuire a migliorare l'outcome estetico e diminuire i costi sanitari²⁸.

Algoritmo relativo ai margini di resezione chirurgica dopo chirurgia conservativa .


Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi non sono state riscontrate limitazioni in termini di rischio di bias, imprecisione, inconsistenza, diretta applicabilità dei risultati (indirectness) e publication bias.

Bilancio beneficio/danno: in conclusione, margini di resezione con “no ink on tumor” non sono associati a tassi di recidiva mammaria ipsilaterale significativamente superiori rispetto a margini di resezione più ampi; viceversa, margini di resezione più ampi, rispetto a margini di resezione “no ink on tumor”, aumentano il rischio di discomfort per la paziente, complicazioni chirurgiche e compromissione dell’outcome estetico.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
ALTA	Nelle pazienti con carcinoma invasivo della mammella trattate con chirurgia conservativa e successiva radioterapia, un margine di resezione con “no ink on tumor” rispetto a margini di resezione più ampi, dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione, perché garantisce un buon controllo locale, diminuisce l’incidenza di riescissioni e contribuisce a migliorare l’outcome estetico ²⁶⁻²⁷	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

L’incidenza di recidive locali dopo chirurgia conservativa per tumori triplo negativi o HER2/NEU + è aumentata, come confermato da una revisione sistematica di 7 studi comprendenti 11.219 pazienti²⁹. Tuttavia, questo aumentato rischio è presente anche in caso di mastectomia e pertanto la chirurgia conservativa può essere considerata anche in questo setting³⁰ in quanto stadio per stadio la mastectomia non è associata ad un aumento della sopravvivenza³¹. Anche in caso di neoplasia triplo negativa in donne di età inferiore a 40 anni, in assenza di mutazione BRCA, l’approccio conservativo non è associato a risultati detrimentalmente in termini di recidive loco regionali, come evidenziato da un recente studio del MSKCC su 1930 pazienti³².

Localizzazione delle lesioni non palpabili

L’incidenza delle lesioni non palpabili sta aumentando progressivamente, anche grazie al progressivo sviluppo dei programmi di screening. Per questi tumori, una efficace localizzazione è importante per garantire la resezione totale della lesione minimizzando nel contempo l’asportazione di un’eccessiva quantità di tessuto mammario normale e permettendo eventuali accessi chirurgici compatibili con un ottimale risultato estetico. Verso la fine degli anni ’70 la localizzazione con filo guida (guide-wire) ha iniziato ad essere utilizzata dalla maggior parte dei centri senologici, in Italia e nel mondo. Tuttavia questa procedura è gravata da alcune limitazioni, tra cui la dislocazione del filo guida, la rottura dello stesso, il discomfort della paziente che deve effettuare una’altra procedura pre-operatoriamente con un aumento delle difficoltà logistiche. Una Cochrane review di 8 trials comprendenti 1273 partecipanti con comparazione tra filo guida, Radioguided occult lesion localization (ROLL) e Seed radioattivo ha evidenziato un vantaggio non significativo sulle possibile complicanze con la ROLL, sulla riduzione

della positività dei margini e della diminuzione delle riescissioni, tutte a sfavore della localizzazione con filo guida³³.

Una seconda review sistematica e metanalisi è stata recentemente pubblicata con focus sulle procedure innovative di localizzazione (tra cui le clip magnetica o i tags a radiofrequenza)³⁴. Sono stati identificati 27 studi con 2103 procedure, con una positività cumulativa dei margini del 12% con le tecniche innovative. Queste ultime sono poi risultate favorevoli rispetto alla localizzazione con il filo guida nell'analisi degli studi comparativi.

Sebbene tutti questi dati indichino un profilo favorevole di efficacia con le nuove tecniche di localizzazione, la natura retrospettiva degli studi con possibili bias di selezione, l'assenza di analisi di cost-effectiveness, non permettono una definitiva conclusione sul tema, e saranno pertanto necessari trial randomizzati per una conferma.

Chirurgia mammaria in donne giovani (< 40 anni)

Generalmente, l'approccio chirurgico in pazienti giovani non varia da quello messo in atto in pazienti con età > 40 anni. In caso di tumori triplo negativi, un sottotipo più frequente in donne di età < 40 anni, od in caso di neoplasia insorta prima dei 36 anni, vi è indicazione ad offrire il test genetico per la ricerca della mutazione BRCA. Per quanto riguarda la gestione chirurgica in presenza di mutazione BRCA fare riferimento al capitolo 13 (Counselling genetico).

Chirurgia mammaria per carcinoma mammario in donne portatrici di variante patogenetica dei geni BRCA 1/2

Fare riferimento al capitolo 13 (Counselling genetico)

Chirurgia mammaria dopo chemioterapia neoadiuvante

Per la trattazione di tale argomento si rimanda al paragrafo 5.1.2 “Chirurgia ascellare omolaterale” e al capitolo 7 “Terapia sistemica neoadiuvante nel carcinoma mammario operabile e nel carcinoma mammario localmente avanzato non operabile”. Fare inoltre riferimento alla Tabella 16 relativa alle Norme per una Buona Pratica Clinica per la chirurgia dopo trattamento sistemico neoadiuvante

Ricostruzione immediata dopo Mastectomia

Dopo un intervento di mastectomia, la ricostruzione mammaria immediata è auspicabile in quanto migliora la qualità della vita delle donne, non è associata a un aumento di recidive loco-regionali, non interferisce con la diagnosi eventuale di queste ultime. Pertanto, la ricostruzione immediata rappresenta un'opzione per ogni paziente, ed è inserita tra gli indicatori EUSOMA di qualità per un Centro di Senologia³⁵, i quali stabiliscono che la proporzione di donne sottoposte a mastectomia con ricostruzione immediata considerata “minimo standard” è del 40%.

È auspicabile che le pazienti valutate per una mastectomia terapeutica o profilattica abbiano accesso ad una consulenza pre-operatoria con l'equipe responsabile della ricostruzione plastica. La consulenza con uno specialista, insieme ad una valutazione multidisciplinare, consente alla paziente di anticipare gli esiti della ricostruzione e di determinare se la stessa è appropriata per le proprie esigenze, anche in relazione ai possibili rischi e ai benefici. Le pazienti dovrebbero essere consapevoli che la ricostruzione mammaria dopo mastectomia rappresenta un intervento maggiore, complesso, che necessita generalmente di un approccio multi-step, e con possibilità di complicanze che possono portare fino alla perdita dell'impianto.

La ricostruzione può impiegare tessuti autologhi o impianti protesici. Nel primo caso può essere effettuata in due tempi (espansore-protesi), ovvero in un tempo solo (direct-to implant, DTI). Studi retrospettivi hanno evidenziato una tendenza ad un aumento di complicanze nei casi con DTI³⁶ e due revisioni sistematiche e metanalisi, con analisi di 17 studi, sono state recentemente pubblicate concludendo che risultati comparabili si possono ottenere con DTI dopo mastectomia nipple-sparing (NSM), benchè si possa verificare un aumentato rischio di complicanze necrotiche del flap cutaneo^{37,38}

Un recente trial randomizzato in Olanda (BRIOS) non ha determinato differenze nei domini di qualità di vita tra le due procedure³⁹.

Negli ultimi anni si è delineato un interesse crescente per il posizionamento sottocutaneo, pre-pettorale della protesi⁴⁰.

La mastectomia Skin Sparing o la mastectomia Nipple Sparing sono considerate appropriate quando la ricostruzione immediata è presa in considerazione e presenta evidenti vantaggi estetici e psicologici⁴¹.

Sebbene non esistano studi randomizzati, i risultati di studi retrospettivi non hanno evidenziato un aumento delle recidive locali della mastectomia nipple sparing rispetto a procedure chirurgiche meno

conservative⁴²⁻⁴⁵. **Sebbene una Cochrane Review abbia sottolineato la difficoltà di emanare conclusioni definitive sull'utilizzo e sulla sicurezza oncologica della mastectomia nipple sparing per l'indice di bassa qualità dei dati e l'alto rischio di bias di selezione⁴⁶**, una metanalisi di nove studi con 3739 pazienti ha evidenziato che le recidive locali sono comparabili a quelle rilevabili dopo approccio tradizionale⁴⁷.

Una Consensus Conference nazionale presentata nel 2012 e il Panel di esperti del Meeting di San Gallen 2013 hanno considerato l'approccio Nipple Sparing accettabile, a condizione che i margini di resezione vicino al capezzolo non siano coinvolti. Il razionale per l'implementazione della NSM risiede nella conoscenza ormai consolidata che l'incidenza del coinvolgimento occulto del capezzolo è, nella maggior parte dei report in letteratura, contenuto al di sotto del 10% dei casi. Inoltre, i risultati di uno studio su 1006 pazienti risultante dall'analisi di un Registro Multicentrico Italiano, hanno evidenziato come questa procedura possa essere effettuata con successo e con una ragionevole incidenza di complicanze⁴⁸. Una Review sistematica di 12.358 Nipple Sparing Mastectomy ha inoltre concluso che le complicanze relative a questo approccio sono in diminuzione con l'aumento dell'esperienza nel tempo, e ha mostrato un'incidenza di recidive loco-regionali del 2,3%⁴⁹.

Una recente esperienza unicentrica di 1989 pazienti consecutive con un follow up di quasi 8 anni ha confermato che la mastectomia nipple sparing è oncologicamente sicura in pazienti selezionate, si associa ad una recidiva locale del 5,3%, una recidiva del complesso areola capezzolo (CAC) dell'1,8%, e ad una perdita del CAC per necrosi del 3,3%⁵⁰.

Recentemente, uno studio ha evidenziato come anche nei casi di malattia localmente avanzata o dopo chemioterapia neoadiuvante la Nipple Sparing Mastectomy può rappresentare un'opzione terapeutica in quanto non è associata ad un aumento significativo di recidive locali⁵¹.

La ricostruzione immediata in caso di mastectomia dopo terapia neo-adiuvante è stata recentemente studiata con una Review sistematica e Metanalisi di 17 studi su 3249 pazienti⁵². Sebbene la terapia neoadiuvante non sia stata associata, globalmente, ad un aumento delle complicanze o specificatamente di quelle relative alla ferita chirurgica, è stato riportato un aumento della perdita dell'impianto protesico (HR 1.54, p=0.03).

L'eventuale necessità di effettuare una radioterapia su parete toracica dopo mastectomia (PMRT), non preclude la possibilità di una ricostruzione mammaria immediata, sia con espansore sia con protesi. Benchè l'outcome dopo mastectomia e ricostruzione immediata è generalmente ritenuto sicuro, dati limitati sono presenti in letteratura a riguardo. Va tuttavia segnalato che la PMRT dopo ricostruzione mammaria è stata associata a tassi maggiori di contrattura capsulare, insuccesso della ricostruzione, chirurgia di revisione e, in generale, outcome estetico inferiore⁵³⁻⁵⁵. Sono stati inoltre riportati tassi maggiori di insuccesso ricostruttivo (tassi variabili tra il 32% ed il 49%) in caso di PMRT eseguita sull'espansore rispetto a quando eseguita sulla protesi⁵⁶.

Un singolo studio retrospettivo su 358 casi ha suggerito che dopo mastectomia e ricostruzione in un tempo, l'uso di protesi ricoperte di poliuretano è associato ad una diminuzione delle contratture capsulari comparata alle protesi testurizzate⁵⁷.

Alla luce di tali evidenze, in pratica clinica, in caso di paziente candidata a ricevere ricostruzione mammaria immediata con espansore o protesi, viene attentamente valutata la successiva necessità di PMRT ed eseguito un counselling riguardo ai possibili rischi di complicanze in questo setting.

CARCINOMA OCCULTO

Il carcinoma della mammella che si presenta con metastasi linfonodali ascellari senza evidenza clinico-strumentale radiologica e istologica di localizzazione primitiva mammaria è raro, con una incidenza che va dallo 0,2 allo 0,8 % di tutte le pazienti affette da carcinoma mammario.

Il trattamento chirurgico di tale patologia è controverso; gli interventi di mastectomia e dissezione ascellare eventualmente associati a radioterapia delle stazioni linfonodali (secondo l'indicazione riconosciuta per tumore invasivo non occulto) o di sola dissezione ascellare e radioterapia della mammella in toto sono quelli che tradizionalmente sono stati più proposti ed eseguiti; in alcune casistiche l'intervento chirurgico è stato eseguito dopo chemioterapia neoadiuvante.

Una recente meta analisi del 2016⁵⁸, sui dati provenienti da 241 pazienti trattate, non ha riscontrato differenze in termini di sopravvivenza tra le pazienti alle quali è stata eseguita una mastectomia con dissezione ascellare con quelle sottoposte a sola dissezione ascellare e radioterapia.

Inoltre un report del NCDB su 574 pazienti ha evidenziato una diretta associazione tra volume operatorio e outcome in questo setting, con un aumento dell'utilizzo di approcci conservativi e di sopravvivenza⁵⁹.

Le norme per una buona pratica clinica nell'ambito del carcinoma occulto sono riportate in tabella 8.

Tabella 8. Norme per una buona pratica clinica nella gestione del carcinoma occulto

Donne con riscontro di metastasi linfonodali ascellari consistenti con una primitività mammaria devono ricevere un approfondimento radiologico con una RM con mdc;
Il trattamento di tale patologia è ancora controverso: l'opzione terapeutica rappresentata dall'intervento chirurgico di dissezione ascellare seguita da irradiazione della mammella in toto ⁶⁰ (l'irradiazione linfonodale delle stazioni linfonodali segue l'indicazione riconosciuta per tumore invasivo non occulto) rappresenta una opzione percorribile in quanto associata ad una comparabile sopravvivenza rispetto alla mastectomia con svuotamento ascellare, e a una bassa incidenza di recidive locali.
Recenti studi retrospettivi mostrano che le pazienti sottoposte a mastectomia o a trattamento conservativo seguito da radioterapia hanno risultati simili. ^{61,62}
Dosi più elevate di radioterapia non hanno dimostrato un controllo locale migliore, con significativo aumento della tossicità ^{63,64} .

5.1.2 Chirurgia ascellare omolaterale

A- Dissezione ascellare

La dissezione ascellare (con asportazione di almeno 10 linfonodi per la valutazione patologica accurata dell'ascella^{20,22}) secondo pratica clinica comune è indicata:

- in presenza di linfonodi ascellari clinicamente patologici e confermati da studio cito-microistologico pre-operatorio;
- in casi selezionati e dopo discussione multidisciplinare in presenza di linfonodo sentinella positivo con macrometastasi all'esame istologico⁶⁵: secondo le caratteristiche riportate all'interno del QUESITO n° 5 (vedere paragrafo B-1 e QUESITO N °5);
- nel caso di mancato reperimento del linfonodo sentinella;
- nei tumori T4 e nel carcinoma infiammatorio^{65,66}.

La dissezione ascellare al III livello viene di norma effettuata solo in caso di malattia macroscopica al II o III livello. In caso contrario, da pratica clinica comune, la dissezione include i linfonodi inferiormente alla vena ascellare dal muscolo latissimo del dorso al bordo mediale del muscolo piccolo pettorale (Livello I-II).

Una possibile futura alternativa alla dissezione ascellare tradizionale è la *dissezione selettiva* che consente il risparmio delle vie linfatiche, evidenziate mediante linfografia retrograda del braccio omolaterale, riducendo significativamente l'incidenza del linfedema post-chirurgico. Per la crescente evidenza di efficacia e il basso rischio di recidive regionali la metodica trova indicazione nei casi da sottoporre a dissezione ascellare con ridotto impegno linfonodale N1⁶⁷⁻⁶⁹.

Durante la recente 17ma Consensus Conference di St Gallen nel 2021, l'84% dei votanti si è espresso a favore che la preservazione dei nervi intercosto-brachiali dovrebbe essere considerata uno standard nella chirurgia ascellare.

B- Biopsia del linfonodo sentinella (LS)

La biopsia del linfonodo sentinella (LS) rappresenta lo standard terapeutico secondo pratica clinica comune per le pazienti con carcinoma mammario stadio clinico I-II e linfonodi clinicamente negativi o con linfonodi clinicamente sospetti ma con successivo agoaspirato negativo.

- La biopsia del LS è applicata per la stadiazione del cavo ascellare nelle donne con carcinoma mammario iniziale (stadio clinico I-II) con linfonodi ascellari clinicamente negativi⁷⁰ in quanto comporta una forte riduzione della morbilità del trattamento in presenza di una equivalenza dei dati di sopravvivenza rispetto alla dissezione.

Ciò è stato confermato dai risultati di diversi studi randomizzati⁷¹⁻⁷⁶.

Gli studi clinici che hanno valutato efficacia e sicurezza della tecnica della biopsia del linfonodo sentinella rispetto alla dissezione ascellare sono riportati in tabella 9.

Tabella 9. Studi clinici randomizzati che hanno valutato efficacia e sicurezza della tecnica della biopsia del linfonodo sentinella rispetto alla dissezione ascellare

Trial/Autore	ANNO	Identificazione del LS	Sensitività	Falsi negativi
Veronesi ⁷¹	2003	98,5	91,2	8,8
ALMANAC ⁷³	2006	98	93,3	6,7
Sentinella GIVOM ⁷⁶	2008	95	83,3	16,7
SNAC ⁷¹	2009	94	94,5	5,5
Canavese ⁶⁵	2008	98,6	77,1	9,1
NSABP B32 ⁷⁴	2007	97,3	90,2	9,8

Le linee guida ASCO, NCCN e ESMO indicano che la valutazione di routine del LS con tecniche di immunohistochimica o con polymerase chain reaction non è raccomandata⁷⁷⁻⁷⁹.

La biopsia del LS è comunemente applicata anche nelle seguenti situazioni cliniche⁷⁷

- Tumori multicentrici
- Pregressa chirurgia della mammella e dell'ascella

In caso di recidiva tumorale ipsilaterale una metanalisi di 7 studi su 1.053 pazienti ha evidenziato che il tasso di identificazione del LS è 60%, che un drenaggio linfatico aberrante è presente nel 25% dei casi e che l'incidenza di positività del LS in questi casi è del 10%⁸⁰.

In assenza di dati dimostranti un aumento della sopravvivenza con lo staging linfonodale, la biopsia LS viene talvolta valutata per ogni singolo caso in pazienti con tumori particolarmente favorevoli biologicamente, ovvero per pazienti per le quali non è possibile eseguire la terapia adiuvante sistemica e / o radioterapica, pazienti con gravi comorbilità⁸¹ e nelle donne anziane.

Una recente analisi dei dati del National Cancer Database (NCDB) negli anni 2004-2015 ha studiato 6938 casi di carcinoma tubulare "puro" T1 e ha comparato i dati con oltre 640.000 donne con carcinoma intraduttale o carcinoma duttale invasivo T1⁸². L'incidenza di metastasi linfonodali in caso di carcinoma tubulare è risultata essere molto bassa (4,5%) e simile a quella del carcinoma intraduttale. Pertanto, è stato suggerito che l'omissione della biopsia del LS in questo setting clinico rappresenta un ottimo punto di inizio per la de-escalation dello staging ascellare.

Al momento, tre trial in Europa e due in Asia sono stati designati per comparare la Biopsia del LS alla Osservazione in caso di tumori cT1 o cT2N0, con una ecografia pre-operatoria negativa e/o un agoaspirato linfonodale negativo in caso di sospetto. Il Trial italiano SOUND (Sentinel node vs Observation after axillary Ultra-souND) è stato attivato nel 2012 ed ha chiuso nel giugno 2017 dopo aver randomizzato 1464 pazienti⁸³.

Il Trial Austriaco/Tedesco INSEMA è uno studio di non inferiorità con doppia randomizzazione, la prima a Biopsia del LS o osservazione, e la seconda in caso di LS positivo, a svuotamento ascellare o osservazione. Il numero di pazienti previsto nello studio è 6740, ed è stato recentemente chiuso^{84,85}.

Il terzo Trial è quello Olandese BOOG 2013-08 che ha già randomizzato 506 dei 1644 pazienti previsti, e che ha come endpoint primario il tasso di recidive regionali a 5 anni⁸⁶⁻⁸⁷. Altri due Trial prospettici sono

stati recentemente registrati, il SOAPET Trial in Cina (pianificati 1528 pazienti) e il NAUTILUS Study in Corea (obiettivo 1734 pazienti).

B.1- Metastasi nel linfonodo sentinella

Quesito 5: *Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-T2, cN0, con macrometastasi in 1-2 linfonodi sentinella, sottoposte a chirurgia conservativa, che ricevono radioterapia sulla mammella e terapia sistemica post-operatoria, l'omissione della dissezione ascellare deve essere presa in considerazione? (Figura n. 2)*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Lo studio di Huang 2021⁹⁹ è una revisione sistematica con metanalisi di 6 studi retrospettivi (nella maggior parte multicentrici) e 1 trial randomizzato, pubblicati tra 2011 e 2019, su 8864 pazienti.

Nella metanalisi, con un follow-up mediano di 40 mesi, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di OS (HR 0.85 (95%CI 0.64-1.12)) e DFS (HR 0.22 (95%CI 0.22-1.47)). Per recurrence rate (OR 2.03 (95%CI 1.26-3.28)) e incidenza di linfedema si nota una diminuzione significativa nelle pazienti trattate con SNLB soltanto (OR 1.95 (95%CI 1.02-3.71)).

Nella popolazione analizzata, in genere pazienti con tumori T1-T2 (mediana 1.3 - 2.0 cm), età mediana >50 anni (range 21-92), con < 3 LS metastatici.

Nel dettaglio, lo studio RCT incluso nella meta-analisi fa riferimento allo studio ACOSOG Z0011⁸⁸. In questo trial, 856 pazienti con carcinoma mammario cT1-2, con 1 o 2 linfonodi sentinella positivi all'istologia, arruolate in 115 Centri USA, sono state randomizzate ad essere sottoposte a successiva dissezione ascellare standard oppure a nessuna ulteriore chirurgia ascellare. I dati, aggiornati ad un follow-up mediano di 9,5 anni hanno confermato che non vi è alcuna differenza tra i due gruppi in termini di sopravvivenza, sopravvivenza libera da malattia, ovvero nell'incidenza di recidive loco-regionali⁸⁹. È da sottolineare che tutte le pazienti erano state sottoposte ad intervento chirurgico conservativo e successiva radioterapia, che il 96%-97% aveva ricevuto una terapia sistemica adiuvante. Inoltre, un certo criticismo è stato sostenuto dal fatto che vi è stata una chiusura anticipata dello studio per difficoltà di reclutamento delle pazienti, che solo il 40% delle pazienti sono state arruolate rispetto al disegno statistico

iniziale previsto dallo studio, e che l'80 % delle pazienti erano a basso rischio (T1, ormonoresponsive). Infine, sono risultati mancanti i dati relativi alla radioterapia effettuata.⁸⁸

Nell'analisi dei dati del recente aggiornamento, i dati relativi alla sopravvivenza sono sovrapponibili sia nel gruppo con recettori positivi che in quello con recettori negativi.

Una survey di 376 chirurghi in USA ha evidenziato che più del 50% degli intervistati non raccomanda più lo svuotamento ascellare in caso di linfonodo sentinella positivo⁹⁶, mentre un'analisi di 6671 pazienti trattate in 34 Breast Unit Certificate EUSOMA dal 2005 al 2016 ha confermato che nel tempo le pazienti trattate con uno svuotamento ascellare sono scese a meno della metà⁹⁷. I fattori associati ad uno svuotamento ascellare all'analisi multivariata sono risultati essere: l'età, il diametro tumorale, il grado della neoplasia, e la localizzazione geografica in Italia ($p < 0.001$).

La prospettiva di “de-escalation” nel trattamento chirurgico dei linfonodi ascellari richiede conseguentemente una omissione dell'esame estemporaneo intra-operatorio del linfonodo sentinella. Uno studio su più di 7500 casi del MSKCC trattati in 10 anni ha evidenziato che questo approccio comporta una riduzione del 48% degli svuotamenti ascellari, risparmiando al 13% di tutte le pazienti la morbidità della linfadenectomia¹⁰⁰. Anche un'approccio di routine dell'agoaspirato dei linfonodi ascellari con un moderato sospetto, come base per identificare le pazienti da sottoporre a linfadenectomia, è stato criticato in quanto uno studio ha evidenziato come il 43% dei casi positivi identificati abbiano in realtà solo uno o due linfonodi positivi, con un conseguente overtreatment in caso di svuotamento ascellare¹⁰¹.

L'approccio al cavo ascellare è in continua evoluzione, e la necessità di conferme conclusive dello Studio ACOSOG Z0011 è evidenziato dal fatto che attualmente 6 studi randomizzati sono in corso in Europa (POSNOG; UK – INSEMA; Germania e Austria – SERC; Francia -BOOG 2013-07; Olanda – SENOMAC; Svezia)¹⁰²⁻¹⁰⁹.

Lo Studio SINODAR ONE, trial multicentrico randomizzato italiano terminato ad aprile 2020, in cui sono state arruolate 900 donne con Carcinoma mammario unilaterale T1/2 (qualsiasi chirurgia: quadrantectomia o mastectomia) con uno o due linfonodi sentinella macrometastatici, randomizzate in 2 gruppi sperimentale (solo BLS) vs standard (BLS + DA)¹⁰². Da un'analisi preliminare dei dati (con follow up mediano di 24 mesi), presentati alla conferenza italiana “Attualità in Senologia” Firenze 2019, è

emersa una assenza di recidive ascellari nei due gruppi. Da un'ulteriore analisi (i cui dati verranno pubblicati a breve con un follow up mediano di 36 mesi) non si evidenziano eventi loco-regionali. Questi risultati confermano lo studio americano Z0011, che era uno degli obiettivi del trial italiano. Per il sottogruppo di mastectomie (la esiguità dei dati (200 casi) non permette ancora una valutazione conclusiva per cui si è deciso di proseguire nella randomizzazione sottoforma di una estensione dello studio denominato SINODAR 2.

AMAROS è un trial di non inferiorità, con un primary end-point per le recidive regionali, che ha randomizzato, in 34 Centri di nove paesi europei, 1425 pazienti con tumori T1-T2 e un linfonodo sentinella positivo a svuotamento ascellare o RT ascellare¹¹⁰. Sebbene lo studio sia stato sottodimensionato per il basso numero di eventi, ad un follow-up mediano di 6,1 anni le recidive ascellari sono risultate equivalenti, così come la sopravvivenza e la sopravvivenza libera da malattia, mentre il linfedema è stato registrato più significativamente nel braccio sottoposto a svuotamento ascellare (23% vs. 11%; $p < 0.0001$). Questo studio indica che la radioterapia ascellare può essere presa in considerazione in caso di linfonodo sentinella positivo perché associato ad una minore morbidità, sebbene ulteriori studi siano necessari a conferma del risultato.

Limiti: Alto rischio di attrition e performance bias nello studio RCT. Negli studi osservazionali è stato identificato un rischio di bias moderato (valutato con ROBINS-I) per la dimensione “deviation from intended intervention” e “Selection bias o bias due to confounding”.

Bilancio beneficio/danno: Alla luce dei bias e delle limitazioni – precedentemente descritte - rilevati nell'ambito degli studi inclusi, dell'inclusione nei suddetti studi di popolazioni di pazienti non selezionate per stato recettoriale e della sotto-rappresentazione di pazienti con caratteristiche di alto rischio, nonché, in considerazione del fatto che la conoscenza dell'estensione del coinvolgimento linfonodale potrebbe, in alcuni scenari clinici, condizionare le raccomandazioni terapeutiche nel setting adiuvante, il Panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno incerto a favore del braccio con sola SLNB, pur riconoscendo i potenziali vantaggi in termini di riduzione della morbidità.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-2, cN0 con macrometastasi in 1-2 linfonodi sentinella, sottoposte a chirurgia conservativa, trattate con radioterapia sulla mammella e terapia sistemica, l'omissione della dissezione ascellare può essere presa in considerazione ⁹⁹ .	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto di interesse		

B.2- Micrometastasi nel linfonodo sentinella

Quesito 6: *Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-2 e cN0 con micrometastasi nel linfonodo sentinella, è indicato omettere la dissezione ascellare? (Figura n. 2)*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi tre records (due studi). (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Due trial randomizzati hanno esaminato questo quesito. Nel 2013 è stato pubblicato uno studio multicentrico di fase III (IBCSG 23-01) in cui 934 pazienti con diagnosi di carcinoma mammario \leq cT2 e cN0 e con micrometastasi in uno o più linfonodi sentinella sono state randomizzate a ricevere una dissezione ascellare verso nessuna dissezione ascellare. Lo studio, di non inferiorità (obiettivo primario: DFS), era sotto potenziato (erano infatti stati previste oltre 1.960 pazienti mentre sono state arruolate 934)¹¹¹.

Recentemente questo trial di non-inferiorità è stato aggiornato con un follow-up di 10 anni e ha dimostrato una equivalente sopravvivenza libera da malattia (76,8 vs. 74,9% nel braccio di trattamento), una incidenza di recidive ascelalri praticamente sivrapponibile (1% vs. 2%) mentre le complicanze severe (linfedema e neuropatia motoria) sono risultate moltiplicate per un fattore 3 nel gruppo sottoposto a svuotamento ascellare¹¹².

Un secondo trial randomizzato di non inferiorità su 247 paziente trattate in Spagna (AATRM 048) ha praticamente raggiunto risultati equivalenti ad un follow-up mediano di 5 anni¹¹³.

Alla luce di questi dati, in pazienti con caratteristiche analoghe a quelle dello studio sopra descritto, in presenza di micrometastasi nel linfonodo sentinella non è necessaria la dissezione ascellare indipendentemente dal tipo di chirurgia mammaria¹¹⁴ in quanto l'osservazione è stata riportata non

inferiore rispetto al trattamento, sia in termini di DFS che di recidive regionali, con potenziale riduzione della morbilità.

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi non sono state riscontrate limitazioni in termini di rischio di bias, imprecisione, inconsistenza, diretta applicabilità dei risultati (indirectness) e publication bias. Entrambi gli studi, IBCSG 23-01 e AATRM 048, sono tuttavia risultati essere sottopotenziati per un tasso di arruolamento inferiore all'atteso.

Bilancio beneficio/danno: in conclusione, in caso di micrometastasi nel linfonodo sentinella, il bilancio beneficio/danno appare in favore della sola osservazione, in quanto essa è risultata essere non inferiore rispetto alla dissezione ascellare in termini di tassi di sopravvivenza libera da recidiva o di tassi di recidiva regionale, a fronte di una significativa riduzione di complicanze severe quali linfedema e neuropatia motoria.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-2 cN0 con micro-metastasi nel linfonodo sentinella, l'omissione della dissezione ascellare dovrebbe essere presa in considerazione indipendentemente dal tipo di chirurgia mammaria ¹¹²⁻¹¹⁴ .	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

C. Chirurgia ascellare nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo candidate a terapia sistemica neoadiuvante o che hanno già effettuato terapia sistemica neoadiuvante

C1 Pazienti con linfonodi ascellari clinicamente negativi (cN0) prima della terapia sistemica neoadiuvante

In pazienti che devono effettuare terapia sistemica neoadiuvante, la biopsia del linfonodo sentinella viene effettuata dopo l'effettuazione di quest'ultima in quanto:

- la paziente risparmia potenzialmente una procedura chirurgica e ottimizza il timing per l'inizio delle terapie;
- la risposta alla terapia è più appropriatamente esaminata, soprattutto in caso di risposta patologica completa;

- circa il 20-40% delle pazienti con metastasi linfonodali possono presentare una negativizzazione ascellare e risparmiare potenzialmente uno svuotamento ascellare.

Quesito 7: Nelle pazienti candidate a terapia sistemica neoadiuvante, con linfonodi ascellari cN0, è indicata la biopsia del linfonodo sentinella al termine della terapia sistemica neoadiuvante, come sola procedura per la stadiazione linfonodale?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Classe 2019¹¹⁵ ha pubblicato lo studio GANEA II, prospettico di coorte, multicentrico, francese che ha incluso 957 pazienti, trattate negli anni 2010-2014, di cui 419 pazienti cN0-pN0 trattate con solo SLN dopo NAC. È stata riportata una recidiva ascellare dopo un follow up mediano di 36 mesi, 3 distant relapse, 3 recidive locali (dopo sola biopsia del linfonodo sentinella sono nell'ordine dello 0.2%) e 3 nuovi eventi della mammella controlaterale.

Overall 3-year survival nel gruppo oggetto dello studio 97%.

Un secondo studio¹¹⁶, riguarda una indagine monoistituzionale retrospettiva su 399 pazienti trattate tra il 2016 e 2019, di cui 219 cN0 prima del trattamento neoadiuvante, ycN0.

L'identificazione dopo terapia del linfonodo sentinella è stato del 98% e la mediana dei linfonodi rimossi è stata tre.

In 149/219 (68%) pazienti l'analisi del linfonodo sentinella è stato negativo (ypN0), il 14% ha evidenziato ITC o micrometastasi, e il 18% macrometastasi.

Ad un follow up mediano di 3 anni, 2 pazienti nel gruppo inizialmente cN0 con biopsia del linfonodo sentinella negativa hanno avuto una recidiva ascellare (1%).

Limiti: Trattasi di studi non comparativi.

Bilancio beneficio/danno: considerati i limiti degli studi valutati e la qualità molto bassa dell'evidenza, in pazienti candidate a chemioterapia neoadiuvante con linfonodi ascellari clinicamente negativi, il bilancio beneficio/danno appare incerto a favore della biopsia del linfonodo sentinella quale metodica di stadiazione linfonodale, in quanto fattibile ed associata ad un elevato tasso di identificazione a fronte di una bassa incidenza di falsi negativi.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MOLTO BASSA	In pazienti cN0, la biopsia del linfonodo sentinella come unica modalità di stadiazione linfonodale dopo terapia sistemica neoadiuvante dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione ^{115,116} .	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

C2 Pazienti con linfonodi ascellari clinicamente positivi (cN+) prima della terapia sistemica neoadiuvante

Quesito 8: *Nelle pazienti cN+ prima della terapia sistemica neoadiuvante, e con successiva negativizzazione clinico-radiologica post-terapia, è possibile omettere lo svuotamento ascellare se il linfonodo sentinella risulta negativo?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi: la revisione sistematica di Tee 2018 e gli studi successivamente pubblicati di Montagna 2020, Piltin 2020, Ribeiro-Fontana 2021 e Wong 2021. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Una meta-analisi del 2018¹¹⁷ di 13 studi hanno confermato che in caso di negativizzazione clinico-radiologica dei linfonodi ascellari, dopo terapia sistemica neoadiuvante, di linfonodi inizialmente positivi, la biopsia del linfonodo sentinella è associata ad un tasso di identificazione del 90-94% con un'incidenza di falsi positivi del 7-14%.

La metanalisi di 13 studi, per la maggior parte prospettici, su 1921 pazienti con conferma citologica o micro istologica cN+, successiva biopsia del linfonodo sentinella dopo trattamento, seguita da svuotamento ascellare.

L'identificazione del LS è stato possibile nel 90% dei casi, con un FNR del 14% per il gruppo analizzato nel suo insieme, mentre il FNR per le donne con single mapping o dual mapping è stato del 19% vs. 11% (p= 0.12)

Il FNR per le donne con biopsia di 1LS, 2LS o 3 o più LS è stata del 20%, 12% e 4% rispettivamente (p= 0.00).

Successivamente sono stati pubblicati 4 studi¹¹⁸⁻¹²¹.

Montagna 2020¹¹⁸, esperienza retrospettiva mono-istituzionale del MSKCC dal 2013-2019 ha incluso 630 pazienti consecutive N1, di cui 573 convertite cN0 dopo NAC.

Su 531 pazienti sono stati identificati 3 LS, di cui 244 (46%) con nodal pCR, svuotamento ascellare non effettuato in 237 (41%). Tumori di alto grado, TN e HER2+ hanno raggiunto una maggiore possibilità di pCR.

Piltin 2020¹¹⁹, esperienza della Mayo Clinic, retrospettiva, mono-istituzionale ha incluso 602 pazienti cN+, median age 51 (24-86). Ha effettuato una analisi dei “Practice patterns” dal 2009-2019 evidenziando un uso del LS è aumentato fino al 75% negli anni 2015-2019.

Nel 52% dei casi in cui il LS è stato esaminato, non si è proceduto ad uno svuotamento ascellare.

Ad un follow-up mediano di 34 mesi si sono verificate recidive regionali nel 3.6% dei casi nel gruppo dello svuotamento ascellare e nello 0.6% nel gruppo con il solo LS. La sopravvivenza libera da recidiva regionale a 2 anni è stata del 99% nel gruppo che ha effettuato la sola biopsia del linfonodo sentinella e del 96.4% nel gruppo che ha effettuato uno svuotamento ascellare (p= 0.1)

Riberiro Fontana 2021¹²⁰, esperienza retrospettiva mono-istituzionale dello IEO ha incluso 688 pazienti consecutive operate negli anni 2000-2015. Ha evidenziato che, a un follow up mediano di 9.2 anni, 222 pazienti cN+ sono diventate cN0 dopo NAC, e 123 ypN0 (55%).

In questo gruppo la recidiva regionale si è verificata in 2 pazienti (1.6%) (contro 1.8% in tutte le pazienti inizialmente cN1-2). La sopravvivenza a 10 anni è stata del 81% per tutto il gruppo delle pazienti analizzate e dell'80% in quelle inizialmente cN+.

Wong 2021¹²¹, esperienza retrospettiva mono-istituzionale della McGill University ha arruolato pazienti trattate dal 2013 al 2018 di età mediana 50 anni (range 40-59). Ha evidenziato che 132 pazienti cN1-2 convertite a ycN0, 102 pazienti hanno eseguito la biopsia del LS soltanto, e tra queste pazienti 45.5%

erano ypN0 alla biopsia del LS. Regional RT usata nel 70% di queste pazienti. Nel gruppo cN1-2-ypN0 l'incidenza di recidive regionali è stato a 5 anni 0%

La limitazione più significativa alla generale applicazione di questa procedura consiste nella eterogeneità delle esperienze riportate, nelle difficoltà tecniche e procedurali relative alla localizzazione del linfonodo clippato e nel dubbio di un beneficio in termini di controllo loco regionale.

Il focus del problema potrebbe risiedere non tanto nell'incidenza dei falsi negativi, quanto nell'evidenza del controllo locale con una determinata metodica e nell'incidenza di recidive ascellari clinicamente evidenti.

In quest'ottica, uno studio retrospettivo recentemente aggiornato con un follow up mediano di 10 anni ha valutato la fattibilità della sola biopsia del linfonodo sentinella in questo setting, con il solo tracciante radioattivo: sono state analizzate 688 pazienti, cT1-3, cN0 o cN1, sottoposte a chemioterapia neoadiuvante, diventate ycN0 post terapia, trattate chirurgicamente con biopsia del linfonodo sentinella e dissezione ascellare in caso di linfonodo sentinella positivo¹²⁰. Di 222 pazienti con iniziale stato cN+, in 123 il linfonodo sentinella è risultato negativo ypN0 (55%). In questo gruppo sono stati riscontrati due soli casi di recidiva ascellare (1,6%). Sebbene in questo studio il 25% delle pazienti abbia rimosso 3 o più linfonodi e il 25% abbia ricevuto una radioterapia loco-regionale, questa esperienza supporta l'ipotesi che questo approccio non comporti differenze nel controllo regionale di malattia dopo terapia neoadiuvante. Le 11 recidive regionali nello studio si sono tutte verificate in pazienti che hanno ricevuto la biopsia di un solo linfonodo sentinella. Inoltre, non conoscere malattia residua nel linfonodo sentinella, almeno in alcuni casi, potrebbe teoricamente limitare l'implementazione di ulteriori terapie sistemiche.

Ulteriori due esperienze hanno riportato simili dati con una incidenza di recidive linfonodali inferiori al 2%¹²¹.

In Italia, una survey ottenuta durante la II Consensus Conference Nazionale dei Chirurghi sulla chemioterapia neoadiuvante promossa da ANISC in data 22 Aprile 2021 ha evidenziato che tra i partecipanti, in caso di tumori cN+ prima della terapia e successiva negativizzazione clinica (ycN0), il linfonodo sentinella è di norma identificato con un solo tracciante nel 40% dei casi, con un doppio

tracciante nel 21% dei casi e con l'identificazione sia del linfonodo sentinella che del linfonodo marcato con clip nel 26% dei casi, mentre un restante 14% effettua uno svuotamento ascellare di routine.

Limiti: trattasi di studi prospettici non randomizzati. Sono state riscontrate limitazioni prevalentemente in termini di rischio di eterogeneità e publication bias e diretta applicabilità dei risultati.

Bilancio beneficio/danno: Il bilancio tra benefici e danni, anche per l'assenza di studi randomizzati e di dati relativi alla sopravvivenza, è incerto a favore dell'osservazione, in quanto quest'ultima si associa ad una potenziale riduzione della morbidità in presenza di un basso rischio di falsi negativi.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MOLTO BASSA	In pazienti cN1 prima della terapia sistemica neoadiuvante, e con successiva negativizzazione clinico-radiologica post-terapia, può essere presa in considerazione l'omissione dello svuotamento ascellare nel caso uno o più linfonodi sentinella, eventualmente identificati con doppio tracciante, risultino negativi ^{117,118-121} .	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo e positività del linfonodo sentinella alla biopsia eseguita dopo terapia sistemica neoadiuvante, il trattamento prevede lo svuotamento ascellare di routine, in quanto non vi sono dati a supporto della non effettuazione della dissezione ascellare. Questo è argomento di valutazione del Trial ALLIANCE A11202 che randomizza pazienti con tumori cT1-3N1, in caso di LS positivo dopo terapia sistemica neoadiuvante, a svuotamento ascellare o RT sulla mammella/parete toracica e stazioni linfonodali inclusa l'ascella (NCT01901094). La chiusura dell'arruolamento al Trial è prevista nel gennaio 2024.

Rimane controverso e da definire l'atteggiamento chirurgico nei confronti delle pazienti con carcinoma invasivo e linfonodi ascellari inizialmente clinicamente positivi in cui la biopsia del linfonodo sentinella, dopo terapia sistemica neoadiuvante, evidenzia ITC o micrometastasi. Uno studio su 120 pazienti trattate con terapia sistemica neoadiuvante ha evidenziato una bassa incidenza di ulteriori metastasi linfonodali solo in caso di tumori HER2+, cN0, con micrometastasi nel linfonodo sentinella inferiore a 1mm¹²². In uno studio su 265 pazienti, nelle 134 pazienti con linfonodi ascellari clinicamente negativi alla stadiazione e ristadiazione dopo terapia sistemica neoadiuvante, la dissezione ascellare effettuata in seguito alla biopsia

positiva del linfonodo sentinella ha dimostrato la presenza di ulteriori linfonodi metastatici nel 47.7%, nel 32.85 e nel 26% dei casi a livello del I, II e III livello ascellare, senza differenza statisticamente significativa a seconda dell'estensione della metastatizzazione del linfonodo sentinella (ITC, micro o macrometastasi)¹²³.

In uno studio che ha incluso più di 35.500 pazienti trattate con terapia sistemica neoadiuvante e successiva chirurgia, la presenza di malattia linfonodale residua di basso volume (micrometastasi o ITC) è stata associata ad una diminuita DFS e OS dopo terapia sistemica neoadiuvante rispetto a pazienti yN0 (DFS a 5 anni: 88.4% (95% CI 85.2-91.0), 73.5% (95% CI 49.8-87.3), 74.7% (95% CI 60.1-84.7) per yN0, yNi+ e yNmic rispettivamente; OS a 5 anni: 93.3% (95% CI 90.6-95.3), 91.5% (95% CI 70-97.8), 90.1% (95% CI 7.5-95.8) per yN0, yNi+ e yNmic rispettivamente), sia nei casi cN0 che in quelli cN1 pre trattamento¹²⁴.

Una recente consensus Conference nazionale sulla chemioterapia neoadiuvante promossa da ANISC sul trattamento chirurgico ha evidenziato che mentre il 63% dei partecipanti non hanno ritenuto che la micrometastasi sia una indicazione allo svuotamento ascellare di routine, un consenso non è stato raggiunto e il tema rimane pertanto controverso¹²⁵. Un risultato praticamente sovrapponibile è stato ottenuto dalla recente 17ma St Gallen International Breast Cancer Conference, nel 2021.

Per tali motivi, in Italia, è stato attivato lo studio multicentrico controllato di non-inferiorità - NEONOD 2- per valutare se in pazienti operate per carcinoma mammario (cT1-3) con micrometastasi nel LS (ypN1mi) la conservazione dei linfonodi ascellari non sia associata a un peggioramento prognostico ovvero se si associ ad un aumento del tasso di recidive regionali o a distanza (NCT04019678). Lo studio prevede l'arruolamento di 850 pazienti, e il termine è previsto nel 2026¹²⁶.

Lo studio AXSANA è stato promosso da EUBREAST ed ha iniziato il reclutamento nel Giugno 2020 con l'obiettivo di registrare il trattamento chirurgico di 3000 pazienti provenienti da 20 paesi europei, in particolare nel gruppo ycN0, e di valutare le varie tecniche di localizzazione dei linfonodi patologici prima della terapia neoadiuvante¹²⁷. Con il miglioramento dei trattamenti neoadiuvanti si è assistito ad un aumento progressivo delle pCR. Un tema di attualità riguarda la possibilità nel futuro di omissione della biopsia del LS in pazienti cN0 con risposta patologica completa dopo CNA. Due studi retrospettivi sono stati recentemente pubblicati e indicano una positività inferiore al 2% in questo setting^{128,129}. Due Trial

clinici sono attualmente stati registrati (ASICS Trial in Olanda- ClinicalTrials.gov NCT04225858, e il multicentrico europeo EUBREAST-01) per rispondere a questa domanda in caso di tumori TN e HER2 positivi.

5.1.3 Radioterapia

Il trattamento radiante sull'intero corpo mammario residuo viene da pratica clinica comune preso in considerazione nella maggior parte delle pazienti affette da carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa perché riduce il rischio di recidiva locale e di mortalità¹³⁰ (Figura 2).

L'irradiazione parziale della mammella (PBI) viene considerata, dalle raccomandazioni GEC-ESTRO¹³¹ e ASTRO¹³², una opzione di trattamento accettabile al di fuori di studi clinici, secondo i criteri di eleggibilità proposti dalle sopramenzionate raccomandazioni e dallo studio britannico IMPORT-LOW¹³³, come riportato nel paragrafo sulla PBI. Pertanto, in pratica clinica comune è possibile proporre a pazienti selezionate (a basso rischio) una PBI, cioè un trattamento radiante limitato al solo letto tumorale e al tessuto mammario immediatamente limitrofo.

L'irradiazione dei linfonodi regionali (III-IV livello ascellare) trova applicazione nelle pazienti con tumori pT3-T4 e per ogni stadio di T con 4 o più linfonodi ascellari positivi. L'applicazione, tuttavia, si sta estendendo anche alle pazienti con tumori pT1-2 con 1-3 linfonodi ascellari positivi, soprattutto in presenza di parametri biologici sfavorevoli (previa discussione del beneficio atteso a fronte del profilo di tossicità per ogni singolo caso). Dopo trattamento con terapia sistemica neoadiuvante, si prevede comunemente una irradiazione estesa alle stazioni linfonodali (III-IV livello ascellare) in caso di presentazione localmente avanzata o in presenza di linfonodi patologici dopo chemioterapia. Nelle pazienti con risposta linfonodale patologica completa il tasso di ricadute regionali sembra sufficientemente basso per cui l'indicazione al trattamento radiante sulle stazioni linfonodali deve essere pesata in base ai fattori di rischio intrinseci della paziente ed alla presentazione iniziale di malattia. L'irradiazione dei linfonodi mammari interni viene valutata ogni qual volta si ritenga opportuna l'irradiazione dei linfonodi loco-regionali, ma non costituisce routine clinica.

Le neoplasie localmente avanzate rappresentano un gruppo eterogeneo di tumori che comprende sia lo stadio T3-4, indipendentemente dai linfonodi, sia lo stadio N2-N3, indipendentemente dallo stadio di T, condizioni tutte ad alto rischio di ripresa di malattia. Pertanto, viene comunemente applicato il trattamento radiante, dopo mastectomia, sulla parete toracica e sulle stazioni linfonodali regionali (III-IV livello ascellare) perché impatta positivamente sul controllo loco-regionale e a distanza, migliorando sia la sopravvivenza globale sia quella libera da malattia. Nella malattia T3N0, in presenza di fattori di rischio favorevoli, il trattamento potrebbe essere somministrato sulla sola parete toracica o non essere effettuato.

RADIOTERAPIA DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

Quesito 9: *Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa è raccomandabile la radioterapia sulla mammella residua? (Figura n. 2)*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

L'aggiornamento dei risultati della metanalisi basata su dati individuali di 10.801 pazienti dell'Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG)¹³⁴ ha evidenziato che, dopo chirurgia conservativa, la RT adiuvante erogata sulla ghiandola mammaria residua riduce il rischio di tutti gli eventi di recidiva a 10 anni dal 35% al 19,3% ($p < 0,00001$) (dal 25% al 8% per le recidive locoregionali), con un rischio relativo di ricaduta ridotto di circa il 50% ed una riduzione in termini assoluti pari al 15,7%. Inoltre, la RT è associata ad una riduzione assoluta di mortalità cancro-specifica a 15 anni del 3,8% ($p = 0,00005$) e di mortalità per tutte le cause del 3% ($p = 0,03$). La RT evita, a 15 anni, una morte legata a carcinoma mammario ogni 4 recidive evitate a 10 anni. Il beneficio relativo della RT varia di poco tra i vari sottogruppi di rischio delle pazienti. Il beneficio assoluto, invece, dipende dalla categoria di rischio iniziale della paziente.

In caso di margini di resezione positivi è fortemente consigliato prendere in considerazione una nuova escissione chirurgica o la mastectomia, soprattutto quando l'interessamento del margine non è soltanto focale. Se non è possibile eseguire il re-intervento (comunque raccomandato), è pratica corrente la

sommistrazione di un supplemento di dose sul letto tumorale (15-20 Gy), pur in mancanza di studi che ne supportino la non-inferiorità nel confronto con la chirurgia.

Una popolazione selezionata di pazienti definita a ‘basso rischio’, identificabile con età $\geq 65-70$ anni, con tumori di piccole dimensioni (≤ 2 cm), di grado basso o intermedio (G1-G2), con positività per i recettori ormonali (estrogenici e progestinici) e negatività per HER2, con cavo ascellare negativo (alla biopsia del linfonodo sentinella o alla dissezione ascellare), sottoposta a chirurgia conservativa con margini negativi, e sotto terapia ormonale, ha un basso rischio di recidiva locale, 7-8% a 10 anni. In questo gruppo di pazienti a basso rischio, l’eventuale omissione del trattamento radiante potrebbe non aver alcun impatto sulla sopravvivenza globale, ma espone ad un aumento significativo del rischio di recidiva locale (perdita di 1-5% di controllo locale a 5 anni e 2-10% a 10 anni). Tale scelta, deve, pertanto, essere attentamente ponderata e, soprattutto, messa in relazione alla compliance attesa delle pazienti nei confronti del trattamento ormonale adiuvante¹³⁵.

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi non sono state riscontrate limitazioni in termini di rischio di bias, imprecisione, inconsistenza, diretta applicabilità dei risultati (indirectness) e publication bias.

Bilancio beneficio/danno: in conclusione la radioterapia dopo chirurgia conservativa si associa ad una riduzione del rischio di tutti gli eventi di recidiva, mortalità per tutte le cause e mortalità cancro-specifica. Tuttavia, la scelta va ponderata in base alla valutazione del rischio iniziale della paziente, al rischio di effetti avversi a lungo termine e di tipo cosmetico e/o funzionale, nonché sulla compliance attesa da parte della paziente.

Qualità globale dell’evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa, dovrebbe essere presa in considerazione la radioterapia, la quale deve comprendere tutta la mammella residua ¹³⁴ .	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Dose, frazionamento e tecnica

Tradizionalmente, il trattamento radiante a scopo adiuvante, dopo chirurgia conservativa per tumore mammario invasivo, sulla ghiandola mammaria in toto, è stato effettuato, utilizzando il frazionamento

convenzionale, che consiste nell' erogazione di 50/50.4 Gy in 25-28 frazioni, con 5 sedute a settimana per 5 settimane (1,8/2 Gy/frazione). L'approccio moderno consiste in schemi ipofrazionati, supportati da i dati a lungo termine del trial britannico START B e del trial canadese, che hanno dimostrato, la non inferiorita', in termini di controllo locale, profilo di tossicita' acuto e cronico e di cosmesi, di 40 Gy/15 frazioni oppure 42.5 Gy/16 frazioni- rispetto al frazionamento convenzionale nel trattamento adiuvante dopo chirurgia conservativa¹³⁶⁻¹³⁸. Le recenti linee guida ASTRO¹³² considerano queste 2 schedule ipofrazionate come standard di trattamento, indipendentemente dal grado tumorale, dallo stato recettoriale ormonale e di HER 2, dai margini, dalla lateralita' del tumore, dall'eta' della paziente e dalle dimensioni della ghiandola mammaria (purche' la dose erogata abbia una distribuzione omogenea). Il frazionamento convezionale puo' ancora essere considerato in caso di tumore della mammella con istologia rara, presenza di comorbidity come collagenopatia o vasculopatia od in caso di presenza di pregressa mastoplastica additiva, a discrezione dell'oncologo radioterapista.

La recente pubblicazione dei dati a 5 anni del trial prospettico randomizzato di fase 3 inglese FAST-Forward¹³⁹ ha ulteriormente rafforzato l'evidenza riguardante l'utilizzo di schedule ipofrazionate per la radioterapia post-operatoria del tumore della mammella. Nello studio, 4096 pazienti (età mediana 60-61 anni, la maggior parte delle quali di età compresa tra 50 e 69 anni) con tumore della mammella invasivo (pT1-3,pN0-1,M0) sono state randomizzate a ricevere (dopo chirurgia conservativa o mastectomia) 40 Gy/15 frazioni in 3 settimane (braccio standard) oppure 26 Gy/5 frazioni in 1 settimana o 27 Gy/5 frazioni in 1 settimana. Lo studio, disegnato come trial di non inferiorità, aveva come endpoint primario la recidiva locale a carico della mammella ipsilaterale. Con un follow up mediano di più di 71 mesi, il braccio sperimentale di 26 Gy/5 frazioni erogate in 1 settimana si è dimostrato essere non inferiore rispetto al braccio standard (40 Gy/15 frazioni in 3 settimane) in termine di controllo locale a 5 anni (gruppi 40 Gy vs 26 Gy: 31 eventi 21 eventi; HR:0.67;95%IC:0,38-1.16) e di essere sicuro in termini di tolleranza dei tessuti sani.

La scelta del tipo di ipofrazionamento da utilizzare è basata su valutazione clinica individuale dell'oncologo radioterapista, in condivisione con il paziente, basandosi su considerazioni cliniche, tecniche e logistiche.

L'aggiornamento con follow-up a 20 anni di uno studio di fase III randomizzato che ha investigato l'effetto di un boost di 16 Gy in termini di sopravvivenza globale, controllo locale e fibrosi in 5318 pazienti affette da carcinoma mammario stadio I e II sottoposte a trattamento chirurgico conservativo e, a seguire, radioterapia "whole-breast" con 50 Gy, ha ripostato che l'aggiunta del boost di 10-16 Gy sul letto tumorale riduce il rischio di ricaduta locale: l'incidenza cumulativa a 20 anni di recidiva locale è stata del 16,4% (99% CI 14.1-18.8) nel gruppo senza boost contro il 12% (99% CI 9.8-14.4) nel gruppo con boost senza, senza aggravio di tossicità e con un modesto impatto sul risultato estetico¹⁴⁰. La riduzione del rischio assoluto, significativa in tutti i gruppi suddivisi per età, si è dimostrata più evidente nel gruppo delle pazienti più giovani: il rischio a 20 anni era del 36,0% (99% CI 25,8-46,2) nel gruppo no boost contro il 24,4% (14,9-33,8) nel gruppo con boost per pazienti di età inferiore 40 anni; 19,4% (14,7-24,1%) rispetto a 13,5% (9,5-17,5) per le pazienti di età compresa tra 41-50 anni; 13,2% (9,8-16,7) contro 10,3% (6,3-14,3) per le pazienti di età compresa tra 51-60 anni; e 12,7% (CI 7,4-18,0) contro il 9,7% (5-14,4) per le pazienti di età superiore a 60 anni.

Secondo le recenti raccomandazioni ASTRO, per i tumori infiltranti, il boost dovrebbe sempre essere previsto nei seguenti casi: età ≤ 50 anni con qualsiasi grado tumorale, nelle pazienti con età 51-70 anni in caso di tumore G3 o margini positivi. Al contrario, il boost può essere omesso nelle pazienti con età superiore a 70 anni, con tumore ormonoresponsivo di grado basso o intermedio e margini chirurgici negativi (≥ 2 mm)¹⁴¹. Alla Consensus Conference di Saint Gallen 2021, i panellisti sono espressi a favore del boost, oltre che in caso di G3 ed età < 50 anni, anche in presenza di estesa componente intraduttale e di sottotipo molecolare triple negative e HER2 positivo¹⁴².

Il boost è un'opzione da valutare soprattutto in relazione al rischio di ricaduta locale e alla possibilità tecnica di confinare l'irradiazione al solo letto tumorale. La tecnica più adeguata di irradiazione deve essere definita e pianificata individualmente, considerando la morfologia della paziente e dei volumi da irradiare nonché le risorse disponibili (fasci di elettroni, di fotoni, metodiche IORT o di Brachiterapia).

Uno studio randomizzato suggerisce che evitare zone di sovradosaggio (volume ≥ 2 cm di tessuto mammario che riceve $> 107\%$ della dose di prescrizione) all'interno del target (mammella) con tecnica adeguata ed ottimizzata migliora il risultato cosmetico globale e riduce il rischio di teleangectasie. Si raccomanda pertanto di ricercare l'omogeneità della dose nel volume bersaglio, utilizzando le tecniche

disponibili nel Centro ed eventualmente ricorrere alle tecniche di IMRT qualora la morfologia del volume bersaglio o degli organi sani adiacenti lo richieda, come recentemente segnalato anche da ASTRO¹⁴³, allo scopo di ridurre gli effetti collaterali acuti e tardivi. *Le recenti raccomandazioni ASTRO definiscono la tecnica 3D “field in field” come approccio di preferenza per la definizione del piano terapeutico radiante per ottenere un’omogeneità di dose.* Recentemente sono stati pubblicati i risultati a 10 anni di uno studio randomizzato che ha analizzato 241 pazienti su 358 arruolate, che hanno ricevuto radioterapia adiuvante post-quadrantectomia con tecnica convenzionale o con tecnica IMRT. Gli autori affermano che, nonostante che fosse stata notata una correlazione tra effetti collaterali tardivi e quelli acuti e che il trattamento con tecnica IMRT avesse ridotto la tossicità acuta, grazie alla migliore conformazione della dose al target, i risultati dello studio non hanno dimostrato un vantaggio dell’utilizzo della tecnica IMRT né in termini di rischio di effetti tardivi né di controllo locale di malattia¹⁴⁴.

IRRADIAZIONE PARZIALE DELLA MAMMELLA

L’irradiazione parziale della mammella (partial breast irradiation, PBI) è un approccio terapeutico che prevede l’irradiazione postoperatoria di un volume ridotto di mammella residuo, volto a comprendere il letto operatorio. Essa permette un tempo di trattamento complessivo minore (quando accelerata) e una diminuzione della irradiazione di organi a rischio e di tessuto mammario sano con conseguente potenziale riduzione della tossicità e delle liste di attesa, se confrontata con il trattamento di tutta la ghiandola mammaria (whole breast irradiation, WBI). La PBI in pazienti ben selezionate, a basso rischio di recidiva, garantisce un controllo locale non inferiore rispetto alla WBI ed un miglior profilo di tossicità. La PBI è un trattamento che può essere erogato utilizzando differenti tecniche, come radioterapia a fasci esterni (EBRT), brachiterapia (BT) e radioterapia intraoperatoria (IORT/IEORT), che sono state oggetto di studi prospettici di fase II e III.

Il ruolo della PBI è stato studiato in ampi studi prospettici di fase 3, con tecniche differenti¹⁴⁵⁻¹⁵¹. La maggior parte dei risultati pubblicati hanno mostrato esiti contrastanti in termini di recidive locali di malattia, senza però differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza globale nel confronto con la WBI.

Il trial IMPORT LOW¹³³ studio randomizzato di non inferiorità a 3 bracci con schema ipofrazionato di 15 frazioni (WBI a 40 Gy senza boost versus WBI a dose ridotta di 36 Gy con boost fino a 40 Gy versus PBI a 40 Gy) ha arruolato 2018 pazienti affette da neoplasia mammaria in fase iniziale di tipo luminale, perfettamente in linea con le raccomandazioni Groupe Europeen de Curietherapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO)¹³¹ e con la consensus aggiornata nel 2017 American Society for Radiation Oncology (ASTRO)¹⁵². La maggior parte delle pazienti arruolate presentavano stato linfonodale pN0 (98%), grado tumorale 1-2 (91%), recettore per gli estrogeni (ER) positivo (95%), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negativo (94%).

L'IMPORT LOW rappresenta un esempio paradigmatico di come una adeguata selezione delle pazienti possa essere la chiave di successo della PBI (tasso di recidive locali a 5 anni: 0.5% con PBI versus 1.1% con WBI; $p=0.420$)¹³³. Inoltre, la PBI ha portato ad un miglior risultato cosmetico rispetto alla WBI, con differenze statisticamente significative riguardo a cambiamenti dell'aspetto della mammella (modifiche moderate/marcate: 15 % con PBI versus 27 % con WBI, $p<0.0001$) e all'indurimento dei tessuti (ad un follow-up mediano di 72 mesi), utilizzando una tecnica semplice di radioterapia ad intensità modulata field-in-field, ampiamente riproducibile nei centri di radioterapia.

Il trial monocentrico randomizzato di fase III dell'Università di Firenze (APBI-IMRT Florence Trial)¹⁴⁶ ha dimostrato una equivalenza a 5 anni in termini di recidiva locale tra pazienti trattate con PBI accelerata (30 Gy in 5 frazioni), con tecnica ad intensità modulata (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) e pazienti trattate con WBI con tecnica 3-D conformazionale (incidenza cumulativa a 10 anni di recidive locali: 3.7% con PBI versus 2.5% con WBI, $p=0.86$). Inoltre, nel braccio PBI si è osservata una significativa riduzione della tossicità cutanea e un migliore recupero della qualità della vita rispetto al braccio WBI¹⁴⁶.

Il RAPID trial¹⁵¹ ha arruolato 2135 donne, randomizzate a ricevere PBI accelerata (38.5 Gy in 10 frazioni bis in die) o WBI. La maggior parte delle pazienti presentavano una neoplasia mammaria a rischio molto basso. L'incidenza cumulativa a 8 anni di recidiva ipsilaterale è stata bassa in entrambi i bracci di trattamento (PBI: 3% vs WBI: 2.8%), confermando la non inferiorità della PBI riguardo l'end point primario (hazard ratio 1.27, 90% CI 0.84–1.91). Per quanto riguarda gli end-points secondari, gli autori

hanno riportato una piu' alta percentuale di tossicità tardiva (grado ≥ 2 : 32% vs 13%, $p < 0.0001$) e una cosmesi peggiore nelle pazienti del gruppo PBI.

L'NSABP B-39/RTOG 0413 trial¹⁵⁰ permetteva l'utilizzo di tre differenti metodiche di PBI: RT a fasci esterni (73% dei pazienti), brachiterapia multi-catetere (6%) or brachiterapia a singolo catetere (21%). I criteri di eleggibilità, inoltre, erano piu' ampi rispetto ai precedenti trial. La popolazione dei pazienti arruolati è stata pertanto piu' variegata: un quarto circa dei pazienti con neoplasia di grado 3, il 14% con 1-3 linfonodi ascellari positivi. L'incidenza cumulativa a 10 anni di recidiva ipsilaterale è stata bassa in entrambi i bracci di trattamento (3.9% nel braccio WBI and 4.6% in quello PBI). Con un HR di 1.22 (90% CI, 0.94 to 1.58), però, la PBI non ha rispettato i criteri di equivalenza pre-definiti. Nessuna differenza è stata riportata, invece, per quanto riguarda le tossicità RT-correlate.

Questi dati eccellenti sono in linea con i risultati del trial GEC-ESTRO, dove la PBI è stata eseguita con brachiterapia multicatetere. In pazienti selezionate, affette da tumore mammario in fase iniziale dopo chirurgia conservativa della mammella, il tasso di recidive locali a 5 anni con PBI era di 1.44% rispetto a 0.92% ottenuto con WBI ($p = 0.42$)¹⁴⁷. Inoltre, la tossicità cutanea a lungo termine è risultata a favore della PBI, con differenze statisticamente significative rispetto alla WBI¹⁵³.

Qualora disponibile, ed in presenza di un'elevata expertise, la brachiterapia multicatetere rappresenta un approccio di elezione per effettuare la PBI, con robusti dati di letteratura in termini di controllo locale e profilo di tossicità.

Al contrario, gli studi clinici randomizzati pubblicati che hanno utilizzato la IORT con elettroni o fotoni (IOERT/kV-IORT) hanno ottenuto risultati non del tutto conclusivi sulla pari efficacia del trattamento di PBI rispetto alla WBI¹.

La IOERT non è da ritenere, con i dati pubblicati attualmente disponibili, tecnica di elezione per il trattamento delle pazienti candidate a PBI, ma viene generalmente considerata in pazienti altamente selezionate secondo le raccomandazioni delle linee guida ASTRO sulla irradiazione parziale¹⁵² e in accordo con i risultati del recente aggiornamento del trial ELIOT¹⁵⁴⁻¹⁵⁵. Può, inoltre essere impiegata come sovradosaggio (boost) sul letto operatorio. Al contrario la kV-IORT, per la contestata qualità scientifica dei risultati pubblicati¹⁴⁹ le peculiari caratteristiche tecniche, non è raccomandata come tecnica per PBI.

Ad un follow-up mediano di 5.8 anni, il trial ELIOT, che ha investigato l'efficacia di elettroni intraoperatori, ha evidenziato un rapporto di rischio di 9.3 a sfavore della IOERT rispetto alla WBI, con tassi di LRR 4.4% nel braccio IOERT vs 0.4% nel braccio WBI ($p < 0.0001$)¹⁵⁴. In un recente aggiornamento dei dati del trial ELIOT a lungo termine¹⁵⁵, le pazienti sottoposte a IOERT e a WBI hanno mostrato un tasso di recidive locali rispettivamente del 8.1% e 1.1% a 10 anni e del 12.6% e 2.4% a 15 anni, senza differenza in termini di mortalità globale e cancro-specifica. Mentre all'analisi multivariata sono emersi fattori predittivi indipendenti di rischio (dimensioni della neoplasia superiori a 2 cm, 4 o più linfonodi ascellari positivi, G3 e sottotipo molecolare triple negative)¹⁵⁶, solo un gruppo di pazienti estremamente selezionato (tumore <1 cm, Grado1, Luminal A con ki-67 <14%) ha presentato una incidenza di ricadute locali, indipendentemente dalla modalità di radioterapia (IOERT o WBI).

L'aggiornamento del trial TARGIT-A con un follow-up completo a 5 anni¹⁵⁷, ha mostrato un tasso di recidive locali è stata di 2.2% nel braccio TARGIT-IORT e di 0.95% nel braccio WB, mentre una ulteriore sottoanalisi limitata alle pazienti non irradiate al tempo stesso dell'escissione del tumore, ha evidenziato un tasso di recidive locali a 5 anni significativamente più elevato nel braccio TARGIT-IORT (3.96% versus 1.05%, differenza del 2.9%), senza impatto negativo sugli outcome di sopravvivenza.

I risultati dello studio sono stati ampiamente dibattuti dalla comunità scientifica, che ha fortemente criticato alcune assunzioni statistiche alla base del disegno del trial, che ne hanno indebolito irrimediabilmente la solidità scientifica¹⁵⁸.

L'elevato livello di evidenza fornito dai trials IMPORT LOW¹³³, Florence Trial¹⁴⁶, e RAPID trial¹⁵¹ ha dimostrato come una adeguata selezione delle pazienti porti ad una non-inferiorità della PBI nei confronti della WBI per quanto riguarda il controllo locale di malattia. Il ruolo delle caratteristiche biologiche della malattia, ad integrazione della stadiazione, delle comorbidità delle pazienti e della qualità della vita, sembra pertanto rivestire un ruolo chiave nella scelta del miglior trattamento¹⁵⁹.

Come conseguenza, nel 2016 il Consensus UK del Royal College of Radiologist¹⁶⁰ ha affermato che nell'esecuzione della PBI il regime a fasci esterni adottato nel trial IMPORT LOW, così come la brachiterapia multicatetere descritta nel trial GEC-ESTRO può essere considerato per le pazienti con età ≥ 50 anni, tumore ≤ 3 cm, linfonodi negativi, grado 1-2, ER positivo, HER2 negativo, con margini chirurgici di ≥ 2 mm, non ad istologia lobulare.

La maggior parte degli studi di fase 3 pubblicati hanno dimostrato risultati quantomeno equivalenti in termini di tossicità e cosmesi. In controtendenza, il RAPID trial che utilizzava tecnica 3D conformazionale e schema giornaliero bi-frazionato, ha riportato risultati cosmetici insoddisfacenti a 5 anni (30% [PBI] versus 18% [WBI]). Possibili cause sono da ricercare nell'elevato volume di mammella residua omolaterale ricevente il 95% della dose di prescrizione (nonostante, secondo protocollo, esso avrebbe dovuto essere limitato a <35%) e nel maggiore effetto biologico al bi-frazionamento giornaliero sui tessuti sani, con inadeguato tempo di recupero tra una frazione e l'altra¹⁶¹.

C'è da notare comunque che nel trial NSABP B-39/RTOG 0413 trial, che ha utilizzato analogamente al RAPID trial una schedula bifrazionata, si è registrata una equivalenza in termini di tossicità tardiva nei due bracci di trattamento¹⁶². I dati derivanti dagli studi randomizzati in corso (SHARE NCT01247233, IRMA NCT01803958) e dai follow-up a lungo termine dei trials pubblicati saranno fondamentali nel confermare il ruolo della PBI come standard clinico in alternativa alla WBI.

Attualmente, i criteri di inclusione del trial IMPORT LOW¹³³, Florence Trial¹⁴⁶, RAPID trial¹⁵¹ analogamente alle raccomandazioni GEC-ESTRO¹³¹ ed ASTRO¹³², vengono utilizzati nella pratica clinica ed integrati nel processo decisionale del Radioterapista Oncologo per il trattamento delle pazienti affette da neoplasia mammaria sottoposte a chirurgia conservativa e candidate a radioterapia adiuvante.

Metodiche di scelta per la PBI sono rappresentate dalla brachiterapia e dalla radioterapia a fasci esterni.

La PBI (con brachiterapia o radioterapia a fasci esterni) può quindi trovare applicazione in pazienti con età ≥ 50 anni, affette da carcinoma mammario invasivo non-lobulare in stadio iniziale (≤ 3 cm, pN0), unicentrico, unifocale, grado nucleare 1-2, ER+, HER2 negativo, sottoposte a chirurgia conservativa con almeno 2 millimetri come margini chirurgici, senza estesa componente intraduttale.

RADIOTERAPIA DELLA PARETE TORACICA DOPO MASTECTOMIA

Dopo mastectomia, la radioterapia della parete toracica trova comunemente applicazione per tumori primitivi con dimensioni > 5 cm ($pT \geq 3$), per i tumori che infiltrano la cute e/o il muscolo pettorale e/o la parete toracica, e nel caso di interessamento metastatico di 4 o più linfonodi ascellari^{163,164} (Diagramma n.2).

Una metanalisi di dati individuali di 8135 pazienti randomizzati nell'ambito di 22 trial clinici di PMRT (parete toracica e stazioni linfonodali) dopo mastectomia versus lo stesso trattamento chirurgico non seguito da radioterapia, ha evidenziato che anche per tumori pT1-2 con 1-3 linfonodi positivi la PMRT riduce le recidive e la mortalità da cancro della mammella (RR per recidive globali 0.68, 95% CI 0.57-0.82, $p=0.00006$; RR per mortalità correlata al carcinoma mammario 0.80, 95% CI 0.67-0.95, $p=0.01$)¹⁶⁵. Tuttavia, per alcuni subset di pazienti il rischio di ripresa di malattia è sufficientemente basso da consentire l'omissione della PMRT; pertanto è necessario giudizio clinico nella scelta terapeutica in questo setting. In pazienti con residuo linfonodale neoplastico allo svuotamento ascellare dopo terapia sistemica neoadiuvante, il rischio di recidiva loco-regionale appare sufficientemente elevato per valutare la PMRT¹⁷⁶. Tuttavia, non sono disponibili ad oggi solide evidenze che suggeriscano un ruolo di tale trattamento nel ridurre il rischio di mortalità da carcinoma mammario in questo setting di pazienti.

RADIOTERAPIA DELLE STAZIONI LINFONODALI

Il diffuso utilizzo della biopsia del linfonodo sentinella, grazie alla sua accuratezza diagnostica, ha modificato l'approccio chirurgico alla valutazione ed al trattamento dei linfonodi ascellari. Malgrado l'ausilio offerto dai fattori biologici della neoplasia, che rivestono un ruolo cardine nelle decisioni terapeutiche, ogni qualvolta venga omessa la dissezione del cavo ascellare, viene a mancare all'oncologo radioterapista l'apporto informativo offerto dallo stato patologico dei linfonodi ascellari. Inoltre, non è ancora completamente chiaro quale sia il ruolo della RT nel trattamento dell'ascella in presenza di fattori biologici sfavorevoli, in caso di astensione dalla dissezione ascellare.

La somministrazione della terapia sistemica neoadiuvante trova sempre maggiori applicazioni anche in casi iniziali al fine di agevolare le procedure chirurgiche, ma alcune problematiche decisionali possono insorgere in assenza di dati desumibili da studi randomizzati, sul ruolo della RT dopo terapia sistemica neoadiuvante, sia in caso di dissezione ascellare sia in caso di biopsia del linfonodo sentinella.

Due recenti Consensus italiane (Consensus Senonetwork [2014](#) e Consensus AIRO sul trattamento delle stazioni linfonodali mammarie [2016](#)) ed un aggiornamento delle Linee Guida americane¹⁶³ hanno affrontato le suddette problematiche al fine di ottenere una omogeneità decisionale e terapeutica.

Pertanto dopo mastectomia e dissezione linfonodale, l'irradiazione dei linfonodi regionali (III-IV livello ascellare ± catena mammaria interna) è impiegata nelle pazienti con tumori pT3-T4 (indipendentemente dallo stato linfonodale) e con 4 o più linfonodi ascellari positivi, indipendentemente dallo stadio di T. Nei tumori pT3 N0, in base ai fattori di rischio (età, stato menopausale, grading tumorale, fenotipo biologico, invasione vascolare), il trattamento radiante potrebbe essere somministrato sulla sola parete toracica o essere omesso. L'indicazione al trattamento sta guadagnando campo anche nei tumori pT1-2 con 1-3 linfonodi ascellari positivi, soprattutto in caso di parametri biologici sfavorevoli¹⁶⁴, ad esempio, in caso di l'età inferiore a 40 anni, stato recettoriale ormonale negativo, presenza di invasione linfovaskolare come raccomandato dalla consensus conference di Saint Gallen 2017¹⁵⁹. Una recente metaanalisi di dati individuali su 8.135 pazienti arruolate in 22 studi tra il 1964 e il 1986 dimostra che l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali conferisce un vantaggio in termini di controllo loco-regionale e mortalità causa specifica anche nelle pazienti (N=1314) con 1-3 linfonodi positivi, pure in presenza di terapia sistemica¹⁶⁵.

Dopo chirurgia conservativa, l'irradiazione dei linfonodi regionali (in aggiunta alla mammella) viene generalmente sempre impiegata nei casi con 4 o più linfonodi ascellari positivi e può essere considerata in casi con 1-3 linfonodi ascellari positivi in rapporto ai fattori di rischio. Recentemente sono stati presentati i risultati dello studio canadese MA.20, che ha randomizzato 1.832 pazienti con linfonodi ascellari sia positivi che negativi (ma con tumore G3, recettori estrogenici negativi, presenza di invasione vascolare) dopo chirurgia conservativa, a RT solo sulla mammella o su mammella e linfonodi regionali (apice ascellare, sopraclaveari, mammari interni)¹⁶⁶. Con un follow up di 10 anni la OS non è risultata differire significativamente tra i due gruppi (82,8% nel gruppo trattato sulle stazioni linfonodali regionali e 81,8% nel gruppo di controllo; HR:0,91; 95% CI: 0,72-1,13; p = 0,38), mentre la DFS è risultata essere superiore nel gruppo sottoposto a RT sulle stazioni linfonodali (82,0% vs 77,0%; HR: 0,76; 95% CI:0,61-0,94; p = 0,01). Nelle pazienti trattate sulle stazioni linfonodali è stata riscontrata un'incidenza più elevata di polmonite acuta di grado ≥ 2 (1,2% vs. 0,2%, p = 0,01) e di linfedema (8,4% vs. 4,5%, p = 0,001).

In base ai dati di letteratura disponibili, spesso non ottimali (studi non prospettici, che valutano pazienti avviate a protocolli chemioterapici diversi da quelli recentemente applicati, disegnati per definire l'efficacia di schemi chemioterapici e non l'utilità della RT) si ritiene opportuna una irradiazione estesa alle stazioni

linfonodali (III livello ascellare e IV livello) non trattate chirurgicamente in caso di presentazione localmente avanzata o in presenza di linfonodi patologici dopo terapia sistemica neoadiuvante.

Nelle pazienti con risposta linfonodale patologica completa alla terapia sistemica primaria, il tasso di ricadute regionali sembra sufficientemente basso per valutare l'omissione della radioterapia delle stazioni linfonodali, ma in relazione alle insufficienti evidenze scientifiche, non può essere attualmente escluso un beneficio della RT per alcuni sottogruppi percepiti ad alto rischio (es. fenotipo biologico 'triple negative')^{163,164}. Alla Consensus Conference di Saint Gallen del 2021¹⁵⁹, i pannelisti si sono espressi fortemente a favore della radioterapia sulle stazioni linfonodali in pazienti con iniziale coinvolgimento patologico ascellare prima della terapia sistemica neoadiuvante, indipendentemente dal raggiungimento della risposta patologica completa.

Per ciò che concerne l'estensione dell'irradiazione ed i volumi da trattare, la regione ascellare (I° livello e parte del II°) non necessita di irradiazione elettiva dopo dissezione ascellare tranne che in casi selezionati (presenza di residuo di malattia o di fondato sospetto di presenza di malattia residua dopo dissezione incompleta). Pertanto, dopo dissezione ascellare si prevede, nei casi in cui vi è l'indicazione all'irradiazione regionale, l'inclusione nei volumi di trattamento del III livello ascellare e della regione sopraclaveare (livello IV).

L'irradiazione di tutte le stazioni linfonodali ascellari è una opzione in caso di positività del linfonodo sentinella ed omissione della dissezione ascellare. In tal senso, lo studio EORTC di fase III (AMAROS trial)¹⁶⁷ ha confrontato il controllo loco-regionale ottenuto dalla dissezione ascellare rispetto a quello ottenuto dalla radioterapia diretta ai 3 livelli ascellari e alla parte mediale della fossa sopraclaveare in 1425 pazienti T1-T2 con linfonodi clinicamente negativi, sottoposte a chirurgia conservativa o mastectomia, ma con successiva positività del linfonodo sentinella. Con 6.1 anni di follow-up, la frequenza di recidiva ascellare a 5 anni è estremamente bassa in entrambi i bracci (0,43% vs 1,19%). Non c'è stata differenza statisticamente significativa tra i due gruppi sia in termini di sopravvivenza libera da malattia sia di sopravvivenza globale, ma la linfadenectomia è risultata essere associata ad un tasso significativamente maggiore di linfedema rispetto alla radioterapia. Purtroppo, i dati sulla biologia tumorale (ad esempio stato recettoriale, invasione linfovaskolare, estensione extranodale) non sono stati

raccolti, non permettendo analisi esplorative per sottogruppi. Sebbene il numero estremamente limitato di eventi, secondo alcuni, riduca l'attendibilità dell'analisi statistica, tali risultati suggeriscono che la radioterapia potrebbe essere considerata una alternativa alla dissezione ascellare con minori effetti collaterali.

L'indicazione al trattamento precauzionale dei linfonodi della catena mammaria interna (in presenza di linfonodi ascellari positivi dopo accertamento istologico per tumori primitivi dei quadranti centrali e/o interni, o indipendentemente dallo stato linfonodale ascellare per tumori primitivi >5 cm), deve essere valutata, pesando adeguatamente il rapporto tra benefici e possibili tossicità (soprattutto in caso di tumore a carico della mammella sinistra), in particolare considerando che le attuali tecniche radioterapiche consentono la modulazione personalizzata dei volumi di irradiazione e la sincronizzazione con gli atti respiratori (IMRT e IGRT). L'indicazione, sebbene non trasversalmente consolidata, deve essere valutata, tenendo conto dei dati dello studio di popolazione danese sull'effetto dell'irradiazione dei linfonodi mammari interni nel tumore iniziale della mammella¹⁶⁸. In questa coorte di 3089 pazienti con linfonodi ascellari positivi, le pazienti con tumore a destra (1492) sono state allocate alla radioterapia della catena mamaria interna, mentre quelle con tumore a sinistra (1597) no. La sopravvivenza globale a 8 anni è stata del 75.9% vs 72.2% per le pazienti sottoposte o meno all'irradiazione dei linfonodi mammari interni, con un hazard ratio per la morte di 0.82 (95%CI:0.72-0.94; p=0.05) a favore delle pazienti irradiate. La mortalità specifica per tumore mammario è stata del 20.9% per le pazienti irradiate contro il 23.4% per quelle non irradiate (HR:0.85;95%CI:0.73-0.98; p=0.03).

Ad ulteriore conferma di questa potenziale indicazione, si può citare il recente studio prospettico di fase III dell'EORTC che ha randomizzato 4004 pazienti a ricevere RT solo su mammella o parete toracica versus RT su mammella/ parete e linfonodi (sovracaveari mediali e mammari interni)¹⁶⁹. A 10 anni, la sopravvivenza globale è stata 82,3 % nel gruppo RT linfonodale e 80,7 % nel gruppo di controllo (HR per la morte con irradiazione linfonodale, 0,87; intervallo di confidenza al 95% [CI], 0,76-1,00; p=0.06). Il tasso di sopravvivenza libera da malattia è stato 72,1% nel gruppo RT linfonodale e 69,1 % nel gruppo di controllo (hazard ratio per la progressione della malattia o la morte, 0.89; 95 % CI, 0,80-1,00; p = 0.04), il tasso di sopravvivenza libera da malattia a distanza è stato 78,0 % contro il 75,0 % (hazard ratio, 0.86; 95 % CI, 0,76-0,98; p=0,02), e la mortalità cancro specifica è stata del 12,5 % contro il 14,4 % (hazard

ratio, 0.82; 95 % CI, 0,70-0,97; $p = 0.02$). Gli effetti collaterali acuti dell'irradiazione linfonodale regionale sono stati modesti¹⁶⁹.

L'irradiazione incidentale del cuore durante radioterapia per tumore della mammella aumenta il rischio di complicanze cardiovascolari ed in particolar modo l'insorgenza di cardiopatia ischemica¹⁷⁰. Tale rischio è proporzionale alla dose ricevuta dal cuore, aumenta a partire da pochi anni dopo l'esposizione e prosegue per almeno 20 anni¹⁷¹. I tassi di eventi coronarici maggiori aumentano linearmente con la dose media cardiaca (del 7.4% per Gray) senza evidente dose soglia in uno studio caso-controllo di una popolazione di 2168 donne trattate con radioterapia sulla mammella dal 1958 al 2001. I limiti dello studio comprendono le tecniche di RT obsolete e la dose di radiazione erogata al cuore è approssimativamente stimata e non calcolata in base all'anatomia specifica delle pazienti.

La pre-esistenza di fattori di rischio per la cardiopatia, amplifica il rischio assoluto di cardiopatia ischemica. La tecnologia oggi disponibile (IMRT, IGRT, controllo del respiro, etc) può consentire una netta riduzione di tale rischio, tale da rendere più sicura l'irradiazione. È quindi necessario che la pianificazione del trattamento radiante per carcinoma della mammella includa la stima e l'eventuale minimizzazione della dose di radiazioni al tessuto cardiaco e alle arterie coronarie, in particolare all'arteria discendente anteriore sinistra (LAD), se necessario mediante l'utilizzo di tecniche radioterapiche speciali. L'implementazione delle tecniche con controllo del respiro – come il deep inspiration breath hold (DIBH) – è fortemente incoraggiata, e viene in pratica clinica generalmente presa in considerazione in caso di trattamento di neoplasia mammaria, in particolare in caso di neoplasia mammaria sinistra.

TIMING

È auspicabile una pianificazione integrata e condivisa tra tutti gli specialisti coinvolti nelle scelte terapeutiche per ogni singola paziente.

-Nelle pazienti non candidate a trattamento chemioterapico, pur in assenza di dati certi derivanti da studi randomizzati, si ritiene utile iniziare la RT nel più breve tempo possibile, non essendo identificabile una soglia limite.^{172,173} Comunemente si ritiene che la radioterapia dovrebbe iniziare, dopo la guarigione della

ferita chirurgica, ed entro le 8-20 settimane. Un ritardo oltre tale termine potrebbe comportare un aumentato rischio di ricaduta locale¹⁷²⁻¹⁷⁶.

-Nelle pazienti che ricevono chemioterapia adiuvante, la modalità preferenziale di associazione chemioradioterapica dovrebbe essere quella sequenziale, soprattutto se vengono utilizzati regimi contenenti antracicline per il potenziale rischio di aumentata cardiotoxicità. È consigliabile che il trattamento radiante venga avviato entro 4-6 settimane dal termine della chemioterapia.

-La radioterapia non dovrebbe essere somministrata in concomitanza a trattamenti sistemici contenenti antracicline e/o taxani per l'aumentato rischio di effetti collaterali sui tessuti cutanei e sottocutanei, e sul parenchima polmonare ed il muscolo cardiaco^{177,178}.

-La radioterapia può essere somministrata in concomitanza con CMF¹⁷⁹.

-La radioterapia può essere somministrata in concomitanza con il Trastuzumab: ciò non sembra incrementare la tossicità acuta. Non vi sono dati conclusivi per quanto riguarda la tossicità tardiva¹⁸⁰.

- In attesa dei dati relativi alla associazione con radioterapia dello studio KATHERINE ([NCT01772472](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01772472)), preliminari esperienze sembrano supportare la concomitante somministrazione di T-DM1 con la radioterapia, con un profilo di tossicità accettabile^{181,182}.

RADIOTERAPIA NELLE NEOPLASIE LOCALMENTE AVANZATE

Le neoplasie localmente avanzate rappresentano un gruppo eterogeneo di tumori che comprendono sia T3-4 con o senza linfonodi interessati, sia N2-N3 (con ogni T), tutte ad alto rischio di ripresa di malattia sia a livello loco-regionale sia a distanza¹⁸³. La malattia che si presenta potenzialmente operabile con mastectomia può essere candidabile ad un trattamento sistemico primario a scopo citoreducente al fine di ricercare la possibilità di una chirurgia conservativa, mentre le forme non operabili devono comunque essere avviate alla terapia sistemica per consentire la chirurgia.

Dopo il completamento della terapia primaria e in rapporto al suo esito e al tipo di presentazione iniziale e di chirurgia eseguita, si pone comunemente l'indicazione alla radioterapia¹⁸⁴. Esiste comunemente indicazione al trattamento radiante anche nel caso di impossibilità a procedere all'intervento chirurgico. La RT infatti continua a rappresentare un importante complemento al trattamento sistemico e

alla chirurgia¹⁸⁵. Tuttavia, è difficile dare indicazioni basate sull'evidenza poichè queste sono spesso derivate da risultati di studi retrospettivi, mentre gli studi prospettici di terapie primarie non sono stati disegnati per valutare il ruolo della radioterapia¹⁸⁶⁻¹⁸⁸. Di seguito si fa riferimento alla pratica comune.

- La RT impatta positivamente sul controllo loco-regionale ed a distanza: migliora infatti sia la sopravvivenza globale sia quella libera da malattia

- In caso di intervento conservativo, è assodato il ruolo del trattamento radiante post-operatorio sia sul parenchima residuo sia sulle stazioni linfonodali regionali.

- In caso di mastectomia, l'indicazione alla radioterapia è conforme alle linee guida relative a tale situazione.

- Nello stadio III, pur in presenza di risposta patologica completa alla terapia sistemica (condizione di probabile miglior prognosi), la RT sulla parete toracica e le aree linfonodali regionali consente un ulteriore beneficio clinico in termini di controllo locoregionale, rispetto alle pazienti non radiotrattate.

Anche nei dati di uno studio cumulativo su 3088 donne arruolate nei trials NSABP B18 e B27, in cui solo 42 pazienti erano cT3 e di queste 25 erano cT3 N1 (stadio III), si osserva che l'età, lo stadio clinico prima della chemioterapia e la risposta patologica ottenuta su T ed N possano essere utilizzati per predire il rischio di ricaduta loco-regionale e per ottimizzare conseguentemente l'uso della radioterapia adiuvante^{187,188}.

Alcune analisi più recenti hanno invece evidenziato percentuali di ricaduta locoregionale ridotte ma non statisticamente significative nelle pazienti con risposta clinica completa (4% vs 8%)¹⁸⁹.

Attualmente, pertanto, non vi è parere unanime sulla necessità di una radioterapia delle stazioni linfonodali nelle pazienti con confermata risposta patologica completa dopo ALND. Non si può pertanto prescindere da una valutazione individualizzata del singolo caso in ambito multidisciplinare per la formulazione della strategia terapeutica da condividere con la paziente adeguatamente informata²⁹⁰.

- Nel carcinoma infiammatorio, il ruolo della RT a livello della parete toracica e dei linfonodi loco-regionali (secondo molti Autori anche dei mammari interni) appare consolidato. Secondo un recente Consensus¹⁹¹ è consigliabile raggiungere dosi totali superiori allo standard (fino a 66 Gy) in sottogruppi di pazienti a rischio particolarmente alto (età <45 anni, margini 'close' o positivi, 4 o più linfonodi positivi residui dopo la terapia sistemica neoadiuvante, o per le pazienti non-responder^{192,193}).

- Per quanto attiene al timing della radioterapia e alla scelta delle stazioni linfonodali non altrimenti specificate, si rimanda ai paragrafi relativi.

Per ogni ulteriore dettaglio in merito alle indicazioni nelle diverse situazioni cliniche e per le modalità tecniche di trattamento relative alla Radioterapia si consiglia di prendere visione dei documenti prodotti dal Gruppo di Studio per la Patologia Mammaria della Società Italiana di Radioterapia (AIRO), periodicamente aggiornati e disponibili sul sito www.radioterapiaitalia.it.

Per le informazioni riguardanti la gestione delle pazienti con carcinoma mammario durante la pandemia COVID-19 e la capacità di resilienza dei Servizi Sanitari Regionali durante l'emergenza COVID-19 fare riferimento alla Special Communication di AIOM "Gestione delle pazienti con carcinoma mammario durante la pandemia COVID-19" del 25/04/2021 e "AGENAS - MeS Scuola Superiore Sant'Anna: la capacità di resilienza dei SSR - Focus 2020", rispettivamente.

5.2 Trattamenti sistemici adiuvanti

5.2.1 Strategia terapeutica sistemica adiuvante

Il ruolo del trattamento sistemico adiuvante dopo il trattamento chirurgico è ampiamente consolidato, in funzione della significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la polichemioterapia¹, con la terapia endocrina^{2,3} e con la terapia biologica (trastuzumab)⁴.

La decisione di quale o quali terapie utilizzare nella singola paziente richiede una attenta valutazione di:

- Fattori prognostici, che definiscono l'entità del rischio di ripresa di malattia (Tabella 11);
- Fattori predittivi di risposta a specifici trattamenti (ER, HER2) (Tabella 11);
- Benefici attesi dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi;
- Comorbidità della paziente;
- Preferenza della paziente.

Tabella 11. Carcinoma mammario infiltrante in fase iniziale: fattori prognostici e predittivi

FATTORI PROGNOSTICI	
▪	DIAMETRO DEL TUMORE
▪	STATO E NUMERO DI LINFONODI METASTATICI
▪	ISTOLOGIA (NST; lobulare; mucinoso, tubulare, papillare; midollare, adenoido-cistico, apocrino)
▪	GRADO ISTOLOGICO
▪	ATTIVITA' PROLIFERATIVA (Ki67/MIB-1)
▪	STATO DEI RECETTORI ORMONALI E LIVELLO DI ESPRESSIONE DEI RECETTORI ORMONALI
▪	STATO DI HER2
▪	Invasione vascolare
▪	ETA' DELLA PAZIENTE
▪	Profili di espressione genica
▪	Test genomici prognostici (Determina 21A04069, GU Serie Generale n.161 del 07-07-2021)
▪	Linfociti infiltranti il tumore (TILs)
FATTORI PREDITTIVI	
▪	STATO DEI RECETTORI ORMONALI E LIVELLO DI ESPRESSIONE DEI RECETTORI ORMONALI
▪	STATO DI HER2

(NST= Carcinoma invasivo non di istotipo speciale)

Mentre per la definizione del rischio ci si basa sui fattori prognostici che non devono essere analizzati singolarmente ma integrati tra di loro, per la scelta del trattamento a tutt'oggi sono solo due i fattori predittivi universalmente accettati: lo stato dei recettori ormonali e quello di HER-2 (Diagramma n. 3).

Oggi, inoltre, va considerata la classificazione dei carcinomi mammari che, in base ai profili di espressione genica, permette di distinguere i sottogruppi di carcinoma mammario Luminali A, Luminali B, HER2, basal-like, a differente prognosi (vedere paragrafo 3.3).

La semplice valutazione con l'immunoistochimica dei recettori per gli estrogeni e per il progesterone, dello stato di HER-2 (con integrazione con ISH laddove indicato) e del Ki67 sembra essere in grado di riprodurre, in maniera surrogata, una classificazione corrispondente a quella dei profili genici, utilizzabile in clinica, secondo i criteri già illustrati nel paragrafo 3.3.

In tal modo, sulla base dell'immunoistochimica, possono essere identificati i seguenti sottogruppi di carcinoma mammario, nei quali sono differenti le indicazioni terapeutiche sistemiche adiuvanti (Figure 4-7):

- **Luminali A (Diagramma 4):** Il sottotipo luminale A si caratterizza generalmente per tumori di basso grado, buona prognosi, elevata sensibilità alla terapia endocrina ed una minore sensibilità alla chemioterapia. La terapia cardine è rappresentata dalla terapia endocrina adiuvante, con l'aggiunta della chemioterapia in casi selezionati.
- **Luminali B (HER2 negativi, Diagramma 4):** i tumori luminali B si caratterizzano per un fenotipo più aggressivo rispetto ai Luminali A, caratterizzandosi più frequenti con tumori di alto grado ed essendo associati ad una prognosi peggiore; il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia in aggiunta alla terapia endocrina, da valutare sulla base degli altri fattori di rischio di ricaduta (T e N), dell'età delle pazienti e delle comorbidità.
- Di seguito alcune considerazioni che si applicano nella decisione in merito alla terapia sistemica adiuvante nei casi Luminali HER2 negativi.

Si può decidere di non somministrare alcun trattamento adiuvante nei tumori microinvasivi e nei pT1a se pN0, in base ai fattori biologici favorevoli associati (G1, bassi livelli di Ki-67 ed alti livelli di ER), età (avanzata) della paziente e presenza di comorbidità. Un altro fattore da considerare è l'istologia; i tumori ad istologia tubulare/cribriforme, mucinosa o papillare (a prognosi migliore rispetto ai duttali^{5,6}), soprattutto se pN0 possono essere trattati con la sola terapia endocrina e possono anche non ricevere alcun trattamento adiuvante se pN0 e pT \leq 1cm. L'aggiunta della chemioterapia all'ormonoterapia adiuvante deve essere valutata prendendo in considerazione fattori di rischio di ricaduta (pT, pN), fattori biologici associati (G3, elevati livelli di Ki-67, bassi livelli di ER e/o PgR), istologia (duttale vs lobulare: vedere paragrafo 4.2.2.a), età e comorbidità della paziente. Se disponibile, la categoria di rischio in base ai profili di espressione genica, può essere utilizzata come fattore prognostico da integrare nella decisione terapeutica. I tumori pN2-pN3 dovrebbero in genere ricevere chemioterapia.

- **Luminali B (HER2 positivi):** (Diagramma n.5) il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia più trastuzumab in aggiunta alla ormonoterapia adiuvante; tale trattamento è in genere indicato nei tumori con dimensioni del T superiore ad un centimetro oppure con linfonodi ascellari positivi; nei tumori piccoli (pT1a e pT1b) e pN0/pN1mi non esistono ad oggi dati prospettici derivanti

da studi randomizzati relativi al beneficio del trastuzumab adiuvante. Si può prendere in considerazione l'aggiunta della chemioterapia e del trastuzumab all'ormonoterapia, tenendo presenti nella scelta anche il G, il Ki-67, l'età e le comorbidità della paziente (vedere paragrafo 4.2.2.d).

- **HER2-positivi (non luminali):** (Diagramma n. 6) il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia più trastuzumab; tale trattamento è in genere indicato nei tumori con dimensioni del T superiore ad un centimetro oppure con linfonodi ascellari positivi. Nei tumori piccoli (pT1a e pT1b), pN0/pN1mi non esistono dati prospettici relativi al beneficio del trastuzumab adiuvante. Si può prendere in considerazione la chemioterapia e il trastuzumab tenendo presenti nella scelta anche il G, il Ki-67, l'età e le comorbidità della paziente (vedere paragrafo 4.2.2.d).
- **Triplo- negativi:** (Diagramma n.7) Il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia. Nei tumori pT1a con pN0/pN1mi la chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione se G3 o Ki-67 elevato. Alcuni tipi istologici di tumore «triplo negativo» quali il carcinoma midollare e l'adenoido-cistico hanno una prognosi favorevole e se a linfonodi ascellari negativi, possono non richiedere trattamenti sistemici adiuvanti in assenza di ulteriori fattori di rischio. Tuttavia, in considerazione della difficoltà diagnostica dei carcinomi midollari e della possibilità di varianti aggressive del carcinoma adenoideo-cistico è opportuna una attenta valutazione dei singoli casi⁵⁻⁷. Per i tumori di diametro superiore ad un centimetro o per i tumori N+, è indicata chemioterapia adiuvante.

NOTE

- Il carcinoma lobulare infiltrante, che rappresenta il 5-15% di tutti i tumori della mammella, sembrerebbe essere meno responsivo al trattamento chemioterapico rispetto al carcinoma duttale infiltrante, come riportato in studi retrospettivi di chemioterapia neoadiuvante in cui sono state ottenute più basse percentuali di risposte patologiche complete e di interventi conservativi, anche se la prognosi a lungo termine è stata migliore^{8,9}. I carcinomi lobulari sono sovente diagnosticati in uno stadio avanzato all'esordio ed esprimono frequentemente i recettori ormonali. La rara variante pleomorfa del carcinoma lobulare caratterizzata da un basso grado di differenziazione (G3) ha un decorso clinico più aggressivo della variante classica e dovrebbe essere trattata, secondo alcuni autori, in accordo alle caratteristiche biologiche, in maniera sovrapponibile a quella del carcinoma duttale infiltrante^{6,10,11}.

5.2.2 Ormonoterapia adiuvante

Nelle pazienti con tumore mammario ormonoresponsivo, definito dalla presenza di espressione immunohistochemica di ER e/o PgR in almeno l'1% delle cellule tumorali (ER e/o PgR ($\geq 1\%$), l'

ormonoterapia adiuvante riduce il rischio di recidiva e di morte. Non vi è invece alcuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi (ER e PgR negativo: $< 1\%$)^{2,3}. Va comunque segnalato che i dati di efficacia della terapia ormonale adiuvante per pazienti con tumori con bassa espressione dei recettori ormonali (ER tra 1 e 9%) sono attualmente controversi

Nel caso di tumori microinvasivi, l'eventuale prescrizione di ormonoterapia viene comunemente valutata sulla base della determinazione dei recettori ormonali sulla componente invasiva.

La scelta del tipo e della durata della terapia endocrina deve tenere conto dello stato menopausale e del rischio di recidiva della paziente.

La durata standard della terapia ormonale adiuvante è di almeno 5 anni¹².

*Nella **Figura n. 8** sono riportate le terapie sistemiche adiuvanti in base allo stato menopausale della paziente.*

ORMONOTERAPIA ADIUVANTE IN DONNA IN PREMENOPAUSA

Negli studi clinici sono state utilizzate varie definizioni di stato menopausale e premenopausale. Nelle pazienti in premenopausa al momento della diagnosi di carcinoma mammario, l'amenorrea secondaria a chemioterapia adiuvante o neoadiuvante non è un indicatore affidabile dello stato menopausale, poiché la funzione ovarica potrebbe riprendere nonostante anovulazione/amenorrea dopo chemioterapia. Per queste pazienti, è consigliabile la determinazione seriale di FSH/estradiolo per accertare lo stato post-menopausale.

Criteri ragionevoli e attendibili per determinare lo stato di menopausa includono uno dei seguenti¹³:

- Pregressa annessiectomia bilaterale;
- Età ≥ 60 anni;
- Età < 60 anni e amenorrea da almeno 12 mesi in assenza di chemioterapia, tamoxifene, toremifene;

- In caso di assunzione di tamoxifene o toremifene e età < 60 anni, amenorrea da almeno 12 mesi, e valori di FSH ed estradiolo nei range di menopausa.
- In presenza di soppressione ovarica farmacologica con LHRH-analogo, valori di FSH ed estradiolo nei range di menopausa.

OPZIONI TERAPEUTICHE NELLE DONNE IN PREMENOPAUSA: TAMOXIFENE +/- SOPPRESSIONE OVARICA E SOPPRESSIONE OVARICA +/- INIBITORE DELL'AROMATASI

Nelle donne in premenopausa con diagnosi di carcinoma mammario infiltrante ER-positivi e/o PgR positivi, il beneficio clinico dell'ormonoterapia adiuvante con tamoxifene 20 mg/os/die in monoterapia per 5 anni è assodato, indipendentemente dalle altre caratteristiche della neoplasia². Rispetto all'assenza di terapia ormonale adiuvante, Tamoxifene 20 mg/die per 5 anni ha dimostrato di ridurre il rischio di recidiva e di morte a 15 anni². Prima che diventassero disponibili i dati di efficacia dell'associazione della soppressione ovarica a tamoxifene o a inibitore dell'aromatasi nelle donne in premenopausa, la monoterapia con tamoxifene ha rappresentato il trattamento standard per tutte le giovani donne operate di carcinoma mammario oromonoresponsivo, indipendentemente da altre caratteristiche clinico-patologiche.

In anni più recenti, l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di recidiva e di morte a 9 anni rispetto a tamoxifene in monoterapia^{14,15}. Tuttavia, l'aggiunta della soppressione ovarica si associa anche a un peggiore profilo di tollerabilità, con aumentata incidenza di disturbi vasomotori, disturbi dell'umore, osteoporosi ed eventi scheletrici^{16,17} (Pertanto, l'aggiunta della soppressione ovarica dovrebbe essere valutata in base alle preferenze e al rischio di ripresa di malattia della singola paziente, rischio valutato in relazione a caratteristiche individuali (età) e tumorali (pT, pN, grado istologico, livelli di positività dei recettori ormonali, valore del Ki-67). Nelle donne a basso rischio di recidiva, l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene non determina un beneficio clinico clinicamente rilevante rispetto al tamoxifene da solo e, pertanto, non

dovrebbe essere presa in considerazione (vedi più avanti Quesito GRADE n. 10; Raccomandazione clinica: CONDIZIONATA A SFAVORE).

Nelle donne ad alto rischio di recidiva (ad es. con età <35 anni, pT> 2 cm, N+, G3 e alto Ki67), l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene dovrebbe essere presa in considerazione poiché in questa popolazione risulta associata a un beneficio clinico rilevante (vedi più avanti Quesito GRADE n. 11; Raccomandazione clinica: FORTE A FAVORE).

In questo ultimo sottogruppo di pazienti, ovvero pazienti in premenopausa ad alto rischio di recidiva e pertanto candidate a ricevere soppressione ovarica, l'associazione di un inibitore dell'aromatasi alla soppressione ovarica riduce ulteriormente il rischio globale di recidiva e il rischio di recidiva a distanza rispetto all'associazione di tamoxifene e soppressione ovarica, senza un significativo peggioramento della qualità di vita^{18,19}. Pertanto, l'associazione di soppressione ovarica e inibitore dell'aromatasi può essere preso in considerazione in queste pazienti come valida alternativa alla soppressione ovarica + tamoxifene (vedi quesito GRADE n. 12; Raccomandazione clinica: CONDIZIONATA A FAVORE).

Entrando più nel dettaglio delle evidenze attualmente disponibili, tre studi clinici randomizzati hanno valutato l'efficacia dell'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene.

Lo studio SOFT ha randomizzando le pazienti a ricevere: 1) tamoxifene, 2) soppressione ovarica + tamoxifene, 3) soppressione ovarica + exemestane^{18,20}. Ad un follow-up mediano di 8 anni²⁰, l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene ha determinato un vantaggio in sopravvivenza libera da malattia (DFS) rispetto al tamoxifene da solo, con una riduzione del rischio di recidiva del 24%, e un beneficio assoluto del 4,1% (83,2% vs 78,9%). Anche la sopravvivenza globale (OS) è risultata significativamente migliore nelle donne sottoposte a soppressione ovarica rispetto alle donne trattate con solo tamoxifene (HR =0.67; 95% CI, 0.48 to 0.92; P=0.01). Tuttavia, è cruciale sottolineare che tale beneficio non è osservato in tutti i sottogruppi di pazienti dello studio: il beneficio in DFS e in OS è significativo solo nelle pazienti precedentemente sottoposte a chemioterapia adiuvante (e quindi ad alto rischio di ricaduta), mentre non è osservabile alcuna differenza tra i bracci di trattamento in pazienti non trattate con chemioterapia.

Lo studio ASTRRA ha valutato l'efficacia della soppressione ovarica (per 2 anni) in aggiunta al tamoxifene (proseguito per 5 anni totali) in donne in premenopausa che avevano ricevuto chemioterapia

adiuvante o neoadiuvante (e pertanto ad alto rischio)^{21,22}. In linea con quanto evidenziato dai risultati dello studio SOFT, è emerso un beneficio statisticamente significativo in DFS e in OS a 5 anni nelle pazienti trattate con 2 anni di soppressione ovarica e 5 anni di tamoxifene rispetto alle pazienti trattate con tamoxifene in monoterapia.

A differenza degli studi SOFT e ASTRRA, lo studio E-3193 INT-0142 non ha dimostrato un beneficio in DFS o OS con l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene per 5 anni in donne in premenopausa¹⁶. Tuttavia, tale studio aveva una popolazione di studio a basso rischio di recidiva rispetto alle pazienti arruolate negli studi SOFT ed ASTRRA: nessuna delle pazienti aveva ricevuto chemioterapia adiuvante o neoadiuvante, e la maggioranza di esse aveva tumori <3 cm e linfonodi ascellari negativi.

Recentemente è stata pubblicata una revisione sistematica della Cochrane, volta ad esaminare il ruolo della soppressione ovarica in pazienti in premenopausa affette da neoplasia mammaria recettori ormonali positive²³. Tale revisione sistematica ha confermato la riduzione del rischio di recidiva (HR 0.83, 95% CI 0.77 to 0.90; 2757 eventi) e di morte (HR 0.86, 95% CI 0.78 to 0.94, 1933 eventi) quando la soppressione ovarica veniva associata a tamoxifene. Quanto alla tossicità, la soppressione ovarica è risultata associata a una maggiore incidenza di vampate di calore di grado 3/4 o di ogni grado (risk ratio (RR) 1.60, 95% CI 1.41 to 1.82) e di osteoporosi (RR 1.16, 95% CI 1.10-28.82).

La combinazione LHRHa + AI è stata invece valutata in altri tre studi randomizzati.

Nello studio austriaco ABCSG-12, 1803 donne in premenopausa sono state randomizzate a ricevere soppressione ovarica e tamoxifene o soppressione ovarica ed anastrozolo per 3 anni. Ad un follow-up mediano di 62 mesi non sono state evidenziate differenze tra i due bracci di ormonoterapia per la DFS mentre la OS è stata significativamente inferiore per le pazienti trattate con anastrozolo, forse per differenze nei trattamenti effettuati alla ripresa di malattia^{24,25}.

Analogamente allo studio ABCSG-12, lo studio TEXT ha randomizzato 2672 donne in premenopausa a ricevere: 1) soppressione ovarica + tamoxifene; 2) soppressione ovarica + exemestane²⁰. Ai fini di valutare con maggior potenza statistica l'efficacia della soppressione ovarica associata all'exemestane vs

la soppressione ovarica associata a tamoxifene, è stata effettuata una analisi congiunta dei dati degli studi TEXT e SOFT (vedi sopra)^{18,20}, per un totale di 4690 pazienti.

Ad un follow-up mediano di 8 anni per lo studio SOFT e 9 per lo studio TEXT²³, il braccio di trattamento con exemestane ha dimostrato un vantaggio significativo in DFS e in sopravvivenza libera da recidiva a distanza (HR=0,77, 95% CI 0,67-0,90; p<0,001), mentre la sopravvivenza globale è paragonabile nei due bracci di trattamento. Alterazioni degli indicatori globali di QoL dal basale sono risultate modeste e simili tra i due regimi terapeutici nei 5 anni¹⁹.

I risultati contrastanti dello studio ABCSG-12 e dell'analisi combinata degli studi SOFT-TEXT sono attribuibili a diversi fattori: 1) la diversa durata dei trattamenti oggetto di studio (la terapia endocrina nello studio ABCSG è stata somministrata per soli 3 anni, mentre nel TETX e nel SOFT la durata della terapia era di 5 anni); 2) la differenza tra le popolazioni di studio (le pazienti arruolate nell'ABCSG-12 erano a basso rischio di recidiva: nessuna aveva ricevuto chemioterapia adiuvante, e solo il 35% di esse aveva una malattia N+); 3) la maggiore potenza statistica del SOFT-TEXT, che ha registrato un numero molto maggiore di eventi di DFS ed OS.

Lo studio HOBOE è uno studio a 3 bracci che ha randomizzato donne in premenopausa con carcinoma mammario operato ormonoresponsivo a ricevere: soppressione ovarica + tamoxifene per 5 anni; soppressione ovarica + letrozolo per 5 anni; soppressione ovarica + letrozolo + acido zoledronico per 5 anni²⁶.

Lo studio ha dimostrato un beneficio clinicamente rilevante a favore della soppressione ovarica + letrozolo in termini di DFS, raggiungendo però la significativà statistica solo per il braccio in cui tale terapia era associata ad acido zoledronico.

In sintesi, le evidenze scientifiche dimostrano l'efficacia della soppressione ovarica nel ridurre il rischio di recidiva e di morte nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario ormonoresponsivo operato a più alto rischio di recidiva. Rispetto alla soppressione ovarica + tamoxifene, l'associazione di soppressione ovarica e inibitore dell'aromatasi ha mostrato una maggiore efficacia nel ridurre il rischio di recidiva, e in particolare il rischio di recidiva a distanza; non è però ancora emerso alcun beneficio in

sopravvivenza globale all'attuale follow-up (8-9 anni). D'altro canto, l'aggiunta della soppressione ovarica si associa ad un aumento dei sintomi vasomotori, dell'atrofia vaginale, del calo della libido, dei disturbi dell'umore e del sonno, di osteoporosi ed eventi scheletrici. Tale peggiore tollerabilità è stata associata a una ridotta compliance alla terapia, con interruzione precoce della terapia endocrina nel 20-25% delle pazienti. Di conseguenza, è fondamentale che la scelta della miglior terapia ormonale adiuvante nelle donne in premenopausa tenga conto delle tossicità, delle preferenze delle pazienti, e del rischio individuale di recidiva e di morte²⁷.

Al tal fine, gli investigatori dei trial SOFT e TEXT hanno di recente effettuato una analisi secondaria combinata dei due studi utilizzando la metodologia STEPP, con l'obiettivo di stimare l'entità del beneficio assoluto di soppressione ovarica + tamoxifene e soppressione ovarica + exemestane sulla base del rischio di recidiva delle pazienti²⁸.

Da tale analisi è emerso che:

- 1) Nel gruppo di pazienti ad alto rischio e sottoposte a chemioterapia, più è alto il rischio di recidiva, maggiore è il beneficio assoluto dell'aggiunta della soppressione ovarica e della combinazione di soppressione ovarica con inibitore dell'aromatasi. Nelle pazienti nella più alta classe di rischio (identificate dalle seguenti caratteristiche: età <35 anni, pT > 2 cm, N ≥ 4, G3, Ki67 ≥ 26%, PgR < 20%), la soppressione ovarica + exemestane si associa a una riduzione assoluta del 15% in recidive a distanza rispetto a tamoxifene in monoterapia.
- 2) Nel gruppo di pazienti a basso rischio, non sottoposte a chemioterapia, il beneficio della soppressione ovarica + tamoxifene o exemestane in termini di recidiva a distanza è inferiore all'1%. Le pazienti a basso rischio sono state definite in base alle seguenti caratteristiche: età ≥ 40 anni, pT ≤ 2 cm, N0, G1, Ki67 < 14%, PgR ≥ 50%).
- 3) Nel gruppo di pazienti a rischio intermedio, il beneficio clinico della soppressione ovarica + exemestane rispetto alla soppressione ovarica + tamoxifene è particolarmente pronunciato nelle pazienti NON sottoposte a chemioterapia, con una riduzione assoluta dell'incidenza di recidiva a distanza del 5%.

E' adesso disponibile un calcolatore online per la quantificazione del beneficio clinico delle varie opzioni di terapia endocrina adiuvante, in base ai risultati dell'analisi STEPP degli studi SOFT e TEXT: <https://rconnect.dfci.harvard.edu/CompositeRiskSTEPP/>.

Le pazienti in premenopausa con carcinoma mammario operato ormonoresponsivo ed HER2 positivo meritano un discorso a parte. Tali pazienti non sono state incluse nell'analisi STEPP degli studi SOFT e TEXT. Le analisi di sottogruppo di tali studi hanno però evidenziato un maggiore beneficio della soppressione ovarica nelle pazienti HER2 positive, in aggiunta al tamoxifene o all'exemestane^{31,32}.

GRADE Quesito 10: Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, a basso rischio, è raccomandabile l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene?

RACCOMANDAZIONE: Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo, a basso rischio, l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene non dovrebbe essere presa in considerazione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE

Qualità delle evidenze: Outcome di beneficio: Moderata; Outcome di danno: Bassa Moderata

Motivazioni commenti al rapporto Beneficio/Danno

Per rispondere al quesito sono stati selezionati gli studi randomizzati che hanno confrontato l'associazione di soppressione ovarica + Tamoxifene rispetto al solo Tamoxifene incluse eventuali analisi aggiornate (1,2,3) e l'analisi combinata dei patient-reported outcomes (4). L'analisi è stata effettuata considerando solo le pazienti non pretrattate con chemioterapia in considerazione del fatto che le caratteristiche di tali pazienti risultano sovrapponibili a quelle delle pazienti a basso rischio. Nella definizione di alto rischio devono essere presi in considerazione i seguenti fattori: età < 35 anni, N ≥ 4 linfonodi, G3, elevato ki67. Il peso prognostico di ciascun fattore, valutato singolarmente ed in combinazione, deve essere stabilito caso per caso, avvalendosi di quanto definito nell'ambito degli studi TEXT e SOFT (4,5).

Outcome di beneficio

Il Panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di beneficio: OS e PFS.

Per l'outcome OS (intervallo follow up: 8 anni – 9.9 anni) sono state incluse 1286 pazienti. Nelle donne in premenopausa la soppressione ovarica + tamoxifene non sembra aumentare l'overall survival (HR 1.45, 95% CI 0.75-2.78). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome OS è risultata essere elevata.

Per l'outcome PFS (intervallo follow up: 8 anni – 9.9 anni) sono state incluse 1286 pazienti. Nelle donne in premenopausa la soppressione ovarica + tamoxifene non sembra aumentare la disease-free survival (HR 0.88, 95% CI 0.64-1.19). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome DFS è risultata essere bassa per alto rischio di detection bias e performance bias, e per imprecisione (numero di eventi <300).

Il Panel ha giudicato come TRASCURABILE l'importanza degli effetti desiderabili prevedibili derivanti dal trattamento con tamoxifene + OFS rispetto a tamoxifene in donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, a basso rischio.

Outcome di danno

Il Panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di danno: alterazioni del tono dell'umore G3/4, incluse ansia e depressione; fratture qualsiasi grado. Il Panel ha giudicato come importanti i seguenti outcome di danno: osteoporosi; flushing (autoriportato); flushing G3/4; secchezza vaginale G3/4; secchezza vaginale (autoriportata); modifiche della libido (autoriportate); modifiche della libido G3/4.

Il trattamento con tamoxifene + OFS, rispetto a solo tamoxifene, è risultato essere associato ad aumentato rischio di flushing G3/4 con una qualità dell'evidenza moderata per alto rischio di detection bias e performance bias. Inoltre, il trattamento con tamoxifene + OFS, rispetto a solo tamoxifene, è risultato essere associato ad aumentato rischio di osteoporosi di qualsiasi grado con una qualità dell'evidenza alta. E' stato inoltre osservato un significativo aumento del rischio di secchezza vaginale autoriportata con una qualità dell'evidenza bassa per alto rischio di detection bias e performance bias e imprecisione (eventi <300).

Non sono state riscontrate differenze significative in termini di disordini dell'umore G3/4, fratture qualsiasi grado, secchezza vaginale G3/4, modifiche della libido autoriportate con una qualità dell'evidenza moderata per alto rischio di detection bias e performance bias. Non sono state riscontrate differenze significative in termini di modifiche della libido G3/4 con una qualità dell'evidenza bassa per alto rischio di detection bias e performance bias e imprecisione (eventi <300).

Il Panel ha giudicato come TRASCURABILE l'importanza degli effetti indesiderabili prevedibili derivanti dal trattamento con tamoxifene + OFS rispetto a tamoxifene in donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, a basso rischio.

Alla luce del non chiaro beneficio derivante dall'aggiunta dell'LHRH analogo al tamoxifene nel sottogruppo di pazienti non pretrattate con chemioterapia e alla luce del profilo di tossicità, il totale dei panelisti ha votato per un rapporto beneficio/danno incerto, esprimendosi in maggioranza a favore una raccomandazione condizionata a sfavore.

Implicazioni per le ricerche future: si rende necessario un più lungo follow up degli studi considerati al fine di poter evidenziare una differenza in sopravvivenza.

Qualità delle Prove:

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **MODERATA**.

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

COI: Dr. Fabio Puglisi astenuto dalla votazione della raccomandazione

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Aprile 2016 – aggiornato luglio 2021

Bibliografia

1. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(5):436-46.
2. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):122-37
3. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2014;32(35):3948-58.
4. Ribí K, Luo W, Bernhard J, et al. Adjuvant tamoxifen plus ovarian function suppression versus tamoxifen alone in premenopausal women with early breast cancer: Patient-reported outcomes in the suppression of ovarian function trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(14):1601-10.
5. Regan MM, Francis PA, Pagani O, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol.* 2016;34(19):2221-31.
6. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-46.

GRADE Quesito 11: Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, ad alto rischio, è raccomandabile l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene?

RACCOMANDAZIONE: Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo, ad alto rischio, l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene dovrebbe essere presa in considerazione in prima intenzione.

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Per rispondere al quesito sono stati selezionati uno studio randomizzato che ha confrontato l'associazione di LHRH analogo + Tamoxifene rispetto al solo Tamoxifene (1) e l'analisi combinata dei patient-reported outcomes (2). L'analisi è stata effettuata considerando solo le pazienti pretrattate con chemioterapia in considerazione del fatto che le caratteristiche di tali pazienti risultano sovrapponibili a quelle delle pazienti ad alto rischio. Nella definizione di alto rischio devono essere presi in considerazione i seguenti fattori: età < 35 anni, N ≥ 4 linfonodi, G3, elevato ki67. Il peso prognostico di ciascun fattore valutato singolarmente ed in combinazione deve essere stabilito caso per caso, avvalendosi di quanto definito nell'ambito degli studi TEXT e SOFT (3,4).

Outcome di beneficio

Il Panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di beneficio: OS e PFS.

Per l'outcome OS (follow up mediano: 8 anni) sono state incluse 1084 pazienti. Nelle donne in premenopausa la soppressione ovarica + tamoxifene è associata ad un aumento significativo dell'overall survival (HR 0.59, 95% CI 0.42-0.84). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome OS è risultata essere elevata.

Per l'outcome PFS (follow up mediano: 8 anni) sono state incluse 1084 pazienti. Nelle donne in premenopausa la soppressione ovarica + tamoxifene è associata ad un aumento significativo della disease-free survival (HR 0.76, 95% CI 0.60-0.97). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome DFS è risultata essere bassa per: random stratified subgroup, alto rischio di detection bias e performance bias, e in quanto l'intervallo di confidenza include "nessun effetto" e il limite inferiore oltrepassa la minima differenza importante (MID).

Il Panel ha giudicato come BASSA l'importanza degli effetti desiderabili prevedibili derivanti dal trattamento con tamoxifene + OFS rispetto a tamoxifene in donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, ad alto rischio.

Outcome di danno

Il Panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di danno: alterazioni del tono dell'umore G3/4, alterazioni del tono dell'umore autoriportate, fratture qualsiasi grado. Il Panel ha giudicato come importanti i seguenti outcome di danno: osteoporosi; flushing (autoriportato); flushing G3/4; secchezza vaginale G3/4; secchezza vaginale (autoriportata); modifiche della libido (autoriportate); modifiche della libido G3/4.

Il trattamento con tamoxifene + OFS, rispetto a solo tamoxifene, è risultato essere associato ad aumentato rischio di flushing autoriportato e secchezza vaginale autoriportata con una qualità dell'evidenza bassa per: dati riportati nell'intera popolazione (alto e basso rischio), l'intervallo di confidenza include "nessun effetto" e il limite inferiore oltrepassa la MID. Inoltre, il trattamento con tamoxifene + OFS, rispetto a solo tamoxifene, è risultato essere associato ad aumentato rischio di flushing G3/4 con una qualità dell'evidenza moderata per alto rischio di detection bias e performance bias. Infine è stato osservato un aumentato rischio di osteoporosi qualsiasi grado con una qualità dell'evidenza elevata. Non sono state riscontrate differenze in termini di: modifiche del tono dell'umore autoriportate, modifiche del tono dell'umore G3/4, fratture qualsiasi grado, modifiche della libido G3/4, modifiche della libido autoriportate.

Il Panel ha giudicato come TRASCURABILE l'importanza degli effetti indesiderabili prevedibili derivanti dal trattamento con tamoxifene + OFS rispetto a tamoxifene in donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, ad alto rischio.

Alla luce del miglioramento significativo in sopravvivenza ad opera del trattamento di combinazione e del profilo di tossicità evidenziati, la totalità dei panelisti ha votato per un rapporto beneficio/danno favorevole. Otto panelisti si sono espressi a favore di una raccomandazione forte a favore.

Implicazioni per le ricerche future: Lo studio di Francis et al. è ancora immaturo per evidenziare differenze in sopravvivenza e necessita di un più lungo follow up. Ulteriori studi si rendono necessari per evidenziare quale sottogruppo di pazienti possa trarre vantaggio dall'aggiunta dell'LHRHa al Tamoxifene.

Qualità delle prove

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** per i seguenti motivi:

Alcune stime risultano imprecise e con ampi intervalli di confidenza.

Da notare anche che di alcuni studi non è stato possibile valutare i rischi di bias per mancanza totale di informazioni.

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

COI: Dr. Fabio Puglisi astenuto dalla votazione della raccomandazione

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Aprile 2016 – aggiornato luglio 2021

Bibliografia

1. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(5):436-46.
2. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):122-37
3. Ribi K, Luo W, Bernhard J, et al. Adjuvant tamoxifen plus ovarian function suppression versus tamoxifen alone in premenopausal women with early breast cancer: Patient-reported outcomes in the suppression of ovarian function trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(14):1601-10.
4. Regan MM, Francis PA, Pagani O, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol.* 2016;34(19):2221-31.
5. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-46.

GRADE Quesito 12: Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, ad alto rischio candidate a ricevere soppressione ovarica, il trattamento con inibitore dell'aromatasi è raccomandabile rispetto a quello con tamoxifene?

RACCOMANDAZIONE: Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo ad alto rischio candidate a ricevere soppressione ovarica, il trattamento con inibitore dell'aromatasi può essere preso in considerazione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Per rispondere al quesito è stata selezionata l'analisi congiunta degli studi SOFT e TEXT (1,2). Per quanto riguarda gli outcome critici DFS e distant recurrence sono stati utilizzati i dati relativi al sottogruppo trattato con chemioterapia, valutato separatamente nell'ambito di ciascuno studio. Tale analisi distinta non è disponibile per l'outcome OS per il quale sono stati considerati i dati dell'analisi congiunta nel sottogruppo trattato con chemioterapia. Sono state considerate solo le pazienti trattate con chemioterapia in quanto con caratteristiche sovrapponibili a quelle delle pazienti ad alto rischio.

Lo studio ABCSG-12 (4) non è stato incluso in quanto includeva pazienti a basso rischio ed il trattamento veniva somministrato per tre anni.

Outcome di beneficio

Il Panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di beneficio: OS, PFS, DDFS.

Per l'outcome OS sono state incluse 6493 pazienti, per l'outcome DFS sono state incluse 7203 pazienti e per l'outcome DDFS sono state incluse 4690 pazienti. Nelle donne in premenopausa candidate a OFS, il trattamento con inibitore dell'aromatasi, rispetto a tamoxifene non determina un aumento significativo di OS (HR 1.22, 95% CI 0.75-1.99), DFS (HR 0.87, 95% CI 0.66-1.14) con una qualità dell'evidenza bassa per i seguenti motivi: inconsistency, nello studio SOFR l'OFS con LHRHa è stata scelta nel 91% dei casi, la maggior parte delle pazienti ha ricevuto chemioterapia prima della randomizzazione, eterogeneità. E' stato invece osservato un beneficio in termini di DDFS (HR 0.78, 95% CI 0.62-0.97) con una qualità dell'evidenza elevata

Outcome di danno

Il Panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di danno: tromboembolismo qualsiasi grado, fratture qualsiasi grado, ischemia miocardica qualsiasi grado, ictus emorragico qualsiasi grado. Il Panel ha giudicato come importanti i seguenti outcome di danno: osteoporosi qualsiasi grado, secchezza vaginale qualsiasi grado, sintomi muscoloscheletrici qualsiasi grado, sintomi muscoloscheletrici quali algie ossee o articolari, ipertensione, flushes G3/4, flushes autoriportati, alterazioni del tono dell'umore, modifiche della libido qualsiasi grado.

Nelle donne in premenopausa candidate a OFS, il trattamento con inibitore dell'aromatasi, rispetto a tamoxifene determina una riduzione significativa del rischio di: tromboembolismo, flushes G3/4, flushes autoriportati, con qualità dell'evidenza elevata; ad un aumento significativo del rischio di: fratture qualsiasi grado, secchezza vaginale qualsiasi grado, sintomi muscoloscheletrici qualsiasi grado, sintomi muscoloscheletrici quali algie ossee ed articolari e modifiche della libido con una qualità dell'evidenza elevata. Non sono state osservate differenze in termini di: ipertensione qualsiasi grado, ischemia miocardica qualsiasi grado, ictus emorragico qualsiasi grado. Non riportato: disturbi del tono dell'umore.

Alla luce della rilevanza dei risultati dell'analisi combinata degli studi TEXT e SOFT a cui è stata attribuita una qualità moderata, i panelisti all'unanimità hanno giudicato il bilancio beneficio/danno favorevole per la combinazione di AI e soppressione ovarica. La mancanza del dato di sopravvivenza ha portato 8 panelisti ad esprimersi a favore di una raccomandazione condizionata a favore.

Implicazioni per le ricerche future: Il dato relativo alla sopravvivenza globale nell'analisi combinata degli studi TEXT e SOFT ed ulteriori studi prospettici potranno chiarire ulteriormente il ruolo degli AI in premenopausa.

Qualità delle prove

La qualità delle evidenze è stata giudicata MODERATA a causa della non completa trasferibilità dei risultati in quanto l'outcome OS è stata giudicata sulla totalità delle pazienti che comprendevano pazienti a basso ed alto rischio e per imprecisione di alcune stime (oltre ad includere il non effetto, gli intervalli di confidenza sono risultati essere molto ampi)

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

COI: Dr. Fabio Puglisi astenuto dalla votazione della raccomandazione

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Aprile 2016 – aggiornato luglio 2021

Bibliografia

1. Regan MM, Pagani O, Fleming GF, et al. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials. *Breast*. 2013;22(6):1094-1100.
2. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(2):107-18.
3. Bernhard J, Luo W, Ribic K, et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):848-58.
4. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol*. 2015;26(2):313-20.

Gestione clinica della terapia ormonale adiuvante in donne in premenopausa.

Nelle donne in premenopausa, la soppressione ovarica può essere ottenuta chirurgicamente con intervento di ovariectomia bilaterale, tramite irradiazione delle ovaie o, più comunemente, attraverso somministrazione intramuscolo ogni 28 giorni dei farmaci analoghi dell'ormone LHRH (leuprorelina, triptorelina)^{18,20}. La soppressione ovarica farmacologica è stata la metodica più frequentemente adottata negli studi clinici ed è quella attualmente più utilizzata in pratica clinica.

Tuttavia, è stato stimato che circa il 20% delle pazienti in terapia con LHRH-analogo + inibitore dell'aromatasi non raggiunge una adeguata soppressione soppressione³³. Potenziali fattori di rischio per una soppressione ovarica incompleta sono: età <35 anni, BMI sovranorma, e assenza di un precedente trattamento chemioterapico. Pertanto, nelle pazienti in terapia con LHRH-analogo ed inibitore dell'aromatasi, è consigliabile effettuare un monitoraggio periodico dei dosaggi ormonali (FSH ed

estradiolo). In caso di valori suggestivi di ripresa dell'attività ovarica, vengono in pratica clinica prese in considerazione lo shift a tamoxifene o in alternativa l'ovariectomia chirurgica bilaterale.

Un'altra problematica della gestione clinica della terapia ormonale adiuvante nelle pazienti giovani riguarda le potenziali interazioni farmacologiche. Il tamoxifene è un substrato dei citocromi CYP3A4 e CYP2D6, e la sua concentrazione plasmatica (e dei suoi metaboliti attivi) può variare significativamente se somministrato insieme a farmaci inibitori o induttori di tali enzimi. Gli antidepressivi SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors, paroxetina e fluoxetina), in quanto inibitori del CYP2D6, possono ridurre in maniera significativa la concentrazione plasmatica del metabolita attivo endoxifene, con un aumento del rischio di recidiva di carcinoma mammario nelle pazienti che fanno un uso concomitante dei due farmaci (HR=1,92; $p<0,001$)³⁴. Al momento, quindi, se c'è indicazione all'utilizzo di un SSRI in pazienti in trattamento con tamoxifene, sarebbe preferibile prescrivere farmaci con bassa attività inibitoria a carico di CYP2D6, quali escitalopram, venlafaxina e mirtazapina³⁵.

ESTENSIONE DELLA TERAPIA ENDOCRINA ADIUVANTE OLTRE I 5 ANNI NELLE PAZIENTI IN PREMENOPAUSA

Non sono attualmente disponibili studi dedicati sulla durata ottimale della terapia endocrina adiuvante nelle pazienti in premenopausa. Tuttavia, oltre la metà delle recidive da carcinoma mammario si verifica dopo i primi 5 anni dalla diagnosi, e le pazienti in premenopausa mostrano un rischio significativamente aumentato di recidive tardive rispetto alle pazienti postmenopausali³⁶.

Le analisi di sottogruppo di studi clinici randomizzati, che hanno valutato il beneficio di diverse schemi e durata della terapia endocrina adiuvante, hanno permesso di ricavare una stima sufficientemente accurata del beneficio della terapia endocrina "extended" nelle pazienti giovani.

Terapia extended con Tamoxifene per 10 anni

Dopo 5 anni di tamoxifene, la prosecuzione di tamoxifene per ulteriori 5 anni viene in pratica clinica talvolta presa in considerazione nelle donne con carcinoma mammario infiltrante operato con ER-positivi

e/o PgR-positivi, in base ai risultati degli studi ATLAS¹³ e aTToM¹⁵ valutando comunque il rapporto benefici/danni ed il rischio di ripresa nella singola paziente.

In questi studi, la prosecuzione di tamoxifene oltre il quinto anno per una durata complessiva di 10 anni ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di recidiva, di mortalità per carcinoma mammario, e di mortalità globale in tutte le pazienti, indipendentemente dallo stato menoapausale^{13,15}. La riduzione del rischio di recidiva e di morte è tempo-dipendente e diventa clinicamente rilevante dopo i 10 anni dalla diagnosi. In particolare nello studio ATLAS, la riduzione assoluta del rischio di recidiva è stata del 3.7% , e la riduzione assoluta del rischio di morte è stata del 2.8%. Per quanto riguarda la tossicità, la prosecuzione del tamoxifene determina un lieve aumento del rischio cumulativo di carcinoma dell'endometrio, con un aumento assoluto della mortalità per carcinoma endometriale che va dallo 0,2% allo 0,5%.

Terapia extended con inibitori dell'aromatasi per 5 anni dopo 5 anni di tamoxifene

Nelle donne in premenopausa alla diagnosi di carcinoma mammario infiltrante, trattate con tamoxifene per 5 anni, le quali durante il trattamento adiuvante con chemioterapia o con tamoxifene sono andate in menopausa, il trattamento con letrozolo dopo 5 anni di tamoxifene associato a un beneficio clinicamente e statisticamente significativo in sopravvivenza libera da malattia (HR 0.26, 0.13-0.55, p=0.0003) e in sopravvivenza libera da recidiva a distanza (HR 0.15, 0.03-0.79). In una analisi secondaria dello studio MA17 (vedi più avanti), le pazienti premenopausali alla diagnosi hanno dimostrato un beneficio significativamente maggiore dalla terapia extended con 5 anni di letrozolo rispetto alle pazienti postmenopausali, con test di interazione significativo (p=0.0039). Pertanto, in tali pazienti la terapia endocrina extended con 5 anni di inibitore dell'aromatasi dopo 5 anni viene in pratica clinica valutato considerando il rapporto beneficio/danno ed il rischio di ripresa della singola paziente³⁷⁻⁴².

Terapia extended dopo soppressione ovarica in aggiunta a tamoxifene o inibitore dell'aromatasi

Non esistono dati a supporto della prosecuzione della terapia endocrina oltre il quinto anno in pazienti in premenopausa trattate con 5 anni di soppressione ovarica + tamoxifene o exemestane. In queste pazienti la prosecuzione della terapia endocrina con tamoxifene o inibitore dell'aromatasi viene talvolta

considerata sulla base del rapporto rischio/beneficio e previa verifica dello stato menopausale. Nelle pazienti candidate a proseguire terapia endocrina con inibitore dell'aromatasi è importante una valutazione completa dello stato menopausale con dosaggi ripetuti di FSH ed estradiolo per accertarsi nel modo più accurato possibile dello stato di postmenopausa.

ORMONOTERAPIA ADIUVANTE IN DONNA IN POSTMENOPAUSA

Nelle donne in postmenopausa con carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivi e/o PgR-positivi candidate ad ormonoterapia adiuvante, dovrebbe essere presa in considerazione una terapia che comprenda inibitori dell'aromatasi (QUESITO 13, Raccomandazione clinica: FORTE A FAVORE)³.

Gli inibitori dell'aromatasi in postmenopausa riducono significativamente il rischio di eventi di DFS e la mortalità correlata a carcinoma mammario, sia quando vengono somministrati per 5 anni (strategia upfront), sia quando vengono somministrati per 3-2 anni dopo 2-3 anni di tamoxifene (strategia switch).

Numerosi studi randomizzati hanno confrontato l'efficacia degli inibitori dell'aromatasi vs tamoxifene con diverse modalità di somministrazione: 1) 5 anni di inibitori dell'aromatasi vs 5 anni di tamoxifene; 2) 5 anni di inibitori dell'aromatasi vs 2-3 anni di tamoxifene seguito da 2-3 anni di inibitore dell'aromatasi (strategia switch); 3) 2-3 anni di tamoxifene seguito da 2-3 anni di inibitore dell'aromatasi vs 5 anni di tamoxifene³.

Nel 2015 è stata pubblicata una metanalisi EBCTCG sui dati individuali delle 31920 pazienti postmenopausali arruolate in tali studi, volta ad analizzare i benefici relativi degli inibitori delle aromatasi e tamoxifene e le diverse schedule durante i cinque anni di terapia endocrina adiuvante³. I risultati di tale metanalisi concludono che:

- 1) Rispetto a 5 anni di tamoxifene, 5 anni di inibitori dell'aromatasi riducono significativamente il rischio di recidiva, la mortalità da carcinoma mammario e la mortalità globale, con una riduzione relativa a 7 anni rispettivamente del 20%, 15% e 11%, e con una riduzione in termini assoluti del 3.6% (del rischio di recidiva a 7 anni) e di circa il 2% (del rischio di morte per carcinoma mammario e per qualsiasi causa)³.

2) Rispetto alla strategia switch, 5 anni upfront di inibitore dell'aromatasi sono associati a un beneficio statisticamente significativo, ma clinicamente molto marginale, in sopravvivenza libera da malattia (differenza assoluta di recidive a 7 anni: 0.7%), senza alcun evidente beneficio in termini di mortalità da carcinoma mammario e sopravvivenza globale. Rispetto alle pazienti che hanno ricevuto 5 anni di inibitore dell'aromatasi, le pazienti allocate a trattamento switch hanno dimostrato una maggiore incidenza di ricadute nei primi anni di terapia con tamoxifene, mentre tale differenza tende ad annullarsi dopo lo switch all'inibitore dell'aromatasi.

3) Rispetto a 5 anni di tamoxifene, lo switch a inibitore dell'aromatasi per 2-3 anni dopo 3-2 anni iniziali di tamoxifene si associa a una riduzione significativa del rischio di recidiva e di morte da carcinoma mammario e di morte per qualsiasi causa, con un beneficio relativo a 7 anni in sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale del 18%, e un beneficio assoluto di circa il 2%.

La metanalisi dimostra inoltre una riduzione nell'incidenza di neoplasie uterine (neoplasie della cervice escluse) a favore delle pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi: l'incidenza a 10 anni è pari a 0.4% nel gruppo inibitori dell'aromatasi versus 1.2% nel gruppo di pazienti che assumeva tamoxifene (differenza assoluta 0.8%, 95% CI 0.6–1.0; $p < 0.0001$), includendo 5 versus 9 decessi ad esso correlate. Quanto all'incidenza di fratture ossee, è stato dimostrato un incremento nelle pazienti sottoposte a terapia con inibitori delle aromatasi durante gli anni 0-4 dall'inizio della terapia (RR 1.42, 95% CI 1.28–1.57; $p < 0.0001$), persistentemente alto negli anni 5-9 (RR 1.29, 1.09–1.53; $2p = 0.003$). Il rischio di frattura a 5 anni era del 8.2% nel gruppo inibitori dell'aromatasi versus 5.5% nel gruppo tamoxifene (differenza assoluta 2.7%, 95% CI 1.7–3.7).

Successivamente alla metanalisi, sono stati pubblicati i risultati dello studio italiano FATA che, in linea con quanto emerso dalla metanalisi EBCTCG, non ha mostrato alcuna differenza di efficacia tra strategia upfront e strategia switch. Inoltre, i tre differenti inibitori dell'aromatasi hanno dimostrato profili di efficacia e tollerabilità sovrapponibili⁴³.

Quesito 13: *Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario operato ER-positivo e/o PgR-positivo candidate ad ormonoterapia adiuvante una terapia che comprenda antiaromatasi di prima intenzione è raccomandabile? (Figura n. 8)*

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi non sono state riscontrate limitazioni in termini di rischio di bias, imprecisione, inconsistenza, diretta applicabilità dei risultati (indirectness) e publication bias.

Bilancio beneficio/danno: in conclusione, il trattamento con inibitori dell'aromatasi si associa, rispetto a tamoxifene, ad una significativa riduzione del rischio di eventi di DFS, della mortalità cancro-specifica e dell'incidenza di neoplasie uterine. Tuttavia, rispetto al trattamento con tamoxifene, l'uso di inibitori dell'aromatasi si associa ad un significativo aumento del rischio di fratture ossee.

Nelle donne in cui è controindicato l'uso degli antiaromatasi o che sviluppano tossicità gravi (ad esempio di tipo muscolo-scheletrico), può essere presa in considerazione una terapia con tamoxifene per 5 anni, oppure la sequenza tamoxifene per 2-3 anni seguito da antiaromatasi per 3-2 anni.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
ALTA	Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario operato ER-positivo e/o PgR-positivo candidate ad ormonoterapia adiuvante una terapia che comprenda antiaromatasi dovrebbe essere considerata in prima intenzione ³	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

STRATEGIA EXTENDED CON INIBITORE DELL'AROMATASI

La prosecuzione della terapia ormonale con inibitore dell'aromatasi ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di recidiva⁴⁴. Tuttavia lo schema terapeutico (upfront vs switch), la durata (7, 8 o 10 anni), e le indicazioni cliniche della terapia ormonale extended con inibitore dell'aromatasi sono ancora oggi oggetto di studio.

Nel 2018 il gruppo EBCTCG ha presentato i risultati di una metanalisi che ha incluso 11 studi clinici per un totale di 22192 donne, al fine di valutare l'efficacia dell'estensione per 3-5 anni della terapia con inibitore dell'aromatasi dopo 5 anni di terapia endocrina adiuvante⁴⁴. Nelle pazienti che proseguono una terapia ormonale extended con 3-5 anni di inibitore dell'aromatasi è stata dimostrata una riduzione

significativa del rischio relativo di recidiva sia in pazienti pretrattate con 5 anni di tamoxifene (RR 0.67, CI 0.57-0.79, $p= 0.00001$) sia in pazienti che avevano già eseguito una terapia contenente inibitore dell'aromatasi nei primi 5 anni (RR 0.81, CI 0.73-0.90 $P 0.00010$). Il beneficio assoluto della terapia extended con inibitore dell'aromatasi è risultato proporzionale al grado di coinvolgimento dei linfonodi ascellari. Si deve considerare tuttavia che la metanalisi non comprende i risultati di alcuni studi clinici pubblicati successivamente (ad es. studi AREAS e GIM4, vedi più avanti), e che i risultati della metanalisi non sono mai stati pubblicati in esteso.

Inoltre, la metanalisi non risponde all'importante quesito su quale sia la durata ottimale della terapia extended con inibitori dell'aromatasi.

A tal proposito, numerosi studi randomizzati hanno valutato diversi schemi e durata di endocrinoterapia extended con inibitore dell'aromatasi. Nello specifico, tali studi hanno valutato:

- 1) Studio MA17 e B-33: l'efficacia di 5 anni di inibitore dell'aromatasi in pazienti pretrattate con 5 anni di tamoxifene⁴⁶⁻⁴⁹.
- 2) Studi DATA e GIM4: l'efficacia di 2-3 anni vs 5 o 6 anni di inibitore in pazienti pretrattate con 2-3 anni di tamoxifene. Durata complessiva dell'ormonoterapia adiuvante: 7-8 anni vs 5 anni^{48,50}.
- 3) ¹⁵⁻¹⁹.
- 4) Studi NASBP B-42, eAREAS: l'efficacia di ulteriori 5 anni di inibitore dell'aromatasi in pazienti già pretrattate con 5 anni di inibitore dell'aromatasi upfront (o con strategia switch (2-3 anni TAM >3-2 anni inibitore). Durata complessiva dell'ormonoterapia adiuvante: 10 anni vs 5^{51,52,53}.
- 5) Studi IDEAL e ABCSG16: l'efficacia di ulteriori 2-3 anni vs ulteriori 5 anni di inibitore in pazienti pretrattate con tamoxifene per 5 anni, oppure con inibitore dell'aromatasi per 5 anni, oppure con strategia switch. Durata complessiva dell'ormonoterapia adiuvante: 7-8 anni vs 10^{49,54}.
- 6) Studio MA17.R: l'efficacia della prosecuzione dell'ormonoterapia adiuvante oltre il decimo anno.

Efficacia di 5 anni di inibitore dell'aromatasi dopo 5 anni di Tamoxifene.

Lo studio MA17 ha randomizzato 5187 pazienti postmenopausali e pretrattate con 5 anni di tamoxifene adiuvante, a ricevere ulteriori 5 anni di terapia endocrina con inibitore dell'aromatasi (letrozolo) o placebo³⁷⁻⁴⁰. A 2.5 anni di follow-up, la terapia endocrina estesa con 5 anni di letrozolo ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di recidiva e il rischio di recidiva a distanza, con un beneficio assoluto rispettivamente del 4.6% e del 2.9%, e un beneficio relativo rispettivamente del 42% e del 40%³⁷. Il beneficio è stato osservato indipendentemente dallo stato linfonodale e da un eventuale precedente trattamento chemioterapico. Una differenza in sopravvivenza globale è stata osservata solo nel sottogruppo con linfonodi ascellari positivi.^{39,40}

Analogamente allo studio MA 17, lo studio B-33 ha randomizzato 1598 pazienti pretrattate con 5 anni di tamoxifene a ricevere 5 anni di exemestane vs placebo⁴¹. In seguito alla pubblicazione dei risultati dello studio MA 17, il trial è stato interrotto prematuramente, e alle pazienti nel braccio placebo è stata offerta una terapia con inibitore dell'aromatasi. Nonostante ciò, ad un follow-up mediano di 2.5 anni il braccio di trattamento con exemestane è risultato significativamente associato a un rischio ridotto di recidiva.

Efficacia di 7-8 anni totali di ormonoterapia (2-3 anni di tamoxifene + 5 anni di inibitore dell'aromatasi) vs 5 anni di totali di ormonoterapia (2-3 anni di tamoxifene + 3-2 anni di inibitore dell'aromatasi).

Gli studi DATA⁴⁸ e GIM4⁵⁰ hanno valutato, in pazienti pretrattate con 2-3 anni di tamoxifene, il beneficio clinico di 5-6 anni ulteriori di inibitore dell'aromatasi (per una durata totale di 7-8 anni di ormonoterapia) rispetto allo shift a soli 2-3 anni di inibitore fino al completamento dei 5 anni di ormonoterapia.

Lo studio DATA, che ha randomizzato 1912 pazienti ad effettuare 3 anni vs 6 anni di anastrozolo dopo 2-3 anni di tamoxifene, non ha dimostrato una differenza significativa tra i due bracci, sebbene sia stato osservato un trend a favore dei 6 anni di inibitore in termini di DFS (DFS a 5 anni con anastrozolo per 6 anni 83.1% vs 79.4%, 0.79 [95% CI 0.62-1.02]; p=0.066)⁴⁰. L'analisi per sottogruppi post-hoc ha mostrato un beneficio significativo dalla terapia estesa nelle pazienti a più alto rischio di recidiva (pT≥2, N+).

Diversamente dallo studio DATA, lo studio GIM4, che ha randomizzato 2056 pazienti postmenopausali e pretrattate con 2-3 anni di tamoxifene adiuvante a ricevere 3-2 anni di o 5 anni totali di letrozolo, ha

dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in DFS con l'estensione a 5 anni di inibitore dell'aromatasi. Sono tuttavia ancora attesi i dati pubblicati in estenso⁴⁸.

Efficacia di 10 anni totali di ormonoterapia (2-3 anni di tamoxifene + 8-7 anni di inibitore dell'aromatasi, o 10 anni di inibitore dell'aromatasi) vs 5 anni totali di ormonoterapia (2-3 anni di tamoxifene + 3-2 anni di inibitore dell'aromatasi, o 5 anni di inibitore dell'aromatasi).

Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario operato ER-positivo e/o PgR-positivo candidate ad ormonoterapia adiuvante comprendente un inibitore dell'aromatasi nei primi cinque anni, l'ulteriore estensione della terapia con inibitori delle aromatasi è ancora oggi oggetto di dibattito.

Lo studio AREAS ha randomizzato 1697 pazienti, pretrattate con 5 anni di anastrozolo adiuvante o con 2-3 anni di tamoxifene seguito da 3-2 anni di anastrozolo, a ricevere o meno ulteriori 5 anni di anastrozolo⁵³. Ad un follow-up mediano di 5 anni, la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza libera da recidiva a distanza sono risultate significativamente migliori nel gruppo di pazienti randomizzate a ricevere anastrozolo in extended, mentre nessun beneficio è emerso in sopravvivenza globale. Tuttavia, i risultati di tale studio non sono mai stati pubblicati in esteso, ma solo in forma di abstract.

Lo studio NSABP-B42 ha un disegno analogo allo studio AREAS, e ha valutato l'efficacia di 5 anni di letrozolo in pazienti in post menoapusa, pretrattate con 5 anni di terapia ormonale adiuvante contenente un inibitore dell'aromatasi (somministrato upfront o per 3-2 anni dopo 2-3 anni di tamoxifene)⁵². All'analisi prepianificata, effettuata ad un follow-up mediano di 7 anni, lo studio non ha dimostrato un incremento significativo della DFS rispetto al placebo (HR 0.85, 95% CI 0.73–0.999; p=0.048), con una DFS stimata a 7 annidel 81,3% nel gruppo placebo e del 84.7% nel gruppo letrozolo extended. Recentemente, sono stati presentati i dati aggiornati (ed esploratori) ad un follow-up mediano di 9 anni, che hanno mostrato un vantaggio significativo in DFS, rispettivamente del 76.1% nel braccio letrozolo extended e del 72.1% nel braccio placebo⁵⁵.

Efficacia di 7-8 anni totali di ormonoterapia (2-3 anni di tamoxifene + 4-6 anni di inibitore dell'aromatasi, o 7-8 anni di inibitore dell'aromatasi) vs 10 anni totali di ormonoterapia (2-3 anni di tamoxifene + 8-7 anni di inibitore dell'aromatasi, o 10 anni di inibitore dell'aromatasi).

Gli studi IDEAL⁴⁹ lo studio ABCSG16⁵⁴ prevedevano la randomizzazione a 2-2.5 anni di letrozolo vs 5 anni di letrozolo in pazienti postmenopausali precedentemente trattate con 5 anni di terapia endocrina adiuvante, che poteva consistere in: 1) 5 anni di tamoxifene, 2) 5 anni di inibitore dell'aromatasi, 3) strategia switch con 2-3 anni di tamoxifene seguito da 3-2 anni di inibitore dell'aromatasi.

I due studi si differenziano prevalentemente per la numerosità della popolazione di studio (1824 pazienti nell'IDEAL e 3484 nel ABCSG16), per il follow-up mediano (6.6 anni nell'IDEAL, 8 nel ABCSG16), e per la % di pazienti in studio già pretrattate con inibitore dell'aromatasi upfront o per 3-2 anni (79% delle pazienti nell'IDEAL, 50% delle pazienti nel ABCSG16). Nessuno dei due studi ha comunque mostrato un vantaggio significativo in DFS tra i due bracci

Alla luce di tali dati, nelle donne in postmenopausa con carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivi e/o PgR-positivi che hanno completato 5 anni di tamoxifene adiuvante, l'utilizzo di antiaromatasi per ulteriori 5 anni viene comunemente preso in considerazione in pratica clinica^{37-39,41,42}.

Prosecuzione dell'ormonoterapia oltre i 10 anni.

Lo studio MA.17 R ha randomizzato 1918 pazienti in post menopausa operate per carcinoma mammario, e che avevano ricevuto terapia adiuvante con inibitori delle aromatasi per 5 anni, a ricevere letrozolo per ulteriori 5 anni versus placebo⁵¹. Importante: il 70% delle pazienti in entrambi i bracci dello studio aveva già ricevuto 10 anni totali di terapia ormonale adiuvante, comprensivi di Tamoxifene per 5 anni seguito da un inibitore dell'aromatasi per ulteriori 5 anni (durata totale dell'ormonoterapia nel braccio sperimentale: 15 anni; nel braccio di controllo: 10 anni). Ad un follow up mediano di 6 anni, la terapia extended con 10 anni letrozolo (e 15 anni totali di endocrinoterapia) ha determinato un vantaggio significativo in DFS, con un beneficio assoluto del 4%, e un beneficio relativo del 34%. Nessuna differenza osservata in OS. Al fine di valutare il reale beneficio clinico di estendere a 15 anni la terapia ormonale, con 10 anni complessivi di inibitori dell'aromatasi, è necessario sottolineare che lo studio MA 17 R ha utilizzato una definizione NON standard di DFS, escludendo dagli eventi i decessi non correlati a carcinoma mammario e

l'insorgenza di seconde neoplasie primitive, non considerando di fatto due importanti rischi competitivi di morte per le pazienti postmenopausali con tumore mammario ormonoresponsivo (cioè la morte per altre cause e la morte per seconde neoplasie)⁵⁶.

In conclusione, sulla base degli studi clinici attualmente pubblicati, è possibile concludere che nelle donne in postmenopausa che abbiano completato 5 anni di ormonoterapia, la prosecuzione dell'ormonoterapia oltre il quinto anno con un inibitore dell'aromatasi, fino al completamento di almeno 7-8 anni di totali di ormonoterapia, è associata a una riduzione significativa del rischio di recidiva. Il beneficio è stato osservato in pazienti pretrattate con 5 anni di solo tamoxifene, con strategia switch, e con 5 anni di inibitore dell'aromatasi, ed è stato osservato con la prosecuzione dell'ormonoterapia sia a 7-8 anni che a 10 anni. La scelta di proseguire la terapia ormonale oltre il quinto anno con un inibitore dell'aromatasi deve comunque basarsi sulla valutazione dei rischi, delle tossicità e del potenziale beneficio nella singola paziente.

Infine, lo studio SOLE rappresenta l'unico trial clinico ad aver confrontato la somministrazione continua vs somministrazione intermittente dell'ormonoterapia adiuvante. Lo studio ha randomizzato pazienti in post menoapusa, con linfonodi positivi alla diagnosi e libere da malattia dopo 5 anni di terapia ormonale adiuvante, a trattamento con letrozolo per ulteriori 5 anni secondo schedula intermittente (9 mesi on e 3 mesi off per 4 anni, poi 12 mesi on l'ultimo anno) versus 5 anni di trattamento in continuo⁵⁷. Lo studio, che è stato disegnato come uno studio di superiorità, non ha dimostrato alcuna differenza di beneficio termini di DSF (primary end point) tra i due bracci di trattamento, mentre è stato osservato un piccolo ma significativo miglioramento in qualità di vita a favore della schedula intermittente, con riduzione dell'atrofia vaginale, dei disturbi vasomotori, dei disturbi del sonno e dell'umore. Nessuna differenza statisticamente significativa è invece emersa per ipertensione, artralgie, osteoporosi ed eventi scheletrici. Alla luce dei dati attuali, la schedula intermittente non è da considerarsi lo standard. Tuttavia, i dati di tale studio sono importanti nell'evidenziare il beneficio nel proseguire la terapia ormonale adiuvante anche in caso di interruzioni prolungate (1-3 mesi).

Quesito 14: *Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivi e/o PgR-positivi che hanno completato 5 anni di terapia ormonale adiuvante comprendente inibitori delle aromatasi, è raccomandato proseguire la terapia con inibitori delle aromatasi secondo strategia extended?*

In sintesi, tre studi (AERAS, GIM-4, ABCSG-16) non sono stati pubblicati in esteso e pertanto non sono stati considerati nella votazione del presente quesito^{54,53,50}. Nei rimanenti 4 studi (IDEAL, DATA, NSABP-B42, SOLE)^{48,49,52,57} la DFS non ha raggiunto la significatività statistica, ma si è evidenziato un trend positivo a favore della terapia proseguita dopo 5 anni. Per quanto riguarda lo studio NSABP-B42, sono stati presi in considerazione per il presente quesito SOLO i risultati dell'analisi principale pubblicata in esteso, e non i dati di aggiornati al follow-up di 9 anni (disponibili solo in forma di abstract).

Limiti: nella valutazione degli studi inclusi sono state riscontrate limitazioni prevalentemente in termini di rischio di selection bias. Inoltre, gli studi inclusi presentano tempi di follow up non sufficientemente prolungati per poter determinare l'effetto della strategia extended con inibitori dell'aromatasi sulla mortalità cancro-specifica.

Bilancio beneficio/danno: cinque tra gli studi presi in considerazione hanno mostrato un trend positivo nei confronti dell'aumento delle fratture osteoporotiche nel gruppo di pazienti in terapia con AI in esteso, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica⁴⁰⁻⁴⁴. Nello studio MA.17R²¹ si evidenziavano maggiori effetti collaterali relativi alla salute dell'osso nelle pazienti del gruppo letrozolo ed un miglioramento dello stato di densità minerale ossea al termine della terapia endocrina nel gruppo placebo rispetto al gruppo letrozolo, statisticamente significativo ($P < 0.001$). La metanalisi discussa dal gruppo di Oxford⁴⁸ ha mostrato un rischio di fratture ossee aumentato del 25% nelle pazienti che proseguivano il trattamento con inibitori delle aromatasi oltre il quinto anno. Inoltre, nello studio NSABP B-42 è stato descritto un incremento del rischio di trombosi arteriosa dopo 2.5 anni di trattamento, nel gruppo con AI rispetto al placebo. (1.85, 1.18–2.88, $p = 0.0069$).

In considerazione di quanto discusso ed in accordo con le più recenti linee guida ASCO⁴⁹:

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
ALTA	Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario operato ER-positivo e/o PgR-positivo e con linfonodi positivi alla diagnosi, che hanno completato una terapia endocrina adiuvante comprendente AI nei primi cinque anni, l'estensione	Condizionata a favore

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
	ulteriore della terapia con inibitori delle aromatasi può essere presa in considerazione in funzione del rischio residuo di ripresa di malattia ^{48,49,55,57} .	
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.2.3 Chemioterapia adiuvante

CONSIDERAZIONI GENERALI: TIMING E DURATA

Prima di descrivere i vari schemi di chemioterapia adiuvante, è importante sottolineare due aspetti generali:

1- l'intervallo ottimale tra l'intervento chirurgico e l'avvio della chemioterapia adiuvante non è attualmente definito con certezza^{58,59}. Una recente analisi condotta su 24843 pazienti mostra che l'intervallo tra chirurgia ed avvio della chemioterapia influenza l'outcome clinico, con un significativo effetto detrimentalmente per un intervallo superiore a 90 giorni, specialmente per pazienti con tumore triplo negativo⁶⁰. Tuttavia, i dati di letteratura in merito non sono omogenei, pertanto, risulta difficile identificare in modo univoco l'intervallo massimo di tempo tra l'intervento chirurgico e l'inizio della chemioterapia adiuvante. Due metanalisi hanno dimostrato come ogni incremento di 4 settimane nell'intervallo tra chirurgia e inizio della chemioterapia adiuvante si associ ad un outcome peggiore. Almeno altri due studi, inoltre, hanno suggerito come ottimali intervalli più brevi, rispettivamente di 61 e 30 giorni, in particolare in caso di tumori aggressivi (triplo negativi o HER2+)⁶¹⁻⁶⁴. Resta quindi valida la raccomandazione ad avviare il trattamento chemioterapico adiuvante non appena la paziente abbia completato il decorso operatorio, mantenendo come obiettivo l'inizio del trattamento entro le 4-8 settimane dall'intervento e comunque non oltre i 90 giorni.

2- la durata ottimale della chemioterapia adiuvante è da 4 a 8 cicli.

SCHEMI DI CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato candidate a trattamento chemioterapico adiuvante, dovrebbe essere presa in considerazione una polichemioterapia, in quanto i dati derivanti dalle metanalisi e dagli studi clinici evidenziano che la polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia in termini di DFS e OS^{1,65}.

Nella Tabella 12 sono riportati i principali regimi chemioterapici adiuvanti.

Tabella 12. Terapia sistemica adiuvante. principali regimi chemioterapici e schemi con trastuzumab

Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
Schemi CMF Like				
CMF classico	Ciclofosfamide	100 mg/die per os giorni 1→14 -ogni 28 giorni	6	
	Metotrexate	40 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
	5-Fluorouracile	600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
CMF endovena	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni	6	
	Metotrexate	40 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
	5-Fluorouracile	600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
Schemi con antracicline e senza taxani				
AC	Adriamicina oppure Epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60 mg/mq giorno 1- ogni 21 giorni	4	
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorni 1- ogni 21 giorni		
A/E → CMF	Adriamicina oppure Epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	75 mg/mq giorno 1- ogni 21 giorni	4	
	Epirubicina	90 mg/mq giorno 1- ogni 21 giorni		
	CMF	Come CMF classico o endovena		
CAF	Ciclofosfamide	100 mg/die per os, giorni 1→14-ogni 28 giorni	6	
	Adriamicina	30 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
	5-fluorouracile	500 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		

Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
CEF Canadese	Ciclofosfamide	75 mg/die per os giorni 1 → 14- ogni 28 giorni	6	
	Epirubicina	60 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
	5-fluorouracile	600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
FAC	5-fluorouracile	500-600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	6	
	Adriamicina	50-60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Ciclofosfamide	500-600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
FEC	5-fluorouracile	500-600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	6	
	Epirubicina	75-100 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Ciclofosfamide	500-600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
<u>Schemi con Taxani con o senza antracicline</u>				
AC/EC → paclitaxel settimanale	Adriamicina oppure Epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	
	Epirubicina	90 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Paclitaxel	80 mg/mq/settimana ev	12 settimane	
FEC → paclitaxel settimanale	5-fluorouracile	600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	
	Epirubicina	90 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Paclitaxel	100 mg/mq/settimana ev	8	
AC → docetaxel	Adriamicina	60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Docetaxel	100 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	
FEC 100 → docetaxel	5-fluorouracile	500 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	3	
	Epirubicina	100 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Ciclofosfamide	500 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Docetaxel	100 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	3	

Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
TAC	Docetaxel	75 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	6	Con il supporto del G-CSF come profilassi primaria (per rischio di neutropenia febbrile >20 %)
	Adriamicina	50 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Ciclofosfamide	500 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
TC	Docetaxel	75 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
AC/EC → paclitaxel dose dense	Adriamicina oppure Epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60 mg/mq ev, giorno 1-ogni 15 giorni	4	G-CSF dal giorno + 3 al giorno +10 oppure G-CSF peghilato a 24 ore dalla chemioterapia
	Epirubicina	90 mg/mq ev, giorno 1- ogni 15 giorni		
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorni 1- ogni 15 giorni		
	Paclitaxel	175 mg/mq ev, giorno 1- ogni 15 giorni	4	

Schemi di polichemioterapia

Nota introduttiva: Uno strumento di sintesi di tutta l'evidenza scientifica disponibile in merito alla chemioterapia adiuvante nel carcinoma mammario è rappresentato dalle metanalisi periodiche dei dati raccolti dagli studi randomizzati, metanalisi condotte dall'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Laddove non altrimenti specificato, si farà riferimento in questa sezione alle metanalisi EBCTCG^{1,65}.

È possibile classificare i regimi polichemioterapici disponibili per il carcinoma mammario in regimi di prima, seconda e terza generazione.

1- Regimi di 1a generazione: sono basati sulla combinazione di ciclofosfamide, methotrexate, fluorouracile (CMF) che, se somministrati x 6-12 cicli, riducono mediamente il rischio di recidiva a 10 anni del 30% (RR=0,70; 95%:0,63-0,77) e di mortalità globale del 16% (RR=0,84;95%:0,76-0,93). Sono oggi poco utilizzati. Ad esempio, lo schema CMF può essere utilizzato in pazienti con controindicazioni ad uso di antracicline (considerare in tali pazienti come alternativa lo schema con

Docetaxel e Ciclofosfamide x4) oppure in pazienti che rifiutano in modo assoluto un'alopecia completa.

Le pazienti anziane hanno una scarsa tollerabilità a CMF, come riportato nel capitolo 10.4.

In fase adiuvante si consiglia la somministrazione effettuata nei giorni 1 e 8, ogni 28 giorni rispetto alla somministrazione ogni 21 giorni, in quanto non esiste alcun studio che abbia confrontato queste due diverse schedule in ambito adiuvante (nel setting metastatico la schedula 1 e 8, ogni 28 giorni, è risultata superiore alla schedula ogni 21)⁶⁶.

2- Regimi di 2a generazione: sono regimi contenenti antracicline. Questi regimi sono mediamente più efficaci dei regimi CMF-like. Tuttavia, è chiaro che non tutti i regimi contenenti antracicline sono ugualmente efficaci. Ed è possibile distinguere tra:

-regimi a bassa efficacia (AC/EC x 4 cicli). Questi regimi sono sostanzialmente equivalenti al CMF in termini di efficacia terapeutica ma hanno diverso profilo di tossicità inducendo minor tossicità gonadica ma maggior alopecia e cardiotossicità;

-regimi ad alta efficacia: FEC/CEF; FAC/CAF somministrati di solito per 6 cicli.

Questi regimi sono più efficaci del CMF, producendo una ulteriore riduzione del rischio di recidiva (RR=0,89) dell'11% e di mortalità (RR=0,84) del 16%¹.

Tuttavia, tali schemi sono gravati da una maggior tossicità acuta e tardiva (rara ma comprendente lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia e di leucemia mieloide acuta)⁶⁷.

La frequenza di questi effetti tossici comunque, per quanto probabilmente sottostimata, non incide in modo rilevante sulla riduzione della mortalità globale dimostrata con l'utilizzo di trattamenti contenenti antracicline rispetto a CMF nella metanalisi del 2012¹.

3- Regimi di 3a generazione: comprendono regimi contenenti antracicline e taxani somministrati in sequenza (AC/EC/FEC x 3-4 cicli seguiti da taxano) oppure in combinazione (TAC/TEC). I principali studi randomizzati che hanno confrontato regimi con taxani verso regimi senza taxani nella terapia

adiuvante delle pazienti con malattia ad alto rischio di ricaduta (linfonodi ascellari positivi o negativi) sono stati inclusi nell'ultima metanalisi dell'EBCTCG¹

Questi regimi di terza generazione sono mediamente superiori a quelli di seconda generazione e producono una ulteriore riduzione del rischio di recidiva (RR=0,87) del 13% e di morte (RR=0,89) del 11%.

I regimi sequenziali sono associati ad un profilo di tossicità migliore rispetto ai regimi in combinazione. Inoltre, i regimi sequenziali permettono di ridurre la dose totale di antracicline (e di ridurre quindi l'incidenza di cardiotoxicità). Questi regimi costituiscono gli schemi terapeutici più utilizzati nelle donne a rischio moderato-alto.

Considerazioni relative agli schemi chemioterapici contenenti taxani

Il paragone tra l'utilizzo dei taxani in concomitanza o in sequenza con le antracicline, tra diverse schedule di somministrazione e tra i due taxani è stato effettuato nell'ambito dei cosiddetti studi di II generazione.

-Utilizzo sequenziale o concomitante di antracicline e taxani

I risultati dello studio BIG 2-98⁶⁸ indicano che l'associazione sequenziale di antracicline e taxani ma non quella concomitante sia superiore ad una chemioterapia con antracicline senza taxani. A questi risultati si sono aggiunti recentemente quelli dello studio BCIRG 005 che ha paragonato lo schema concomitante TAC (Docetaxel, adriamicina e ciclofosfamide ogni 21 giorni, per 6 cicli) verso la sequenza AC→T (Adriamicina e Ciclofosfamide ogni 21 giorni, per 4 cicli seguiti da Docetaxel ogni 21 giorni per 4 cicli)⁶⁹. A differenza dello studio BIG2-98, non sono state registrate differenze significative in outcome clinico. Lo schema TAC è risultato maggiormente associato a neutropenia febbrile e piastrinopenia, mentre lo schema AC→T ha comportato una maggiore probabilità di neuropatia sensoriale, alterazioni ungueali, mialgia e ritenzione di fluidi. **Globalmente questi risultati supportano la preferenza per i regimi in cui il taxano è somministrato in maniera sequenziale rispetto alle antracicline.**

-Schemi sequenziali: schedula settimanale verso trisettimanale e confronto tra paclitaxel e docetaxel

Per quanto riguarda la scelta del migliore taxano e della migliore schedula, lo studio americano North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199 ha confrontato dopo quattro cicli di AC, il docetaxel con paclitaxel entrambi somministrati settimanalmente o ogni 3 settimane⁷⁰.

La prima analisi pubblicata per esteso, ad un follow-up di 63,8 mesi, non evidenziava differenze statisticamente significative tra i due taxani né tra le due schedule (settimanale o trisettimanale). Considerando però il paclitaxel trisettimanale come il trattamento standard e confrontandolo con gli altri bracci, si è evidenziato un vantaggio in DFS con il paclitaxel settimanale e con il docetaxel ogni 3 settimane ed un vantaggio in OS con il paclitaxel settimanale (HR=1,32; p=0,01). Per quanto riguarda la tossicità, una incidenza più elevata di neutropenia febbrile, di neutropenia ed infezioni è stata osservata con il docetaxel, mentre la neurotossicità è stata più frequente con il paclitaxel settimanale. Un aggiornamento dello studio R1199 ad oltre di 12 anni di follow-up mediano è stato recentemente pubblicato⁷¹. Mentre in generale anche questa analisi mostra una superiorità del paclitaxel settimanale o del docetaxel trisettimanale nei confronti del paclitaxel ogni 3 settimane in termini di DFS (statisticamente significativa) e solomarginale di OS, un'analisi per sottogruppi evidenzia un particolare vantaggio del paclitaxel settimanale sia in termini di DFS che di OS nelle pazienti con tumore a fenotipo triplo-negativo.

È preferibile quindi somministrare paclitaxel secondo la schedula settimanale (80 mg/mq/ev/settimana per 12 settimane oppure 100 mg/mq/ev/settimana per 8 settimane) oppure docetaxel secondo la schedula trisettimanale (100 mg/mq/ev/ogni 21 giorni, per 3-4 cicli). In caso di tumore triplo negativo, la schedula con paclitaxel potrebbe essere la scelta preferenziale.

-Schemi contenenti Taxani senza Antracicline

Allo scopo di ridurre al minimo il rischio di cardiotoxicità sono stati sviluppati regimi contenenti taxani, senza antracicline. Lo studio dell'US Oncology⁷² è l'unico che in fase adiuvante ha confrontato un regime contenente antracicline (AC: adriamicina 60 mg/mq, ciclofosfamide 600 mg/mq ogni 21 giorni, per 4 cicli) con un regime contenente taxani ma senza antracicline (TCiclo: ciclofosfamide 600 mg/mq, docetaxel 75 mg/mq ogni 21 giorni per 4 cicli), evidenziando un beneficio in DFS e, ad un follow up di 5 anni, anche

in OS per lo schema contenente Docetaxel. Lo schema TCiclo può essere preso in considerazione nelle pazienti con controindicazioni non candidabili a terapia con antracicline e in alternativa allo schema CMF. Una recente analisi combinata di 3 studi di chemioterapia adiuvante (USOR 06-090, NSABP B-46/USOR 07132 e NSABP B-49) che hanno confrontato TCiclo x 6 vs schemi di combinazione contenenti AC e taxano (TAC x 6 in due studi, vari schemi di combinazione nello studio NSABP B-49) per un totale di 4242 pazienti, ha dimostrato, ad un follow up mediano di 3.3 anni, che TCiclo x 6 è inferiore agli schemi contenenti antracicline e taxani. Tuttavia, la differenza in termini assoluti è limitata e le analisi esplorative suggeriscono che i maggiori benefici dell'inclusione delle antracicline siano per i pazienti a recettori ormonali negativi e i pazienti a recettori ormonali positivi con linfonodi positivi⁷³.

-Chemioterapia adiuvante dose-dense

Il ruolo della chemioterapia adiuvante dose-dense nel carcinoma mammario operato HER2-negativo è stato affrontato nell'ambito del quesito GRADE n15.

GRADE Quesito 15: Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2-negativo e linfonodi positivi, candidate a chemioterapia, gli schemi a base di antraciline e taxani dose-dense sono raccomandabili rispetto alla modalità di trattamento convenzionale?

RACCOMANDAZIONE: Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2-negativo e linfonodi positivi, candidate a chemioterapia, gli schemi a base di antraciline e taxani dose-dense dovrebbero essere presi in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Per rispondere al quesito sono stati selezionati gli studi randomizzati che confrontano schemi di chemioterapia contenenti antraciline e taxani somministrati con schedula dose dense verso schedula tradizionale. Sulla base di tale criterio sono stati identificati 7 studi randomizzati pubblicati tra il 2003 e il 2015, condotti su pazienti con diagnosi di carcinoma mammario operato linfonodi positivi; solo 1 studio includeva anche pazienti ad alto rischio linfonodi negativi (circa 11.000 pazienti totali)

Nello studio di Swain et al. (1) 4.894 donne con carcinoma mammario operato linfonodi positivi sono state randomizzate a ricevere:

- Chemioterapia con schedula tradizionale con TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamide) per 6 cicli;
- Chemioterapia dose dense (doxorubicina e ciclofosfamide dose dense (q14) + pegfilgrastim seguiti da 4 cicli di paclitaxel (175 mg/mq) dose-dense (q14) + pegfilgrastim;
- Chemioterapia dose dense (doxorubicina e ciclofosfamide dose dense (q14) + pegfilgrastim seguiti da 4 cicli di paclitaxel (175 mg/mq) in combinazione con gemcitabina (2000 mg/mq) dose dense (q14) + pegfilgrastim.

Limitando il confronto ai due bracci non contenenti gemcitabina, ad un follow up mediano di 64 mesi, non sono state osservate differenze significative in termini di riduzione del rischio di morte (HR 0,86, 95% CI 0,7 to 1,07) o di ricaduta (HR 0,93, 95% CI 0,8 to 1,09).

Nello studio di Citron et al (2) 2.005 pazienti con carcinoma mammario operato sono state randomizzate a ricevere uno dei seguenti regimi:

- Chemioterapia con schedula tradizionale: doxorubicina (A) x 4 cicli -->paclitaxel (T) x 4 --> ciclofosfamide (C) x 4 ogni 3 settimane;
- Chemioterapia dose dense con doxorubicina x 4 cicli --> paclitaxel x 4 --> ciclofosfamide x 4 ogni 2 settimane con filgrastim;
- Chemioterapia con schedula tradizionale: AC x 4 --> T x 4 ogni 3 settimane;
- Chemioterapia dose-dense con AC x 4 --> T x 4 ogni 2 settimane con supporto di filgrastim.

Limitando l'analisi agli ultimi due bracci, la schedula dose dense ha determinato, ad un follow up mediano di 36 mesi, una riduzione relativa del rischio di ricaduta del 50% (HR 0.50, 95% CI 0.3 to 0.83) senza differenze in termini di riduzione di rischio di morte (HR 0.81, 95% CI 0.66 to 1).

Nello studio di Moebus et al (3) 1.284 pazienti con carcinoma mammario operato con ≥ 4 linfonodi ascellari positivi sono state randomizzate a ricevere:

- Una sequenza di epirubicina, paclitaxel, e ciclofosfamide ciascuno per 3 cicli ogni 2 settimane con supporto di filgrastim;
- La combinazione di epirubicina/ciclofosfamide per 4 cicli seguita da paclitaxel per 4 cicli ogni 3 settimane.

Ad un follow up mediano di 62 mesi, la schedula dose dense ha determinato una riduzione relativa del rischio di morte del 24 % (HR 0,76, 95% CI 0,59 to 0,97) e ad una riduzione relativa del rischio di ricaduta del 28% (HR 0,72, 95% CI 0,59 to 0,87), entrambe statisticamente significative.

Nello studio di Burnell et al (4) 2.104 pazienti con diagnosi di carcinoma mammario operato con età ≤ 60 anni e linfonodi ascellari positivi o negative ma ad alto rischio sono state randomizzate a ricevere:

- CEF ogni 28 giorni per 6 cicli;
- -EC ogni 14 giorni per 5 cicli seguito da paclitaxel ogni 21 giorni per 4 cicli;

- -AC ogni 21 giorni per 4 seguiti da paclitaxel ogni 21 per 4 cicli.

Analizzando i bracci sequenziali ad un follow up mediano di 30,4 mesi la schedula dose dense ha determinato una riduzione relativa del rischio di ricaduta del 41% (HR 0.59, 95% CI 0,44 to 0,8); il dato in sopravvivenza non è stato riportato per scarsa maturità dei dati.

Nello studio fattoriale 2x2, di Del Mastro et al. (5), 2.091 pazienti con carcinoma mammario operato linfonodi positivi sono state randomizzate a ricevere:

- Chemioterapia con schedula tradizionale: FEC x 4 cicli seguito da paclitaxel x 4 cicli;
- Chemioterapia con schedula tradizionale: EC x 4 cicli seguito da Paclitaxel x 4 cicli q21;
- Chemioterapia dose-dense c-n - FEC x 4 (q14) seguito da Paclitaxel (q14) x 4 con supporto di pegfilgrastim;
- Chemioterapia dose dense con EC x 4 (q14) seguito da Paclitaxel (q14) con supporto di pegfilgrastim.

Andando a valutare i bracci non contenenti fluoro uracile, la schedula dose dense ha determinato una riduzione del rischio di morte del 35% (HR 0,65 CI 95% 0,51 to 0,84) e di ricaduta del 23% (HR 0,77, 95% CI 0,65 to 0,92).

Lo spettro di tossicità non ha mostrato differenze clinicamente rilevanti tra le due schedule, con una minore incidenza di neutropenia (g3/4) e neutropenia febbrile per le pazienti trattate con la schedula dose dense includente l'uso di GCSF accanto ad una maggior rischio di anemizzazione (g3/4) e neuropatia (g3/4).

Nello studio HORG di Saloustros et al (6), 481 pazienti con carcinoma mammario operato linfonodi positivi sono state randomizzate a ricevere:

- Chemioterapia dose-dense con FEC x 4 (q14) seguito da Paclitaxel (q14) x 4 con supporto di pegfilgrastim
- Chemioterapia dose-dense con FEC x 4 (q14) seguito da Docetaxel (q14) con supporto di pegfilgrastim.

Dopo un follow-up mediano di 6 anni non sono state osservate differenze significative in termini di DFS (DFS a 3 anni: 87.4% vs 88.3%, p=0.633).

Nello studio HORG di Mavoudis et al (7), 650 pazienti con carcinoma mammario operato linfonodi positivi sono state randomizzate a ricevere:

- Chemioterapia dose-dense con FEC x 4 (q14) seguito da Paclitaxel (q14) x 4 con supporto di pegfilgrastim
- Chemioterapia a schedula tradizionale con Docetaxel + Ciclofosfamide (q21)

Dopo un follow-up mediano di 46 mesi non sono state osservate differenze significative in termini di DFS (DFS a 3 anni: 89.5% vs 91.1%, p=0.568).

Per quanto riguarda gli outcome di beneficio: complessivamente, è stato osservato un vantaggio significativo a favore della chemioterapia con schedula dose-dense in termini di DFS (HR 0.80, 95% CI 0.73-0.87) e OS (HR 0.79, 95% CI 0.71-0.88).

Per quanto riguarda gli outcome di danno: complessivamente è stato osservato un impatto in termini di minor rischio di neutropenia grado 3/4 e maggior rischio di anemia grado 3/4 e leucocitosi acuta.

Alla luce del beneficio in DFS e OS, a fronte di un profilo di tossicità accettabile, i panelisti all'unanimità hanno giudicato favorevole il bilancio tra rischi e benefici derivante dalla somministrazione della schedula dose dense.

Implicazioni per le ricerche future:/

Qualità delle prove

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** per imprecisione in quanto l'intervallo di confidenza di alcune stime, oltre a includere il non effetto, risultava essere molto ampio. Inoltre, nello studio di Burbnell et al (4) si sono riscontrati problemi di trasferibilità dei risultati in quanto arruolati anche pazienti con linfonodi negativi (28% della casistica).

Va inoltre sottolineato che per alcuni studi è stato impossibile eseguire una accurata valutazione dei rischi di bias per mancanza totale di informazioni.

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

COI: Dr.ssa Lucia Del Mastro e Dr. Fabio Puglisi astenuti dalla votazione della raccomandazione

Marzo 2015 – Aggiornamento Luglio 2021

Tre revisori (G.C;F.B; S.C) non concordano con tale raccomandazione. I revisori non fanno parte del gruppo multidisciplinare degli estensori, gruppo che ha formulato il quesito, valutato le evidenze scientifiche e votato la raccomandazione secondo la metodologia GRADE.

Bibliografia

1. Swain SM, Tang G, Geyer CE Jr, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:3197-204.
2. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1431-9.
3. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol.* 2010;28:2874-80.
4. Burnell M, Levine MN, Chapman JA, et al. Cyclophosphamide, epirubicin, and Fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:77-82.
5. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2015. pii: S0140-6736(14)62048-1. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62048-1.
6. Emmanouil Saloustris, Nikolaos Malamos, Ioannis Boukovinas, Stylianos Kakolyris, Charalampos Kouroussis, Athanasios Athanasiadis, Nikolaos Ziras, Nikolaos Kentepozidis, Parisi Makrantonakis, Aristidis Polyzos, Charalampos Christophyllakis, Vassilios Georgoulis, Dimitrios Mavroudis. Dose-dense paclitaxel versus docetaxel following FEC as adjuvant chemotherapy in axillary node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Breast Cancer Res Treat;* 2014.
7. D. Mavroudis, A. Matikas, N. Malamos, P. Papakotoulas, S. Kakolyris, I. Boukovinas, A. Athanasiadis, N. Kentepozidis, N. Ziras, P. Katsaounis, E. Saloustris & V. Georgoulis on behalf of the Breast Cancer Investigators of the Hellenic Oncology Research Group (HORG), Athens, Greece. Dose-dense FEC followed by docetaxel versus docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy in women with HER2-negative, axillary lymph node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *ANNALS OF ONCOLOGY;* 2016

-Ruolo degli antimetaboliti in schemi con antracicline e taxani

Gli studi che hanno valutato l'aggiunta di 5-fluorouracile⁷⁴ o gemcitabina⁷⁵ a schemi contenenti antracicline e taxani, non hanno riportato alcun vantaggio in termini di DFS, a fronte di un incremento

delle tossicità legate al trattamento. Per quanto riguarda il ruolo della capecitabina in questo setting^{66,76-80}, è stato riportato un vantaggio conferito dall'aggiunta di capecitabina nel sottogruppo di pazienti con sottotipo triplo-negativo. In particolare, sono stati recentemente riportati i risultati dello studio di fase III SYSUCC-001⁸⁰, nel quale 443 pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo operabile sono state randomizzate a ricevere capecitabina metronomica (650 mg/m² 2 volte al giorno, per os, per 1 anno senza interruzioni) come terapia di mantenimento vs osservazione dopo completamento del trattamento locale e sistemico ad intento curativo. Dopo un follow-up mediano di 61 mesi, i tassi di DFS e DDFS a 5 anni sono risultati essere significativamente superiori nel braccio di capecitabina metronomica (DFS: 82.8% vs 73.0%, HR 0.64, 95% CI 0.42-0.95, p=0.03; DDFS: 85.8% vs 75.8%, HR 0.60, 95% CI 0.38-0.92, p=0.02), a fronte di un aumentata tossicità prevalentemente in termini di sindrome mano-piede, leucopenia e diarrea. Va comunque segnalato che lo studio SYSUCC-001 è stato condotto in una popolazione cinese, pertanto non è ad oggi nota la trasferibilità di tali risultati in una popolazione caucasica.

Una metanalisi che ha incluso 9 trial clinici (3842 pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo) ha ulteriormente approfondito il ruolo della capecitabina somministrata nel setting neoadiuvante o adiuvante in pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo⁸¹. Nel complesso, l'inclusione della capecitabine al trattamento neoadiuvante o adiuvante è risultata essere associata ad un miglioramento della DFS (HR 0.75; 95% CI, 0.65–0.86; P < 0.001) e OS (HR 0.63; 95% CI, 0.53–0.77; P < 0.001). Nell'analisi per sottogruppi, l'effetto sulla DFS è stato osservato in pazienti che hanno ricevuto capecitabina come parte del trattamento adiuvante (HR 0.73; 95% CI, 0.63–0.85; P < 0.001) e nel sottogruppo di pazienti con positività linfonodale (HR 0.62; 95% CI, 0.44–0.86; P = 0.005). L'uso di capecitabina è risultato essere associato ad un significativo aumento del rischio di diarrea (OR 2.88, 95% CI 2.23–3.74, P < 0.001), stomatite (OR 2.01, 95% CI 1.53–2.64, P < 0.001) e sindrome mano-piede (OR 8.67, 95% CI 6.70–11.22, P < 0.001)

Nel complesso, le evidenze disponibili non supportano l'aggiunta di un antimetabolita a schemi contenenti antracicline e taxani e suggeriscono l'omissibilità del 5-fluorouracile da schemi tipo FEC quanto utilizzati in sequenze contenenti taxani.

5.2.4 Terapia adiuvante con agenti anti-HER2

Nella Tabella 13 sono riportati i principali schemi di terapia adiuvante contenenti trastuzumab.

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo candidate a chemioterapia adiuvante, in aggiunta alla chemioterapia, è pratica clinica assodata considerare in prima intenzione il trastuzumab anticorpo monoclonale per il dominio extracellulare di HER2 per la durata di 1 anno^{4,82-87}.

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo candidate ad un regime con antraciclina seguito da un taxano (es. AC→Paclitaxel), è pratica clinica assodata iniziare il trastuzumab in concomitanza con il taxano e poi in monoterapia fino al completamento di un anno complessivo di trattamento.

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo candidate ad un regime di chemioterapia adiuvante quali regimi contenenti antracicline o regimi contenenti antracicline e taxani non sequenziali, è pratica clinica assodata iniziare il trastuzumab dopo il completamento della chemioterapia⁸⁴.

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo non candidate a trattamento con antracicline, in pratica clinica viene talvolta considerato uno schema di chemioterapia con docetaxel e carboplatino (ogni 21 giorni) con trastuzumab concomitante. (Il trastuzumab viene proseguito poi fino al completamento di un anno di trattamento)⁸⁸.

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo, il trastuzumab viene comunemente somministrato contemporaneamente alla radioterapia adiuvante, qualora questa indicata.⁸⁹.

Tabella 13. Schemi di chemioterapia in associazione a trastuzumab.

Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
AC/EC → paclitaxel e trastuzumab	Adriamicina <u>oppure</u> Epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	
	Epirubicina	90 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Paclitaxel	80 mg/mq/settimana	12	
	Trastuzumab settimanale <u>oppure</u> trisettimanale (vedi sotto)	4 mg/kg dose di carico, 2 mg/kg/settimana	A completare un anno	Trastuzumab avviato in concomitanza con il taxolo
	Trastuzumab trisettimanale	8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane	A completare 1 anno	
	AC/EC → docetaxel e trastuzumab	Adriamicina <u>oppure</u> Epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4
Epirubicina		90 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
Ciclofosfamide		600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
Docetaxel		100 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	
Trastuzumab		8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trastuzumab avviato in concomitanza con docetaxel
TCH	Docetaxel	75 mg/mq ev, giorno 1 - ogni 21 giorni	6	
	Carboplatino	AUC 6, ev ogni 21 giorni		
	Trastuzumab	8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trastuzumab avviato insieme alla chemioterapia
T-Ciclo H	Docetaxel	75 mg/mq ev ogni 21 giorni	4	
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev ogni 21 giorni		
	Trastuzumab	8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trastuzumab avviato insieme alla chemioterapia
Paclitaxel-Trastuzumab	Paclitaxel	80 mg/mq/settimana ev	12 settimane	
	Trastuzumab	4 mg/kg dose di carico, 2 mg/kg ogni settimana. Dalla 13 settimana, possibilità di passaggio a 6 mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trastuzumab avviato insieme alla chemioterapia
Antracicline o antracicline + taxani non sequenziali →	Dopo 4-6 di chemioterapia, iniziare	8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trattamento avviato al termine della

trastuzumab	Trastuzumab		chemioterapia
--------------------	-------------	--	---------------

Il trastuzumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato con specificità per il dominio extracellulare dell'HER2.

Sei studi randomizzati hanno valutato l'utilizzo del trastuzumab somministrato in sequenza o in concomitanza alla chemioterapia adiuvante rispetto alla sola chemioterapia nelle pazienti con HER-2 positivo (IHC 3+ oppure FISH/CISH amplificato)^{82-88,90-92}.

La metanalisi Cochrane, che ha incluso anche i dati dello studio NOAH di chemioterapia preoperatoria +/- trastuzumab seguita o meno da trastuzumab adiuvante, ha confermato che l'inclusione del trastuzumab nei regimi chemioterapici per il carcinoma mammario HER2-positivo in stadio precoce comporta una riduzione del rischio di recidiva del 40% (HR 0.60, 95% CI 0.50-0.71) e di morte del 34% (HR 0.66, 95% CI 0.57-0.77)⁴.

Uno degli studi pivotali di trastuzumab adiuvante, lo studio NCCTG 9831, ha inoltre consentito di chiarire in merito alla migliore schedula di somministrazione. Lo studio prevedeva il confronto tra 3 bracci di trattamento: AC paclitaxel, AC paclitaxel + trastuzumab somministrato in concomitanza a paclitaxel e proseguito per 1 anno, AC-paclitaxel-trastuzumab somministrato sequenzialmente alla chemioterapia. Il confronto tra i due bracci contenenti trastuzumab ha mostrato un vantaggio a favore della schedula concomitante rispetto alla sequenziale (tassi di DFS a 5 anni 84,4% e 80,1%, differenza assoluta del 4.3%)⁸⁴.

Dati tratti dallo studio 9831 indicano che la somministrazione concomitante di Trastuzumab e radioterapia non aumenta il rischio di eventi avversi acuti⁸⁹.

CARDIOTOSSICITÀ' DI TRASTUZUMAB

Per una trattazione dettagliata del presente argomento, consultare le Linee Guida AIOM CardioOncologia 2020.

La metanalisi Cochrane ha riportato un aumentato rischio di cardiotoxicità (scompenso congestizio) per i pazienti trattati con trastuzumab, con un RR pari a 5.41 (95% CI 3.00-8.72), con un'incidenza assoluta del

2.5% vs 0.4%⁴. Un recente studio retrospettivo condotto in 14 Istituzioni negli Stati Uniti ha coinvolto circa 12.500 donne che avevano ricevuto trattamenti adiuvanti⁹³. Lo studio ha riportato un'incidenza cumulativa di cardiotoxicità significativa (scompenso cardiaco e/o cardiomiopatia) a 5 anni del 12,1% e del 20,1% nelle donne trattate con trastuzumab senza (0,9% delle donne nel campione) e con (3,5% del campione) antracicline, rispettivamente. Sono stati inoltre stati di recente resi disponibili i risultati relativi ad un ampio studio di coorte italiano (FABIO network)⁹⁴ che ha confrontato la cardiotoxicità a breve e lungo termine in una coorte di 6208 donne trattate con Trastuzumab adiuvante vs una coorte di 12.416 donne trattate con chemioterapia adiuvante tra il 2007 e il 2016. Dopo un follow up mediano di 5.88 anni, il rischio cardiovascolare cumulativo a breve e lungo termine era 0.8% e 2.6%, rispettivamente, nelle pazienti trattate con trastuzumab vs 0.2% e 2.8%, rispettivamente, nelle pazienti trattate con chemioterapia (adjusted HR per la cardiotoxicità a breve termine 9.6, 95%CI 2.6-8.0; adjusted HR per la cardiotoxicità a lungo termine 1.2, 95% CI 0.9-1.6). Tali dati appaiono quindi consistenti con le evidenze prospettiche derivanti da trial clinici randomizzati e confermano che la cardiotoxicità relata a trastuzumab è prevalentemente limitata al periodo di trattamento. Le evidenze disponibili circa la cardiotoxicità relata al trattamento con Trastuzumab pongono nel complesso l'accento sulla necessità di un'attenta valutazione del rapporto tra beneficio e rischio del trattamento con trastuzumab (*coinvolgendo il consulente cardiologo*) specie in pazienti a minor rischio di ricaduta e/o a maggior rischio di cardiotoxicità. Questa è anche una delle ragioni che hanno portato al disegno di studi clinici volti a valutare trattamenti potenzialmente meno tossici per queste pazienti, soprattutto se a basso rischio di recidiva.

POSSIBILITÀ DI DE-ESCALATION DEL TRATTAMENTO ADIUVANTE PER PAZIENTI CON TUMORE HER2-POSITIVO

1- Trattamento delle pazienti con tumore HER2-positivo T1a/b, N0

Studi retrospettivi hanno evidenziato che i tumori HER2-positivi ≤ 1 cm, N0 hanno una prognosi peggiore rispetto alle controparti HER2 negative^{95,96}. La maggior parte dei principali studi randomizzati che hanno valutato l'aggiunta del trastuzumab alla chemioterapia consentiva l'inclusione di pazienti con linfonodi

ascellari negativi (HERA⁸⁰ e BCIRG 006⁸⁴ e un gruppo limitato di pazienti nello studio NCCTG N98-31⁷⁹ e FinHer⁸⁷), a patto che il diametro tumorale fosse >1 cm. Negli studi dove questa popolazione era più ampiamente rappresentata (HERA trial e BCIRG 006), le pazienti con tumori in stadio I (pT1, N0) hanno ottenuto benefici dall'aggiunta del trastuzumab simili a quanto osservato per le pazienti di stadio più elevato^{85,88}. Per quanto riguarda i tumori con diametro uguale o inferiore ad un centimetro (pT1a e pT1b) e linfonodi ascellari negativi (pN0), il 6-10% dei quali presenta iperespressione e/o amplificazione di HER2, non esistono dati prospettici derivanti da studi randomizzati circa un eventuale beneficio del trastuzumab adiuvante.

Quesito 16: *Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo di diametro uguale o inferiore a 1 cm pN0, una terapia adiuvante comprendente trastuzumab rispetto alla sola terapia adiuvante è raccomandabile? (Diagramma n. 5, Diagramma n. 6)*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 6 studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Studi retrospettivi hanno evidenziato che i tumori HER2-positivi ≤ 1 cm, N0 hanno una prognosi peggiore rispetto alle controparti HER2 negative^{95,96}

6 studi retrospettivi non controllati che hanno incluso pazienti con tumore HER2-positivo di dimensioni inferiori al centimetro e N0 precedentemente trattate in base a pratica clinica⁹⁷⁻¹⁰², hanno preso in considerazione il confronto tra il trattamento contenente trastuzumab vs. il trattamento senza trastuzumab o nessun trattamento (Tabella 14).

Nel complesso sono stati considerati circa 2400 pazienti.

I follow-up di questi studi variano andando da poco più di 3 anni a poco più di 5 anni e avevano come esiti principali la sopravvivenza libera da malattia (DFS), l'invasiva DFS o il rischio di recidiva.

Tabella 14. Riassunto delle evidenze in termini di esiti di beneficio relativi agli studi che hanno confrontato il trattamento contenente trastuzumab vs il trattamento senza trastuzumab o nessun trattamento in pazienti con tumore HER2-positivo di dimensioni inferiori al centimetro e N0

Studio	FU mediano	pT1ab/pN0 N	pT1a (%)	pT1b (%)	Gruppi	Outcome
De Nonneville et	5.3 y (untreated)	356	39	61	CT+Trast CT	HR 0.16 (95% CI 0.05-0.55) ^a HR 0.26 (95% CI 0.06-1.13) ^a

al. 2017 ⁹⁷	3.2 y (treated)				Nessuna terapia	ref
Van Ramshorst et al. 2016 ⁹⁸	4 y	1185	32.5	67.5	CT and/or Trast ^b Nessuna terapia	pT1a ^c 100% 95%
					CT and/or Trast ^b Nessuna terapia	pT1b ^c 99% 94%
Gori et al. 2015 ⁹⁹	3.2 y	303	32	67	Terapia ad + trast Terapia ad Nessuna terapia	95% ^d 94.3% ^d 69.6% ^d
Rodrigues et al. 2013 ¹⁰⁰	3.6 y	276	30.1	69.9	CT+trast Nessuna terapia	99% ^e 93% ^e
Olszewski et al. 2013 ¹⁰¹	4.3 y	205	NA	NA	Trast No trast	HR 0.50 (95% CI 0.05-5.26) ^f ref
McArthur et al. 2011 ¹⁰²	3.6 y	99	35	65	Trast (CT: 100%) No Trast (CT: 42%)	95% (95% CI 87%-100%) ^g 78% (95% CI 66%-91%) ^g

- a. DFS
- b. The vast majority received both
- c. Breast cancer-specific survival at 8 years
- d. DFS at 5 years
- e. DFS at 40 months
- f. Risk of recurrence
- g. Invasive-DFS at 3 years

I risultati suggeriscono che pazienti con linfonodi ascellari negativi con tumori piccoli ($pT \leq 1$ cm) e HER2 positivi possono ottenere benefici con l'utilizzo di una terapia adiuvante comprendente trastuzumab, anche se la stima di tale beneficio varia da studio a studio. Nessuno studio ha riportato outcome di danno. Le tossicità associate ad un trattamento contenente trastuzumab sono comunque ben note (capitolo 5.2.4).

Limiti: La qualità delle evidenze è scarsa in quanto questi studi sono proni a rischio di bias, hanno arruolato casistiche in alcuni casi di dimensioni molto ridotte ottenendo quindi dei risultati imprecisi, prevedono follow up limitati.

Bilancio benefici/danno: In base a queste considerazioni, pur essendo ragionevole considerare l'uso del trastuzumab adiuvante nei tumori piccoli ($pT1ab/N0$), alla luce del noto rischio di eventi avversi legati al trattamento, occorre valutare con scrupolo anche altri fattori quali il grado di differenziazione, l'attività proliferativa, l'espressione dei recettori ormonali, l'età della paziente e le comorbidità eventualmente presenti.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MOLTO BASSA	Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo di diametro uguale o inferiore a 1 cm pN0, una terapia adiuvante comprendente trastuzumab può essere presa in considerazione come prima opzione ⁹⁷⁻¹⁰²	Condizionata a favore
COI: Dr.ssa Stefania Gori astenuta dalla votazione della raccomandazione		

Un aspetto del trattamento dei tumori HER2-positivi a basso rischio di ricaduta è rappresentato dalla messa a punto di regimi in cui la componente chemioterapica sia depotenziata, ad esempio, con l'omissione delle antracicline e con la riduzione della durata complessiva del trattamento, senza modificare la durata del trastuzumab.

2- Regimi chemioterapici privi di antracicline + trastuzumab

Uno degli studi pivotali di trastuzumab adiuvante, lo studio BCIRG 006, ha confrontato un regime contenente antracicline e docetaxel in sequenza vs lo stesso regime in associazione a trastuzumab somministrato contemporaneamente a docetaxel vs un regime non contenente antracicline (carboplatino e docetaxel) con trastuzumab somministrato in concomitanza⁸⁸. Nello studio sono state arruolate sia pazienti con linfonodi ascellari negativi ad alto rischio (30% circa) che con linfonodi positivi. Ad un follow-up mediano di 65 mesi, un vantaggio significativo in DFS ed in OS è stato osservato con entrambi i regimi contenenti trastuzumab (con o senza antraciclina) rispetto alla sola chemioterapia e con una differenza non significativa tra i due bracci contenenti trastuzumab. Tuttavia, il disegno dello studio non prevedeva una valutazione di non inferiorità del regime non contenente antracicline verso il regime con antracicline. Peraltro, il regime TCH è stato meglio tollerato con una minore incidenza di effetti collaterali sia acuti (scompenso cardiaco) che cronici (leucemia acuta, sindrome mielodisplastica).

Di più recente pubblicazione sono invece altri due studi di fase II a singolo braccio. La combinazione di chemioterapia con Docetaxel-Ciclofosfamide e Trastuzumab concomitante è stata valutata in 486 pazienti con carcinoma mammario HER2+ a basso rischio, prevalentemente N0 (compresi 94 pazienti con T<1 cm). I tassi di DFS a 2 e 3 anni sono risultati essere del 98% e 96%, rispettivamente ed i tassi di OS a 2 e 3 anni sono risultati essere del 99%¹⁰³. La combinazione di chemioterapia con Paclitaxel e Trastuzumab concomitante è stata valutata nell'ambito dello studio APT, affrontato nel dettaglio nel QUESITO CLINICO N.17.

Quesito 17: *Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2 positivo, diametro tumorale <3 cm, con linfonodi ascellari negativi o con al massimo un linfonodo ascellare micrometastatico confermato dopo dissezione ascellare completa, uno schema con paclitaxel 80 mg/mq/settimana con trastuzumab concomitante, proseguito poi fino al completamento di un anno di trattamento è raccomandabile rispetto a regimi simili comprendenti antracicline? (Diagramma n. 5, Diagramma n. 6)*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

5 studi prospettici e retrospettivi hanno valutato un trattamento adiuvante con paclitaxel 80mg/mq/settimana e trastuzumab concomitante nella popolazione di interesse del quesito clinico, riportando outcome di beneficio (sopravvivenza) e/o di danno (in particolare: tossicità cardiaca).

Le pubblicazioni sono relative ad uno studio di fase II prospettico, successivo aggiornamento dei dati di sopravvivenza, successivo report di tossicità cardiaca e due analisi di safety cardiaca da studi retrospettivi.

Nello studio di fase II APT sono state arruolate 410 pazienti con tumori HER2 positivi di diametro inferiore a 3 cm e linfonodi ascellari negativi o con un singolo linfonodo micrometastatico confermato dopo dissezione ascellare^{104,105}. In questo studio è stato utilizzato paclitaxel settimanale alla dose di 80 mg/mq/settimana in concomitanza a trastuzumab settimanale (4 mg/kg dose di carico seguito da dosi settimanali di 2 mg/kg) per un totale di 12 somministrazioni. Al termine del trattamento combinato, è stata lasciata agli sperimentatori la possibilità di proseguire il trastuzumab settimanale o di passare alla modalità trisettimanale (6 mg/kg ogni 3 settimane) a completare un anno di terapia con questo anticorpo monoclonale. Sebbene fossero ammesse pazienti con un linfonodo micrometastatico, la maggior parte era N0 (400 su 406 pazienti valutabili). Ad un follow-up mediano di 4 anni, solo 12 pazienti hanno presentato eventi di ricaduta o sono decedute. La sopravvivenza libera da malattia invasiva a 3 anni (Invasive disease-free survival) è risultata del 98,7% (95% CI 97.6-99.8). Ad un follow up mediano di 6.5 anni, il numero di pazienti con evento di ricaduta o morte è risultato pari a 23, con un tasso di disease-free survival a 7 anni del 93.3% (95% CI 90.4-96.2)¹⁰⁸. Da notare che nello studio il 50% circa delle pazienti si presentava con tumori di diametro ≤ 1 cm (il 19% presentavano tumori pT1a o pT1mic), il 67% con tumore a recettori ormonali positivi, il 56% con tumore di grado istologico 3. Tuttavia, il basso numero di eventi non consente di effettuare analisi per sottogruppi informative.

In occasione del San Antonio Breast Cancer Symposium 2019 sono stati presentati i risultati dello studio randomizzato di fase II TBCRC 033 (ATEMPT)¹⁰⁶, che ha randomizzato 497 pazienti con carcinoma mammario HER2+ stadio I (T<2 cm; N0-N1mic) a ricevere nel setting adiuvante TDM1 vs Paclitaxel-Trastuzumab. Nel braccio Paclitaxel-Trastuzumab, il 45% dei pazienti presentava tumore di diametro <1 cm e il 74% positività per i recettori ormonali. I tassi di DFS a 3 anni sono risultati essere del 93.2% (IC95% 87.8-98.1; 11 eventi) e 97.5% (95% CI 95.9-99.3; 6 eventi) nel braccio Paclitaxel-Trastuzumab vs TDM1. Per quanto riguarda gli outcome di danno in termini di tossicità cardiaca, meno dell'1% dei pazienti nel braccio Paclitaxel-Trastuzumab ha sviluppato scompenso cardiaco congestizio e nel 6.1% è stato osservato un declino asintomatico della frazione di eiezione ($\geq 15\%$).

Per quanto riguarda gli outcome di danno, i risultati hanno mostrato un buon profilo di sicurezza. Le tossicità associate alla chemioterapia sono risultate coerenti con il profilo di tollerabilità noto di paclitaxel settimanale. Tra le tossicità più frequenti: fatigue 22% (20% G2), diarrea 13% (12% G2), neuropatia 13% (10% G2), neutropenia 11% (4% G3-G4). In particolare, il rate di eventi cardiaci è risultato contenuto: 2 pazienti (0.5%) hanno sviluppato una disfunzione del ventricolo sinistro di grado 3, 13 (3.2%) pazienti hanno mostrato un calo asintomatico della frazione di eiezione del ventricolo sinistro classificato come clinicamente rilevante¹⁰⁷.

Dati di tossicità cardiaca simili sono stati confermati da due studi retrospettivi con casistica più limitata. Uno studio ha valutato 165 pazienti trattate con trastuzumab associato a chemioterapia senza antracicline nel setting adiuvante (nel 76% dei casi: paclitaxel). Il rate di eventi totale è risultato del 7%: 6% calo asintomatico della frazione di eiezione, n=2 (1%) scompenso cardiaco sintomatico (entrambe le pazienti avevano ricevuto paclitaxel-trastuzumab)¹⁰⁸. Un altro studio ha considerato 87 pazienti con linfonodi negativi trattate con paclitaxel settimanale e trastuzumab adiuvante. Ad un follow up mediano di 13 mesi, una paziente ha manifestato un calo asintomatico della frazione di eiezione e 3 pazienti una neuropatia di grado¹¹³.

Limiti: la qualità delle evidenze risulta bassa in quanto abbiamo a disposizione 2 studi prospettici, di cui uno a singolo braccio, e quindi esposto a rischio di selection bias, ed uno randomizzato che non prevedeva confronto con un braccio contenente chemioterapia a base di antracicline. Nell'ambito del trial ATP

l'impossibilità di eseguire analisi di sottogruppo informative pone una nota di cautela nella trasferibilità dei risultati a tutte le pazienti con T<3cm N0/N1mi. In particolare, è da notare come le pazienti N1mi fossero solo l'1.5%, le pazienti con tumore tra 2 e 3 cm l'8.9%, le pazienti con malattia a recettori ormonali negativi il 35% e le pazienti di età <50 anni il 33% della popolazione arruolata.

Bilancio beneficio/danno: Pertanto, un'attenta valutazione dei vari fattori di rischio è raccomandabile nella decisione clinica. D'altra parte, è importante sottolineare il profilo di tossicità buono, con tassi di tossicità cardiaca inferiori rispetto a quanto riportato per i trattamenti contenenti antracicline. Il trattamento con paclitaxel e trastuzumab, senza antracicline, ha quindi mostrato dei risultati di efficacia di sicuro interesse al costo di una tossicità cardiaca contenuta. Considerando i possibili bias di selezione dello studio prospettico e le caratteristiche delle pazienti arruolate, può essere ragionevole ipotizzare che il bilancio benefici/danni sia più favorevole per pazienti con caratteristiche associate ad un minore rischio di recidiva (ad esempio: T≤2cm, recettori ormonali negativi, pazienti meno giovani).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2 positivo, diametro tumorale <3 cm, con linfonodi ascellari negativi o con al massimo un linfonodo ascellare micrometastatico confermato dopo dissezione ascellare completa, può essere considerato uno schema con paclitaxel 80 mg/mq/settimana con trastuzumab concomitante, proseguito poi fino al completamento di un anno di trattamento ¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ .	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

3- Durata di trastuzumab inferiore ad 1 anno

L'indicazione alla durata di 1 anno di trattamento con trastuzumab è basata sul risultato degli studi pivotali che, nella maggior parte dei casi hanno confrontato regimi privi di trastuzumab con regimi contenenti trastuzumab per la durata di 1 anno^{82-86,89,93}. Ad oggi, la durata di 1 anno di trastuzumab rimane lo standard assodato.

Lo studio HERA⁹⁰ includeva anche un terzo braccio di trattamento con trastuzumab per la durata di 2 anni. I risultati finali a 11 anni di follow-up mediano del confronto tra le due diverse durate di trastuzumab non hanno mostrato nessuna differenza statisticamente significativa in termini di DFS (HR 1.02, 95% CI 0.89-1.17). A 10 anni i tassi di DFS erano del 69% per entrambi i bracci contenenti trastuzumab¹¹⁰.

Nello studio FINHER^{90,91}, un altro degli studi pivotali di trastuzumab adiuvante, 1010 pazienti con linfonodi positivi o linfonodi negativi ad alto rischio sono state randomizzate a ricevere 3 cicli di vinorelbina o docetaxel, seguiti da (in entrambi i gruppi) 3 cicli di FEC. Il sottogruppo di 232 donne con tumore HER-2 positivo veniva ulteriormente randomizzato a ricevere o meno trastuzumab per complessive sole nove settimane in contemporanea a vinorelbina o docetaxel. Ad un follow-up mediano di 62 mesi, nel sottogruppo di 232 pazienti con malattia HER-2 positiva, è stato evidenziato un vantaggio non statisticamente significativo in sopravvivenza libera da recidiva a distanza, con un HR del 0.65 (95% CI 0.38-1.12). In un'analisi esploratoria il vantaggio era statisticamente significativo nel sottogruppo di pazienti trattate con docetaxel concomitante a trastuzumab. Nel sottogruppo esploratorio di pazienti trattate con docetaxel, l'aggiunta di trastuzumab per 9 settimane determinava una significativa riduzione del rischio di recidiva a distanza (HR 0.32, p=0.029).

L'equivalenza di efficacia della somministrazione di trastuzumab per uno o due anni ed il segnale di potenziale equiefficacia di una somministrazione di più breve durata evidenziato dallo studio FINHER pongono la valutazione del trattamento con trastuzumab per meno di un anno come importante obiettivo di ricerca. Degli studi condotti per valutare questa ipotesi il primo che ha fornito risultati è lo studio PHARE¹¹¹. In questo studio, disegnato per valutare la non inferiorità di 6 vs 12 mesi di trattamento con trastuzumab aggiunto alla chemioterapia (approccio sequenziale o concomitante), la somministrazione di trastuzumab per 6 mesi è risultata associata ad un incremento del 28% del rischio di ricaduta (HR=1,28; 95% CI 1,05-1,56). Pur non essendo conclusivo nei confronti dell'ipotesi di non inferiorità perché l'intervallo di confidenza include il valore 1.15 scelto dagli autori come limite al di sotto del quale 6 mesi potrebbero essere considerati non inferiori a 12, questi risultati consolidano i 12 mesi di trastuzumab come standard terapeutico. Analoghe sono le conclusioni di un altro studio¹¹² recentemente pubblicato in cui 481 pazienti con diagnosi di carcinoma mammario operato con linfonodi ascellari positivi o negativi ad alto rischio sono state randomizzate a ricevere 12 o 6 mesi di Trastuzumab adiuvante concomitante a 4

cicli di Docetaxel dose dense (75 mg/m² ogni 14 giorni) con supporto di GCSF. Tutte le pazienti avevano ricevuto upfront 4 cicli secondo schema FEC dose dense (5-fluorouracile 700 mg/m², epirubicina 75 mg/m², cyclophosphamide 700 mg/m² ogni 14 giorni) con supporto di GCSF. L'endpoint primario dello studio era la disease free survival a 3 anni. Dopo 47 e 51 mesi di follow up mediano, sono state registrate 17 (7,1%) e 28 (11,7%) ricadute rispettivamente nel gruppo di 12 e 6 mesi (P = 0,08). La DFS a 3 anni era del 95,7% verso 93,3% a favore del gruppo 12 mesi (hazard ratio = 1,57; 95% confidence interval 0,86-2,10; P = 0,137). Non sono state osservate differenze in termini di overall survival e tossicità cardiaca tra i due gruppi.

Lo studio di fase III Short-HER¹¹³ ha confrontato un trattamento adiuvante standard (AC o EC per 4 cicli seguiti da Docetaxel trisettimanale e Trastuzumab per 4 cicli seguiti da Trastuzumab trisettimanale per 14 cicli) con un trattamento breve che prevedeva Docetaxel trisettimanale per 3 cicli più trastuzumab settimanale per 9 settimane seguiti da FEC per 3 cicli. Lo studio era disegnato come studio di non inferiorità. Il piano statistico dello studio è stato emendato con una modifica del piano statistico e della numerosità del campione. Dal 2007 al 2013 lo studio ha arruolato 1,254 pazienti con età mediana 55 anni e malattia stadio I (37,3%), IIA (40%), IIB 20,6% e III (2,1%); il 30% delle pazienti aveva da 1 a 3 linfonodi coinvolti, il 16% ≥ 4 linfonodi; il 76% aveva una malattia con recettori ormonali positivi. Ad un follow mediano di 5.2 anni la 5-yrs DFS è stata dell'87,5% nel braccio standard e dell'85,4% nel braccio di controllo (HR 1,15; 90% CI, 0,91-1,46). I risultati hanno mostrato il superamento del limite di non inferiorità fissato (<1,29) da parte dei limiti superiori dell'intervallo di confidenza e pertanto ad oggi lo studio non è riuscito a dimostrare la non inferiorità del trattamento breve (trastuzumab per 9 settimane) rispetto al trattamento standard. È stata osservata un'interazione significativa tra braccio di trattamento e stadio: vi era un beneficio statisticamente significativo a favore di 1 anno di trastuzumab per le pazienti con 4 o più linfonodi positivi, mentre nel sottogruppo di pazienti con massimo 3 linfonodi positivi, l'HR tra i due trattamenti era 0,92 (95% CI 0,69-1,23) con DFS rate a 5 anni sovrapponibile. L'incidenza di tossicità cardiaca è risultata significativamente più bassa nel braccio di trattamento breve (HR 0,32, 95% CI 0,21-0,50; p<0,0001).

È stato recentemente pubblicato lo studio SOLD¹¹⁴, che ha randomizzato un totale di 2174 pazienti a ricevere Docetaxel trisettimanale + Trastuzumab settimanale per 9 settimane concomitante seguito da

FEC x 3 cicli oppure lo stesso regime, seguito da trastuzumab a completamento di 1 anno. Anche lo studio SOLD, pur dimostrando una differenza assoluta di DFS a 5 anni di solo il 2.5% tra i bracci (90.5% 1 anno, 88% 9 settimane) non dimostra la non-inferiorità del trattamento breve, in quanto l'intervallo di confidenza dell'HR comprende il margine di non-inferiorità (HR 1.39, 95% CI 1.12-1.72, margine di non-inferiorità 1.385). Analogamente agli altri studi, una durata più breve di trastuzumab è risultata essere associata ad una minore tossicità cardiaca.

Lo studio PERSEPHONE¹¹⁵ è un ulteriore studio di non-inferiorità randomizzato tra chemioterapia + trastuzumab per 6 mesi o chemioterapia + tarstuzumab per 12 mesi. Lo studio ha arruolato 4088 pazienti ed è il primo studio a dimostrare in modo statisticamente significativo la non-inferiorità di trastuzumab somministrato per una durata inferiore ad 1 anno. Ad un follow up mediano di 5.4 mesi, i tassi di DFS a 4 anni sono risultati pari a 89.8% nel braccio di trattamento di 12 mesi e 89.4% nel braccio di trattamento breve, HR 1.07 (95% CI 0.93-1.24, margine di non-inferiorità 1.29, p=0.01). L'incidenza di eventi cardiaci è risultata del 4% nel braccio di terapia breve vs l'8% nel braccio di trastuzumab per 1 anno (p<0.0001).

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE E DOPPIO BLOCCO ANTI-HER2

Lo studio ALTTO¹¹⁶, internazionale, open-label, randomizzato di fase III ha confrontato, in pazienti con carcinoma mammario operato Her2+, i seguenti bracci di trattamento, tutti della durata di un anno: Trastuzumab (loading dose di 4 mg/kg e, a seguire, 2mg/kg/settimana durante la chemioterapia oppure loading dose di 8 mg/kg e, a seguire, 6 mg/kg q21 quando impiegato da solo), Lapatinib (750 mg die durante la chemioterapia e, a seguire, 1500 mg die quando impiegato da solo), la sequenza dei due agenti (trastuzumab → lapatinib), iniziando con 12 dosi di trastuzumab seguite, dopo 6 settimane di washout, da 34 settimane di lapatinib alla dose di 1500 mg die e la combinazione dei due agenti con il trastuzumab alle dosi citate e il lapatinib alla dose di 750 mg die durante la chemioterapia (ridotto rispetto alla dose iniziale di 1000 mg die, a seguito della tossicità osservata, specie in termini di diarrea). Gli sperimentatori potevano adottare una delle seguenti strategie terapeutiche: avvio della terapia anti-HER2 al completamento della chemioterapia (disegno 1) oppure avvio della terapia anti-HER2 in concomitanza con la chemioterapia nella fase di trattamento con paclitaxel o docetaxel (disegno 2) oppure un regime

senza antracicline con 6 cicli di docetaxel e carboplatino e terapia anti-HER2 somministrata in concomitanza alla chemioterapia (disegno 2B, introdotto verso la fine del periodo di arruolamento per i Centri nordamericani). Tra giugno 2007 e luglio 2011, sono state arruolate 8381 pazienti. Nel 2011, a seguito della futilità nel poter dimostrare la non inferiorità del lapatinib rispetto al trastuzumab, il braccio con il solo lapatinib è stato chiuso e alle pazienti libere da malattia è stata offerta la possibilità di ricevere il trastuzumab. In accordo a quanto specificato da protocollo, l'analisi prevista dopo un follow-up mediano di 4.5 anni, ha evidenziato una riduzione del 16% del rischio di recidiva confrontando Lapatinib+Trastuzumab verso Trastuzumab (555 eventi DFS; HR 0,84; 97,5% IC, 0,70-1,02; P = 0,048, risultato non significativo in base al disegno statistico che prevedeva un valore di $p \leq 0,025$). Una riduzione del 4% è stata osservata confrontando Trastuzumab→Lapatinib verso Trastuzumab (HR 0,96; 97,5% IC 0,80-1,15; $p = 0,61$). Le pazienti trattate con Lapatinib hanno sperimentato più effetti collaterali, in termini di diarrea, rash cutaneo e tossicità epatica. L'incidenza di cardiotoxicità è stata bassa in tutti i bracci di trattamento. Lapatinib non è approvato per l'utilizzo nel setting adiuvante.

Lo studio di fase III APHINITY¹¹⁷ ha valutato il ruolo dell'aggiunta del pertuzumab al trattamento adiuvante standard con chemioterapia e trastuzumab nelle donne con carcinoma mammario operato HER2 positivo²³². Erano eleggibili pazienti con linfonodi ascellari positivi o con linfonodi ascellari negativi con tumore di diametro uguale o superiore ad 1 cm oppure con tumore tra 0.5 ed 1 cm ed almeno uno dei seguenti fattori di rischio: G3, recettori ormonali negativi, età inferiore a 35 anni. L'end point primario dello studio era la sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS) a 3 anni. Circa il 40% delle pazienti arruolate aveva linfonodi ascellari negativi ed oltre il 60% aveva un tumore con recettori ormonali positivi. Lo studio ha raggiunto l'end point pre-specificato, con una differenza a 3 anni statisticamente significativa a favore del gruppo trattato con pertuzumab in aggiunta al trattamento standard (HR 0,81; 95% CI, 0,66-1,00; $p=0,045$) ma con una differenza in termini assoluti in IDFS a tre anni dello 0,9 % (94,1% e 93,2% con pertuzumab e placebo rispettivamente). La differenza a 3 anni è stata maggiormente evidente nel gruppo di pazienti con linfonodi ascellari positivi (HR 1,13; 95% CI, 0-68-1,86; $p=0,02$), anche se in termini assoluti la differenza non raggiungeva il 2% (DFS a 3 anni 92% con pertuzumab vs

90.2% senza pertuzumab). Non sono state evidenziate differenze in termini di cardiotoxicità. Il trattamento con Pertuzumab ha determinato una maggiore incidenza di diarrea.

Alla luce di tali dati, Pertuzumab adiuvante in associazione a chemioterapia e trastuzumab è stato approvato da EMA nel 2018 per le pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo ad alto rischio di recidiva (linfonodi positivi o recettori ormonali negativi); in Italia, a seguito della pubblicazione della determina AIFA nella GU del 22/03/2021, a partire dal 23/03/2021 è possibile utilizzare pertuzumab, in regime di rimborsabilità SSN, per la seguente indicazione terapeutica: “Pertuzumab è indicato in associazione con trastuzumab e chemioterapia nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva (alto rischio definito sulla base della positività dei linfonodi)”

Nello studio di fase III EXTENET¹¹⁸ è stato riportato un vantaggio in termini di iDFS associato al trattamento adiuvante anti-HER2 esteso con neratinib (vs placebo) dopo il completamento di 1 anno di trastuzumab (iDFS: HR 0,73, IC95% 0,57-0,92, p=0,0083), soprattutto nel sottogruppo di pazienti ER-positive (iDFS: HR 0,60, IC95% 0,43-0,83), a fronte di un significativo aumento del rischio di tossicità, prevalentemente in termini di diarrea¹²¹. L'uso di neratinib è stato approvato da EMA per pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale HER2+/e recettori ormonali positivi che abbiano completato il trattamento adiuvante a base di trastuzumab da meno di 1 anno; in Italia è stato recentemente inserito in classe Cnn con la stessa indicazione.

Per le informazioni riguardanti la gestione delle pazienti con carcinoma mammario durante la pandemia COVID-19 e la capacità di resilienza dei Servizi Sanitari Regionali durante l'emergenza COVID-19 fare riferimento alla Special Communication di AIOM “Gestione delle pazienti con carcinoma mammario durante la pandemia COVID-19” del 25/04/2021 e “AGENAS - MeS Scuola Superiore Sant'Anna: la capacità di resilienza dei SSR - Focus 2020”, rispettivamente.

6 Ruolo dei bifosfonati e di Denosumab nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario

Il ruolo dei bifosfonati nell'ambito del trattamento adiuvante del carcinoma mammario è tuttora in via di definizione e comprende alcuni importanti aspetti:

- A. prevenzione della perdita ossea indotta dai trattamenti adiuvanti;
- B. prevenzione primaria delle fratture ossee;
- C. prevenzione delle ricadute di carcinoma mammario e miglioramento della sopravvivenza.

A. PREVENZIONE DELLA PERDITA OSSEA INDOTTA DAI TRATTAMENTI ADIUVANTI

N.B. Questi farmaci non sono al momento autorizzati in Italia nelle pazienti con carcinoma mammario operato in terapia adiuvante per prevenire la perdita di massa ossea.

Il marcato ipoestrogenismo indotto dalle terapie ormonali adiuvanti (inibitori dell'aromatasi in donne in postmenopausa; tamoxifene o inibitori dell'aromatasi in associazione a LH-RHa nelle donne in premenopausa alla diagnosi) induce una accelerazione della perdita di massa ossea e aumenta il rischio di fratture ossee.

Per valutare l'impatto dell'acido zoledronico sulla prevenzione della perdita minerale ossea in donne postmenopausa con carcinoma mammario operato e recettori ormonali positivi, in trattamento ormonale adiuvante con antiaromatasi, sono stati condotti tre studi clinici di fase III (Z-FAST, ZO-FAST, E-ZO-FAST)¹⁻³. In questi studi le pazienti venivano randomizzate a ricevere acido zoledronico 4 mg/ev/ogni 6 mesi, dall'inizio del trattamento ormonale adiuvante con antiaromatasi (upfront) oppure a ricevere acido zoledronico successivamente, al raggiungimento di T-score inferiore o uguale a -2 oppure alla comparsa di frattura spontanea (upfront). L'endpoint primario era la variazione della Bone Mineral Density (BMD) a livello della colonna lombare a 12 mesi.

L'update a 61 mesi dello studio Z-FAST (602 pazienti arruolate)¹ ha dimostrato che l'inizio precoce del trattamento con bifosfonato si traduce in un guadagno statisticamente significativo in BMD (+8,9%) a livello della colonna lombare che si protrae per tutta la durata del trattamento ($p < 0,0003$); il ritardare l'inizio del bifosfonato determina invece una perdita in BMD alla colonna lombare rispetto al basale.

Analoghi risultati sono stati raggiunti nella analisi a 60 mesi dello studio ZO-FAST (arruolate 1.065 pazienti; +4,3% di guadagno in BMD nel braccio upfront di zoledronato)² e in quella a 61 mesi dello studio E-ZO-FAST (arruolate 527 pazienti; guadagno pari a +2,7% in BMD nel braccio upfront)³.

In una metanalisi⁴ che ha valutato 15 studi randomizzati per stimare l'effetto dell'acido zoledronico sulla sopravvivenza e sul tasso di fratture, è stato riportato un tasso cumulativo di osteonecrosi mascellare/mandibolare pari allo 0,52% nelle pazienti trattate con acido zoledronico (25 delle 4.774 pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di acido zoledronico) versus lo 0% nel braccio di controllo.

Lo studio ABCSG18⁵, studio di fase III prospettico, multicentrico, in doppio cieco, ha randomizzato (1:1) 3.425 pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario operato e recettori ormonali positivi in terapia ormonale adiuvante con antiaromatase a ricevere Denosumab 60 mg/sottocute/ogni 6 mesi versus placebo. L'endpoint primario era il tempo alla prima frattura. Denosumab ha dimostrato di aumentare in maniera statisticamente significativa il tempo alla prima frattura rispetto a placebo (HR = 0,50; 95% CI 0,39-0,65; $p < 0,0001$). I tassi stimati di prima frattura a 36 mesi dopo la randomizzazione sono stati del 5% (95% CI 3,8-6,2) nel gruppo Denosumab versus 9,6% (95% CI 8,0-11,2) nel gruppo placebo (numero di pazienti stimato: 65 vs 129). I tassi stimati di prima frattura a 84 mesi dopo la randomizzazione sono stati 11,1% (95% CI 8,1-14,1) nel gruppo Denosumab versus 26,2% (95% CI 15,6-36,8) nel gruppo placebo (numero di pazienti stimato: 92 vs 176). Il numero di fratture cliniche (incidenza cumulativa globale delle prime fratture cliniche durante tutto il periodo di studio) è stato inferiore nel gruppo Denosumab (=92/1709) rispetto al gruppo placebo (=176/1709). Il numero più basso di fratture nel gruppo Denosumab è stato riportato in tutti i sottogruppi di pazienti, compreso il sottogruppo con T-score inferiore a meno 1 al basale e il sottogruppo con T-score superiore o uguale a meno 1 al basale. Tra gli endpoint secondari era compresa la variazione a 36 mesi della BMD a livello di colonna lombare, femore e testa femorale. I risultati hanno evidenziato nelle pazienti trattate con denosumab un aumento della BMD del 10% a livello della colonna lombare, del 7,9% a livello del femore e del 6,5% a livello della testa femorale rispetto alle donne del gruppo placebo ($p < 0,0001$).

Nello studio non è stato riportato alcun caso di osteonecrosi mandibolare/mascellare.

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato in pre-menopausa alla diagnosi e con menopausa indotta da chemioterapia adiuvante è stata valutato l'impatto dei bifosfonati sulla BMD: la maggior parte di questi studi ha evidenziato un vantaggio statisticamente significativo sulla preservazione della BMD con l'utilizzo di un bifosfonato con la sola eccezione relativa allo studio che ha utilizzato risedronato (Tabella n.15).

Nello studio CALGB 79809 oltre il 70 % delle pazienti ha ricevuto ormonoterapia (tamoxifene).

Tabella 15. Studi randomizzati con bifosfonati in pazienti con carcinoma mammario in premenopausa (alla diagnosi) e in menopausa da chemioterapia adiuvante.

Studio	Randomizzazione	N. pts	Chemioterapia adiuvante	Dose/schedula Bifosfonato	% variazione in BMD a livello colonna lombare	p
CALGB 79809-Shapiro 2011 ⁶	Zoledronico vs controllo	150	AC, Paclitaxel	Zoledronato 4 mg/IV ogni 3 mesi x 2 anni	+1,2 vs -6,7 a 1 anno	<0,001
Hershman 2008 ⁷	Zoledronico vs placebo	114	AC, Paclitaxel	Zoledronato 4 mg/IV ogni 3 mesi x 2 anni	-0,6 vs -4,4	< 0,05
Hines 2008 ⁸	Risedronato vs placebo	170	AC, Paclitaxel	Risedronato 35 mg/os/sett x 1 anno	-4,3 vs -5,8	0,18
Fuleihan Gel 2005 ⁹	Pamidronato vs Placebo	87	CAF	Pamidronato 60 mg/IV/ogni 3 mesi x 1 anno	+ 1,9 vs -3,2a a1 anno	0,002
Powles 1998 ¹⁰	Clodronato vs placebo	118	CMF, MMC, CEF	Clodronato 1600 mg/os/die x 2 anni	+0,3 vs -4 a 1 anno	0,003
Saarto 1997 ¹¹	Clodronato vs placebo	113	CMF	Clodronato 1600 mg/os/die x 2 anni	-0,7 vs -3,7 a 1 anno	0,0005

Da quanto riportato in letteratura, gli aminobisfosfonati ed il denosumab sono in grado di prevenire la perdita di BMD in corso di trattamento ormonale adiuvante.

B. PREVENZIONE PRIMARIA DELLE FRATTURE OSSEE

Quesito 18 *In pazienti postmenopausali ed in pazienti premenopausali (alla diagnosi di carcinoma mammario) in menopausa indotta da chemioterapia adiuvante o da LH-RHa, l'avvio della terapia con bifosfonati o denosumab per la prevenzione primaria delle fratture ossee è raccomandato sin dall'inizio della terapia ormonale adiuvante?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

DENOSUMAB

Lo studio ABCSG18^{5,12} di fase III prospettico, multicentrico, in doppio cieco ha arruolato 3.425 pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario operato e recettori ormonali positivi in terapia ormonale adiuvante con antiaromatase. Le pazienti sono state randomizzate (1:1) a ricevere Denosumab 60 mg/sottocute/ogni 6 mesi vs placebo. L'endpoint primario era il tempo alla prima frattura. Denosumab ha dimostrato di aumentare in maniera statisticamente significativa il tempo alla prima frattura rispetto a placebo (HR = 0,5; 95% CI 0,39-0,65; $p < 0,0001$), con effetto indipendente dall'età della paziente, dalla durata della terapia endocrina e dai valori della BMD basale (vedi i risultati dettagliati nei paragrafi precedenti relativi alla prevenzione della perdita minerale ossea e delle fratture ossee). Nello studio non è stato riportato alcun caso di osteonecrosi mandibolare/mascellare.

ACIDO ZOLEDRONICO

Negli studi Z-FAST, ZO-FAST e E-ZO-FAST¹⁻³, l'acido zoledronico upfront non ha evidenziato una riduzione delle fratture ossee rispetto al braccio delayed; tuttavia la capacità dell'acido zoledronico di ridurre l'incidenza di fratture non traumatiche è stata valutata nell'ambito di endpoint secondari o di analisi esplorative e questi studi erano sottopotenziati per dimostrare differenze.

In una metanalisi⁴ che ha valutato 15 studi randomizzati per stimare l'effetto dell'acido zoledronico sulla sopravvivenza e sul tasso di fratture, è stato evidenziato (in 7 studi valutati per rischio fratture: 7.967 pazienti) una riduzione statisticamente significativa del rischio di fratture pari al 22% (Odds Ratio=0,78; 95% CI 0,63-0,96; $p=0,02$) con l'acido zoledronico. Il tasso cumulativo di osteonecrosi mandibolare è stato pari allo 0,52% nelle pazienti trattate con acido zoledronico (25 delle 4.774 pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di acido zoledronico) versus lo 0% nel braccio di controllo.

Un'altra metanalisi è stata condotta dall'EBCTCG¹³ valutando i dati individuali di 18.766 pazienti con carcinoma mammario operato in fase iniziale, sia estrogeno-positivo che estrogeno-negativo, sia in pre- che in post-menopausa, arruolate in 26 trial e randomizzate a ricevere bisfosfonati o placebo. Endpoint coprimari erano: qualsiasi ripresa di malattia, ripresa a distanza e mortalità da carcinoma mammario⁶. Gli

aminobisfosfonati utilizzati in questi studi sono stati: acido zoledronico, ibandronato, pamidronato, risedronato e alendronato. L'unico non-aminobisfosfonato è stato il clodronato.

Tra gli endpoint secondari era invece compreso il tasso di fratture ossee. Le informazioni sulle fratture ossee erano disponibili per 13.341 (71%) delle 18.766 pazienti.

Tra queste, 422 (6,3%) delle 6.649 trattate con bisfosfonati hanno avuto una frattura ossea rispetto alle 487 (7,3%) del gruppo di controllo (RR=0,85; CI95% 0,75-0,97; 2p=0,02) e un rischio di frattura a 5 anni ridotto dal 6,3% al 5,1%, con un minimo effetto nel primo anno e un maggior guadagno negli anni 2-4 di trattamento.

ALENDRONATO, RISEDRONATO, IBANDRONATO

In letteratura, i bisfosfonati alendronato, risedronato, ibandronato hanno evidenziato riduzione del rischio di fratture ossee in donne osteoporotiche in postmenopausa, ma non in pazienti con carcinoma mammario in terapia ormonale, in cui invece sono stati valutati nella prevenzione della perdita di massa ossea (BMD) alle stesse dosi utilizzate per la riduzione del rischio di frattura nelle donne con osteoporosi postmenopausale^{14,15}. Anche l'acido zoledronico, negli studi Z-FAST, ZO-FAST e E-ZO-FAST¹⁻³ è stato valutato in pazienti in postmenopausa in terapia ormonale con antiaromatasi nella prevenzione della perdita di massa ossea (endpoint primario): la dose utilizzata è stata quella di 4 mg/IV/ogni 6 mesi, diversa da quella utilizzata nell'osteoporosi e pari a 5 mg/IV/ogni 12 mesi. In questi studi (Z-FAST, ZO-FAST e E-ZO-FAST)¹⁻³ il dosaggio di 4 mg/IV/ogni 6 mesi ha determinato una riduzione della perdita di massa ossea simile a quella ottenuta nelle donne con osteoporosi postmenopausale. In questi studi¹⁻³ la capacità dell'acido zoledronico di ridurre l'incidenza di fratture ossee non traumatiche è stata valutata all'interno di endpoint secondari o di analisi esplorative, in quanto tali studi erano sotto potenziati per dimostrare differenze. Due metanalisi^{4,13} hanno invece evidenziato una riduzione statisticamente significative del rischio di fratture con acido zoledronico in pazienti con carcinoma mammario operato.

Le dosi di alendronato, risedronato e acido zoledronico raccomandate per la prevenzione primaria delle fratture nell'ambito della Nota 79 sono quelle raccomandate nelle donne con osteoporosi.

Pazienti in pre-menopausa alla diagnosi di EBC

Nel caso di pazienti con carcinoma mammario operato e recettori ormonali positivi in pre-menopausa in terapia con LH-RH agonisti o in menopausa da chemioterapia adiuvante, non ci sono evidenze relative alla prevenzione primaria delle fratture ossee con l'utilizzo di farmaci inibitori del riassorbimento osseo.

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato in pre-menopausa alla diagnosi e con menopausa indotta da chemioterapia adiuvante è stata valutato l'impatto dei bifosfonati sulla BMD: la maggior parte di questi studi randomizzati ha evidenziato un vantaggio statisticamente significativo sulla preservazione della BMD con l'utilizzo di un bifosfonato con la sola eccezione relativa allo studio che ha utilizzato risedronato (Tabella n. 15). Tuttavia, poiché l'entità dell'effetto sulla BMD, ai medesimi dosaggi utilizzati nell'osteoporosi post-menopausale (per clodronato e pamidronato) è risultato sovrapponibile, questi risultati lasciano supporre un medesimo effetto antifratturativo anche in queste pazienti¹⁴.

Il momento per iniziare i farmaci inibitori del riassorbimento osseo nella prevenzione primaria delle fratture non è univocamente definito a livello internazionale.

Tuttavia, i seguenti fattori supportano l'avvio della terapia con bifosfonati o denosumab per la prevenzione delle fratture ossee sin dall'inizio della terapia ormonale adiuvante:

- 1) la mancanza di un'evidenza di una soglia di T-score validata in questo setting di pazienti (definita solo in expert opinion) e in assenza di una definita predittività della BMD sul rischio di frattura in questo setting di pazienti;
- 2) una velocità di perdita di massa ossea particolarmente elevata qualora indotta da terapia endocrina adiuvante, che quindi rappresenta di per sé un fattore di rischio indipendente;
- 3) un'elevatissima prevalenza di osteoporosi/fratture e/o altri fattori di rischio per frattura in pazienti con neoplasia della mammella;
- 4) l'evidenza che sia in pre-menopausa che in post-menopausa la terapia con inibitori del riassorbimento osseo è più efficace se utilizzata up-front anziché dopo una frattura o perdita di BMD¹⁻³;
- 5) l'evidenza che la riduzione del rischio fratturativo (con denosumab) prescinde dai livelli di BMD al momento dell'inizio della terapia antiriassorbitiva⁵;

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi non sono state riscontrate limitazioni in termini di rischio di bias, imprecisione, inconsistenza, diretta applicabilità dei risultati (indirectness) e publication bias.

Tuttavia, in alcuni degli studi considerati (Z-FAST, ZO-FAST e E-ZO-FAST¹⁻³), la valutazione dell'incidenza di fratture ossee non traumatiche è stata valutata all'interno di endpoint secondari o di analisi esplorative, pertanto tali studi erano sottopotenziati per dimostrare differenze. Infine, in pazienti in pre-menopausa in terapia con LH-RH agonisti o in menopausa da chemioterapia adiuvante, non ci sono evidenze relative alla prevenzione primaria delle fratture ossee con l'utilizzo di farmaci inibitori del riassorbimento osseo; tuttavia, poiché l'entità dell'effetto sulla BMD, ai medesimi dosaggi utilizzati nell'osteoporosi postmenopausale è risultato sovrapponibile, questi risultati lasciano supporre un medesimo effetto antifratturativo anche in queste pazienti.

Bilancio beneficio/danno: nel complesso il bilancio beneficio danno appare in favore dell'avvio della terapia con farmaci inibitori del riassorbimento osseo sin dall'inizio della terapia ormonale adiuvante alla luce della riduzione significativa del rischio fratturativo a fronte di un profilo di tossicità accettabile (tassi cumulativi modesti di osteonecrosi mandibolare).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	Per le pazienti con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, in terapia ormonale adiuvante in postmenopausa oppure in premenopausa (alla diagnosi di carcinoma mammario) e in successiva menopausa indotta da chemioterapia adiuvante o da LH-RHa, la terapia con farmaci inibitori del riassorbimento osseo dovrebbe essere presa in considerazione sin dall'inizio della terapia ormonale adiuvante per ridurre il rischio di fratture ossee ¹⁻³ .	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

N.B. **NOTA 79 e farmaci inibitori del riassorbimento osseo nelle pazienti con carcinoma mammario operato in terapia ormonale adiuvante.**

In Italia, la Nota 79 (determina n. 589 della GU n.115 del 20-05-2015) autorizza l'utilizzo di tre aminobifosfonati e di denosumab per la prevenzione primaria delle fratture ossee nelle donne ad alto rischio perché in blocco ormonale adiuvante per carcinoma mammario. Questi farmaci sono prescrivibili a carico del SSN con questa indicazione.

I tre aminobifosfonati sono:

- **acido zoledronico (5 mg/IV/ogni 12 mesi)**
- **alendronato (70 mg/os/ settimana± vit D)**

- **risedronato (35 mg/os/settimana)**

L'acido zoledronico è prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate, alla dose di 5 mg/IV/ogni 12 mesi: per tale schedula, l'oncologo non rientra tra gli specialisti prescrittori (Determina AIFA n.1490/2015, GU n.279 del 30-11-2015).

Per il denosumab (60 mg/sc/ogni 6 mesi) la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, rinnovabile, della durata di 12 mesi da parte di medici specialisti, Universitari o delle Aziende Sanitarie.

Secondo la Determina AIFA n.1490/2015 (GU n.279 del 30-11-2015) anche gli oncologi rientrano tra specialisti prescrittori di Denosumab al dosaggio di 60 mg/sc/ogni 6 mesi.

DURATA OTTIMALE

La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati o denosumab nelle donne con carcinoma della mammella in terapia ormonale adiuvante non è definita. Tuttavia, nella pratica comune essa viene proseguita almeno per tutto il periodo di trattamento ormonale adiuvante. I dati a supporto di ciò sono indiretti^{14,15} ma corrispondono all'evidenza per cui in una donna in terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi l'effetto di azzeramento degli estrogeni circolanti si completa in breve tempo e l'effetto di protezioni sul tumore del seno è rapido tanto quanto il danno allo scheletro.

Il rischio fratturativo aumenta con la durata della terapia e si concentra principalmente a carico della colonna vertebrale, anche se potenzialmente tutto lo scheletro è reso più fragile. Un aspetto assolutamente rilevante è che queste fratture avvengono per eventi atraumatici e spesso in presenza di un esame densitometrico (MOC) quasi normale o solo modicamente ridotto, dal momento che il danno riguarda principalmente la "qualità" dell'osso più che la massa ossea.

Nel caso di trattamento con denosumab, è pratica clinica comune interrompere denosumab sei mesi dopo il termine della terapia ormonale adiuvante.

INTEGRAZIONE DI CALCIO E VITAMINA D

È importante garantire accanto alla terapia antiassorbitiva ossea adeguati livelli di vitamina D e di calcio per via alimentare o per integrazione, in modo da supportare l'azione dei farmaci antiassorbitivi ossei. Il fabbisogno giornaliero di calcio per donne in menopausa è di 1500 mg mentre l'introito medio di Vitamina D raccomandato è di 400-800 UI/die ma può variare in base allo stato carenziale del singolo soggetto e pertanto, anche l'eventuale supplementazione, deve essere controllata e suggerita su base individuale.

LA GESTIONE DEL RISCHIO DI OSTEONECROSI MASCELLARE E MANDIBOLARE

Come ricordato il trattamento con bifosfonati/denosumab può associarsi ad un rischio di osteonecrosi della mascella/mandibola.

La definizione di osteonecrosi mascellare/mandibolare prevede la presenza di tre criteri:

- A) un' area di osso esposto nel cavo orale a livello mascellare/mandibolare, che non guarisce dopo 8 settimane dall'identificazione da parte di personale sanitario,
- B) in soggetti che sono in terapia o hanno assunto bifosfonati o denosumab, e
- C) non sono mai stati trattati con terapia radiante nella regione testa-collo¹⁶.

La natura di questa condizione è, in sintesi, riconducibile a una osteomielite cronica generalmente sostenuta da batteri della flora microbica orale (*Actinomyces*, ma anche stafilococchi, streptococchi e candida) che porta a necrosi il tessuto osseo, alla sua esposizione, con scarsa tendenza al sequestro. La patogenesi è complessa e multifattoriale e la sequenza è variamente definita. Non è un effetto necrotico/tossico diretto dei farmaci, ma l'inibizione protratta dell'attività osteoclastica e dell'angiogenesi, i deficit immunitari innati o acquisiti e gli interventi odontoiatrici invasivi espongono all'infezione^{17,18}.

Il quadro clinico è stato originariamente raggruppato in 3 stadi in base alla presenza di osso esposto:

- ma senza dolore e segni di infezione (stadio 1),
- con dolore e segni di infezione (stadio 2),
- alla comparsa di fistolizzazione, frattura e osteolisi (stadio 3).

La gran parte dei casi di osteonecrosi nei pazienti con osteoporosi è collocabile allo stadio 0-1 mentre quelli con osteonecrosi in pazienti oncologici sono in stadio 2-3^{19,20}.

Un elemento che differenzia l'osteonecrosi mascellare/mandibolare in corso di osteoporosi e in corso di tumore è la sua frequenza. La condizione nei pazienti con osteoporosi è poco frequente, con un'incidenza tra 0,01% e 0,15% pazienti per anno di esposizione e appare solo leggermente superiore a quella rilevata nella popolazione generale. Per quanto riguarda l'incidenza di osteonecrosi mascellare/mandibolare nei pazienti oncologici è simile in quelli trattati con acido zoledronico (4 mg/mese, 1%) e denosumab (120 mg/mese, tra 0,7 e 1,9%) e comunque circa 100 volte superiore ai soggetti non trattati. Globalmente il rischio di osteonecrosi nei pazienti con osteoporosi è circa 100 volte inferiore a quello dei soggetti neoplastici^{17,18}. Anche se vi sono casi segnalati di osteonecrosi mascellare/mandibolare insorta spontaneamente, un pressoché costante fattore di rischio (evento trigger) è l'intervento odontoiatrico invasivo, principalmente l'estrazione dentaria. Nei pazienti oncologici la valutazione odontoiatrica e l'eventuale bonifica preventiva (prima di iniziare la terapia con bifosfonati o denosumab) del cavo orale ha abbattuto drasticamente il rischio di osteonecrosi. Inoltre, le estrazioni dentarie con adeguata profilassi antibiotica e monitoraggio della guarigione del sito estrattivo non sembrano determinare un'osteonecrosi mascellare/mandibolare. A questo proposito è molto importante sottolineare che il mancato trattamento di una patologia odontoiatrica per evitare il rischio rappresenta esso stesso un rischio^{21,22}.

Dopo oltre 4 anni di trattamento per osteoporosi, le estrazioni o gli interventi invasivi in cavo orale possono essere fatti in sicurezza insieme a una adeguata terapia antibiotica. La sospensione di un farmaco inibitore del riassorbimento osseo prima di un intervento odontoiatrico non trova nessun razionale con i bifosfonati e non vi è alcuna evidenza che ciò prevenga l'osteonecrosi del mascellare. Per il diverso profilo farmacodinamico del denosumab rispetto ai bisfosfonati, la sospensione di questo farmaco porta a una rapida cessazione della sua azione, azzerando così il rischio (ma anche in parte i benefici) legato allo stesso. In letteratura i casi di osteonecrosi mascellare/mandibolare in pazienti oncologici trattati con denosumab si sono risolti tutti con una terapia conservativa rispetto a quelli avvenuti in corso di trattamento con acido zoledronico. L'implantologia infine non è considerata nelle linee guida specialistiche una procedura per sé da evitare ma da valutarsi caso per caso, come riportato nelle raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari SIPMO-SICMF¹⁹.

Per la sospensione del farmaco in previsione di un intervento odontoiatrico sia in oncologia sia nell'osteoporosi, dato il favorevole rapporto rischio/beneficio, è pratica clinica assodata che ogni decisione venga discussa dall'odontoiatra con lo specialista che ha prescritto il farmaco. Decidere unilateralmente o peggio decidere di non intervenire oggi è un atteggiamento considerato non accettabile²³.

C. PREVENZIONE DELLE RICADUTE ED IL MIGLIORAMENTO DELLA SOPRAVVIVENZA

Bisfosfonati

Due studi randomizzati di fase III, i cui risultati sono stati pubblicati per esteso, hanno valutato l'efficacia di acido zoledronico in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale.

Nello studio ABCSG-12 il farmaco è stato somministrato alla dose di 4 mg ogni 6 mesi per 5 anni in pazienti in premenopausa con carcinoma mammario endocrino-sensibile sottoposte a tamoxifene associato a LHRHa oppure anastrozolo associato a LHRH-analogo (trattamento somministrato per 3 anni). L'end point primario dello studio era la DFS (sopravvivenza libera da malattia).

Ad un follow-up di circa 48 mesi questo studio ha dimostrato un vantaggio relativo del 35% ed assoluto del 3,2% in sopravvivenza libera da malattia a favore del gruppo di pazienti che ricevevano anche acido zoledronico²⁴. Un aggiornamento recente di questo studio a 62 mesi di follow up evidenzia anche un beneficio in sopravvivenza globale solo nel sottogruppo di donne di età >40 anni, con una riduzione proporzionale del rischio di morte del 43%^{25,26}.

Lo studio AZURE^{27,28} ha randomizzato più di 3.000 pazienti a ricevere o meno acido zoledronico alla dose di 4 mg ogni 3-4 settimane per le prime sei somministrazioni, seguito da 8 dosi ogni 3 mesi e infine 5 dosi ogni 6 mesi per completare 5 anni di trattamento. Ad un follow-up mediano di 59 mesi non si è assistito a nessun beneficio in termini di sopravvivenza libera da evento (obiettivo principale dello studio). L'analisi per sottogruppi non pianificata non ha evidenziato nessun beneficio di acido zoledronico nel gruppo di pazienti con carcinoma mammario ER-positivo in premenopausa. Lo studio ha invece

evidenziato un vantaggio in sopravvivenza libera da evento e in sopravvivenza globale nel sottogruppo di pazienti in postmenopausa con età >60 anni oppure in postmenopausa da almeno 5 anni.

In una metanalisi⁴ che ha valutato 15 studi randomizzati per stimare l'effetto dell'acido zoledronico sulla sopravvivenza e sul tasso di fratture, è stato evidenziato (in 5 studi valutati per rischio di morte: 6.414 pazienti) una riduzione statisticamente significativa del rischio di morte del 19% (HR=0,81; 95% CI 0,70-0,94; p=0,007). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata evidenziata per la DFS (7 studi analizzati, 7.541 pazienti) (HR=0,86; CI 95% 0,70-1,06; p=0,15) né per l'incidenza di metastasi ossee (7 studi, 7.543 pazienti) (Odds Ratio=0,94; CI 95% 0,64-1,37; p=0,74). Il tasso cumulativo di osteonecrosi mandibolare è stato pari allo 0,52% nelle pazienti trattate con acido zoledronico (25 su 4.774 pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di acido zoledronico) e 0% nel braccio di controllo.

Un'altra metanalisi è stata condotta dall'EBCTCG valutando i dati individuali di 18.766 pazienti con carcinoma mammario operato in fase iniziale, sia estrogeno-positivo che estrogeno-negativo, sia in pre- che in post-menopausa, arruolate in 26 trial randomizzate tra bisfosfonati e placebo per valutare come endpoint coprimari qualsiasi ripresa di malattia (a distanza, loco regionale, nuovo tumore mammario contro laterale), ripresa a distanza e mortalità da carcinoma mammario¹³. Gli aminobisfosfonati utilizzati in questi studi sono stati: acido zoledronico, ibandronato, pamidronato, risedronato e alendronato. L'unico non-aminobisfosfonato è stato il clodronato.

I risultati di questa metanalisi evidenziano globalmente, con l'uso di bisfosfonati, una riduzione statisticamente significativa in ripresa a distanza (RR=0,92; CI95% 0,85-0,99; 2p=0,03), ripresa a livello osseo (RR =0,83; CI 95%0,73-0,94; 2p=0,004) e mortalità per carcinoma mammario (RR=0,91; CI95% 0,83-0,99; 2p=0,04). Mentre tra le donne in pre-menopausa non è stato evidenziato alcun vantaggio, nelle donne in post-menopausa l'uso dei bisfosfonati è risultato associato ad una statisticamente significativa riduzione del rischio di sviluppare ripresa di malattia (RR=0,86; CI95% 0,78-0,94; 2p=0,002), della ripresa a distanza (RR=0,82; CI95% 0,74-0,92; 2p=0,0003) e della ripresa a livello osseo (RR=0,72; CI95% 0,60-0,86; 2p=0,0002) corrispondente ad un aumento del 3% circa della sopravvivenza senza metastasi ossee a 10 anni. Sempre nel setting post-menopausale, i bisfosfonati sono risultati associati ad una riduzione del rischio di morte per cancro della mammella del 18% (RR=0,82; CI95% 0,73-0,93;

2p=0,002) corrispondente ad una riduzione assoluta a 10 anni del 3,1%, e della mortalità da qualunque causa del 2,3%.

L'effetto sulla riduzione della ripresa a livello osseo è stato osservato sia per gli aminobisfosfonati più testati (acido zoledronico, n=9.290 e ibandronato, N=3.072) che per i non aminobisfosfonati (clodronato, n=5.053); sia per le diverse schedule utilizzate: a bassa intensità come per osteoporosi (acido zoledronico ogni 6 mesi) oppure più intensive come quelle approvate per la fase metastatica (acido zoledronico mensile, ibandronato orale giornaliero, clodronato orale giornaliero); sia nei tumori estrogeno-negativi che positivi; sia nei tumori G1, che G2 e G3; sia nelle pazienti con linfonodi negativi che positivi; sia in presenza o assenza di chemioterapia adiuvante.

Lo studio SWOG S0307 ha confrontato l'efficacia di 3 bifosfonati. In questo studio 6.097 pazienti con carcinoma mammario operato stadio I-III sono state randomizzate a ricevere per 3 anni totali: clodronato (1600 mg/os/die), ibandronate (50 mg/os/die) o acido zoledronico (4 mg IV mensile x 6, quindi ogni 3 mesi x 2 anni e mezzo²⁹). Lo studio non ha mostrato differenze per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia (DFS), endpoint primario. La DFS a 5 anni è stata infatti pari all'88% per clodronato e acido zoledronico e all'87% per ibandronato. L'incidenza di osteonecrosi mascellare/mandibolare è stata più alta per chi aveva ricevuto acido zoledronico (1,2%) rispetto a ibandronato (0,6%) e clodronato (0,3%).

Le fratture ossee non differivano tra i vari gruppi di trattamento.

Nello studio ZO-FAST (n=1.065)² (Coleman), in cui la DFS era un endpoint secondario, l'acido zoledronico upfront riduceva in maniera statisticamente significativa il rischio di eventi di ripresa di malattia in tutte le sedi (osso e non osso), mentre gli studi più piccoli, Z-FAST (=602)¹ e E-ZO-FAST (n=527)³, non hanno evidenziato beneficio in DFS.

Denosumab

Lo studio ABCSG18 è uno studio di fase III prospettico, multicentrico, in doppio cieco in cui 3.425 pazienti postmenopausali con carcinoma mammario operato HR+ candidate ad AI sono state randomizzate 1:1 a ricevere Denosumab 60 mg/sottocute/ogni 6 mesi o placebo⁵. L'endpoint primario era il tempo alla prima frattura (vedi i risultati nei paragrafi precedenti relativi alla prevenzione della perdita minerale ossea e delle fratture ossee).

Ad un follow up di 8 anni, Denosumab si è dimostrato in grado di migliorare significativamente la DFS, com un tasso a 5 anni pari all'87,3% rispetto al 77,5% del gruppo placebo (HR= 0,82, 95% CI 0,69-0,98, p=0,026)⁶.

Un ulteriore studio (D-CARE) ha randomizzato 4509 pazienti con carcinoma mammario in stadio precoce ad alto rischio (linfonodi positivi, 93.5%, recettori per l'estrogeno positivo 77%, chemioterapia con antracicline e/o taxani 95.9%) a ricevere trattamento standard associato o meno a Denosumab³⁰. Non è stata osservata nessuna differenza in termini di sopravvivenza libera da metastasi ossee, DFS o OS.

Ad oggi i dati disponibili evidenziano che l'uso di bisfosfonati adiuvanti determina un significativo miglioramento della DFS in donne in postmenopausa⁹, mentre discordanti sono i dati relativi all'effetto del denosumab adiuvante nei due studi randomizzati.

Questi farmaci non possono essere prescritti allo scopo di migliorare la sopravvivenza.

7 Terapia sistemica neoadiuvante

(Diagramma n.9)

La terapia sistemica neoadiuvante si riferisce al trattamento sistemico del carcinoma mammario somministrato prima della terapia chirurgica potenzialmente radicale. Tipicamente, la terapia neoadiuvante è intesa come chemioterapia pre-operatoria (NAC), associata o meno a farmaci biologici, sebbene vi sia un crescente interesse ad espandere il ruolo della terapia endocrina neoadiuvante (NET) in alcuni sottogruppi di pazienti con malattia endocrino-sensibile.

7.1 Obiettivi e selezioni delle pazienti

7.1.1 Carcinoma mammario operabile

La somministrazione del trattamento sistemico nel setting neoadiuvante si associa a tassi di sopravvivenza globale equivalenti rispetto alla somministrazione del medesimo trattamento sistemico nel setting post-operatorio (adiuvante). In particolare, una metanalisi per singola paziente ha confrontato gli esiti della terapia sistemica neoadiuvante vs adiuvante, sulla base dei dati provenienti da 4.756 donne arruolate in 10 studi avviati tra il 1983 e il 2002¹. Nel confronto tra chemioterapia neoadiuvante vs adiuvante non è stata

osservata alcuna differenza significativa in termini di tassi di recidiva a distanza (rischio a 15 anni: 38.2% vs 38%, RR 1.02, IC 95% 0.92-1.14, p=0.66), di mortalità carcinoma mammario-correlata (rischio a 15 anni: 34.4% vs 33.7%, RR 1.06, IC 95% 0.95-1.18, p=0.31) o di mortalità globale (rischio a 15 anni: 40.9% vs 41.2%, RR 1.04, IC 95% 0.94-1.15, p=0.45). Il trattamento sistemico neoadiuvante è risultato essere associato ad aumentato rischio di recidiva locale (recidiva locale a 15 anni: 21.4% vs. 15.9%, HR 1.37, IC 95% 1.17-1.61, p=0.001), attribuibile almeno in parte al maggiore uso di chirurgia conservativa, con maggior rischio sostanzialmente confinato alle donne in trials in cui la chirurgia era stata omessa).

Pertanto, a fronte di tassi di recidiva a distanza e sopravvivenza globale sovrapponibili tra trattamento sistemico somministrato nel setting adiuvante vs neoadiuvante, si osservano una serie di vantaggi correlati alla terapia neoadiuvante, tra cui:

- **Possibilità di determinare un downstaging della neoplasia primitiva, consentendo quindi un trattamento chirurgico di tipo conservativo in pazienti altrimenti candidate a trattamento chirurgico demolitivo d'emblée:**

- nel carcinoma mammario localmente avanzato (stadio IIB-IIIC, qualora operabile), in quanto, indipendentemente dal sottotipo, nella maggioranza dei casi considerato non suscettibile di chirurgia conservativa
- nel carcinoma mammario in stadio iniziale (compresi gli stadi I o IIA) qualora la chirurgia conservativa non sia immediatamente proponibile (per esempio a causa di un elevato rapporto tumore-mammella) o quando l'esito cosmetico atteso sia sub-ottimale a causa di una particolare localizzazione tumorale.

- **Possibilità di consentire una valutazione prognostica sulla base della risposta patologica dopo trattamento sistemico neoadiuvante.**

Appare infatti consolidato il ruolo prognostico positivo – a livello di singola paziente – del raggiungimento della risposta patologica completa dopo trattamento sistemico neoadiuvante. In particolare, in un'ampia meta-analisi promossa da FDA (CtNeoBC), che ha incluso 11955 paziente arruolati in 12 trial clinici, è stata riportata un'associazione altamente significativa – a livello di

singolo paziente - tra raggiungimento della risposta patologica completa (definita come assenza di malattia residua invasiva nella mammella e nei linfonodi - ypT0/is, N0) e sopravvivenza, in termini di sopravvivenza libera da eventi (EFS) e sopravvivenza globale (OS). Tale associazione è stata riportata nella popolazione globale e in tutti i sottotipi di carcinoma mammario (HR+/HER2-, HER2+, triplo-negativo). Tuttavia, la forza di tale associazione è risultata essere più robusta nei sottotipi caratterizzati da maggiore aggressività biologica, quali l'HER2-positivo ed il triplo-negativo².

- **Possibilità di calibrare il trattamento post-operatorio sulla base della presenza di malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante.**

Infatti, la presenza di malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante rappresenta un riconosciuto fattore prognostico negativo. In questo contesto, come ampiamente dettagliato nel paragrafo successivo (vedi paragrafo “La terapia post-chirurgia”), a seconda del sottotipo di carcinoma mammario, sono disponibili diverse opzioni terapeutiche per le pazienti che non hanno raggiunto la risposta patologica completa dopo trattamento sistemico neoadiuvante standard (pertanto considerate “ad alto rischio”). Tali opzioni non sono peraltro disponibili nel setting adiuvante “d’emblée”:

- **Carcinoma mammario HER2-positivo**

Al momento della stesura delle linee guida, nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo e malattia residua dopo terapia sistemica neoadiuvante, è oggi disponibile, nell’ambito di un programma ad uso compassionevole (dal Settembre 2019), il farmaco TDM1 in fase adiuvante (sulla scorta dei risultati dello studio Katherine³).

Oppure, è proponibile l’arruolamento in trial clinici di trattamenti farmacologici sperimentali, in pazienti ad alto rischio, selezionate (anche) sulla base della presenza di malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante

- **Carcinoma mammario triplo-negativo**

Nelle pazienti con carcinoma mammario triplo negativo e malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante è disponibile una monochemioterapia con capecitabina (sulla scorta dei risultati dello studio CreateX⁴), o, arruolamento in trial clinici con trattamenti farmacologici sperimentali (ad esempio di immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari) che

prevedono l'inclusione di pazienti ad alto rischio, selezionate (anche) sulla base della presenza di malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante

- **Carcinoma mammario HR-positivo/HER2-negativo**

Oltre al trattamento endocrino, in pazienti con carcinoma mammario HR-positivi/HER2-positivo e malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante vi è la possibilità di arruolamento in trial clinici di trattamenti farmacologici sperimentali (endocrinoterapia, inibitori di CDK 4/6) che prevedono l'inclusione di pazienti ad alto rischio, selezionate (anche) sulla base della presenza di malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante

A questo proposito, recenti evidenze di letteratura ricapitolate nelle raccomandazioni 2021 dell'ASCO⁵ riconoscono appropriata la NAC in combinazione con un trattamento anti-HER2 (trastuzumab +/- pertuzumab) nei casi di carcinoma mammario HER2-positivo con interessamento linfonodale ovvero senza interessamento linfonodale ma ad alto rischio di recidiva, escludendo i casi T1aN0 and T1bN0, HER2-positivi. C'è tuttavia incertezza riguardo alla possibilità di candidare al trattamento neoadiuvante pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo con rischio intermedio definito sulla base dello stadio cT1c e cN0. In particolare, tale sottogruppo di pazienti è stato incluso sia nello studio KATHERINE³ (a supporto dell'utilizzo del trattamento sistemico neoadiuvante e quindi di TDM-1 in caso di malattia residua), sia nello studio ATP⁶, con eccellenti tassi di sopravvivenza libera da recidiva in pazienti trattate con paclitaxel-trastuzumab nel setting adiuvante. Pertanto, in questo sottogruppo di pazienti andrà valutato il bilancio rischio/beneficio, ponderando da un lato il rischio di over-treatment e dall'altro di under-treatment. Anche per i casi di carcinoma mammario TN, le recenti linee guida dell'ASCO⁵ raccomandano la NAC in presenza di cN+ e/o almeno una malattia cT1c, risparmiando il trattamento pre-operatorio nei casi cT1a or cT1b in assenza di coinvolgimento linfonodale.

Diversamente, il ruolo della NAC nelle pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- è meno chiaro⁷⁻¹⁰; in particolare, rimane inevasa la domanda se a queste pazienti debba essere offerta la NAC o la terapia endocrina neoadiuvante (NET). Peraltro, le evidenze a supporto dell'uso dei test di profilazione genomica

per la scelta del trattamento neoadiuvante (NAC vs NET), in questo setting di pazienti, rimangono insufficienti.

La raccomandazione circa l'utilizzo di TDM1 post-neoadiuvante in pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo ad alto rischio con evidenza di malattia residua dopo trattamento neoadiuvante a base di chemioterapia + terapia anti-HER2 è oggetto del quesito GRADE n 19 al quale si rimanda.

Con Determina G.U del 21.09.2021 (Determina DG/1094/2021), TDM1 è stato approvato da AIFA come trattamento adiuvante in monoterapia di “pazienti adulti affetti da tumore mammario in stadio iniziale HER2-positivo con malattia invasiva residua a livello della mammella e/o dei linfonodi dopo terapia neoadiuvante a base di taxani e terapia mirata anti-HER2”, precedentemente sottoposte a trattamento neoadiuvante a base di taxani e trastuzumab (vedi scheda AIFA Allegato 10).

GRADE Quesito 19: Dovrebbe una terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1 vs Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2 essere utilizzato per carcinoma mammario operabile HER2 positivo con evidenza di malattia residua invasiva?

RACCOMANDAZIONE: Una terapia sistemica post-neoadiuvante con TDM1 vs Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2 può essere preso in considerazione in pazienti con carcinoma mammario operabile HER2 positivo ad alto rischio con evidenza di malattia residua dopo terapia neoadiuvante.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONALE A FAVORE

Qualità delle evidenze: Outcome di beneficio: Bassa; Outcome di danno: Bassa

Motivazioni commenti al rapporto Beneficio/Danno

Outcome di beneficio. E' stato preso in considerazioni al fini del quesito lo studio randomizzato (RCT) KATHERINE, condotto in pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo ed evidenza di malattia residua dopo trattamento neoadiuvante standard a base di chemioterapia e terapia anti-HER2. Nello studio 1486 pazienti sono state randomizzate a ricevere Trastuzumab post-neoadiuvante (743) oppure TDM1 post-neoadiuvante (743) a completamento dell'anno di trattamenti anti-HER2.

Il Panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di beneficio: distant disease-free surviva (DDFS), invasive disease-free survival (iDFS), overall survival (OS).

Per l'outcome DDFS sono stati considerati 1486 pazienti. E' stata riscontrata una differenza significativa a favore del trattamento con TDM1 in termini di DDFS (HR 0.60, 95% CI 0.45-0.79). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome DDFS è BASSA per la presenza di imprecisione in quanto l'optimal information size non è stata raggiunta e performance bias (studio open-label).

Per l'outcome iDFS sono stati considerati 1486 pazienti. E' stata riscontrata una differenza significativa a favore del trattamento con TDM1 in termini di DDFS (HR 0.50, 95% CI 0.39-0.64). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome iDFS è BASSA per la presenza di imprecisione in quanto l'optimal information size non è stata raggiunta e performance bias (studio open-label).

Per l'outcome OS sono stati considerati 1486 pazienti. Non è stata riscotnata alcuna differenza significativa in

termini di OS (HR 0.70, 95% CI 0.47-1.05). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome OS è BASSA per la presenza di imprecisione in quanto l'optimal information size non è stata raggiunta e detection bias (71 pazienti nel braccio T-DM1 hanno discontinuato il trattamento passando al braccio trastuzumab e completando 14 cicli di trattamento).

Il Panel ha giudicato come CRITICA l'importanza degli effetti desiderabili prevedibili derivanti dal trattamento con TDM1 rispetto a Trastuzumab.

Outcome di danno. Il Panel ha identificato i seguenti outcome di danno critici: qualsiasi evento avverso (AE) di grado 3/4, piastrinopenia grado 3/4, neuropatia periferica grado 2/3/4, discontinuazione del trattamento per AEs, qualsiasi evento cardiaco grado 3/4, cardiotoxicità (in termini di abbassamento del LVEF). Per ciascuno degli outcome critici di danno sono stati considerati 1460 pazienti. Il trattamento con TDM1 è risultato associato ad aumento del rischio di qualsiasi evento avverso grado 3/4 (RR 1.67, 95% CI 1.35-2.01), piastrinopenia grado 3/4 (RR 26.20, 95% CI 3.58-192.8), neuropatia periferica grado 2/3/4 (RR 4.25, 95% CI 2.22-8.11), discontinuazione del trattamento per AEs (RR 8.63, 95% CI 5.11-14.57). Non sono state osservate differenze significative in termini di qualsiasi evento cardiaco grado 3/4 e cardiotoxicità.

La qualità delle evidenze a supporto dell'outcome di danno discontinuazione del trattamento per AEs è bassa, mentre è moderata per i restanti outcome di danno critici.

La qualità dell'evidenza a supporto degli outcome di danno è BASSA per performance bias (studio open-label) e imprecisione in quanto l'optimal information size non è stata raggiunta.

Il Panel ha giudicato come MODERATA l'importanza degli effetti prevedibili non desiderabili.

Nel complesso, il Panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno **PROBABILMENTE A FAVORE** dell'intervento, a fronte dell'impatto favorevole in termini di DDFS e iDFS, ad un costo accettabile in termini di profilo di tossicità.

Implicazioni per le ricerche future: Appare prioritaria la valutazione di ulteriori biomarcatori predittivi di beneficio al TDM1 allo scopo di ottimizzare la selezione dei pazienti.

Qualità delle Prove: la qualità delle prove è stata giudicata BASSA prevalentemente per il rischio di distorsione (performance bias e detection bias)

Qualità globale delle evidenze: BASSA

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Giugno 2021

Votanti: Cortesi L, Folli S, Criscitiello C, Miglietta F, Biganzoli L, Zambelli A, Gori S.

Bibliografia

- 1 von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 Feb 14;380(7):617-628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30516102.

7.1.2 Carcinoma mammario localmente avanzato non operabili e carcinoma infiammatorio

In questi casi la neoplasia è giudicata non suscettibile di intervento chirurgico quale primo approccio terapeutico in quanto non radicalmente resecabile (R0) (per le dimensioni e/o per la presenza di cN2/N3). In questi casi, pertanto, il trattamento sistemico neoadiuvante ha la finalità di ottenere un'adeguata citoriduzione per permettere un'eventuale successiva chirurgia. In questo contesto, la chirurgia mammaria conservativa è presa in considerazione nei casi che ottengono un'ottima risposta clinica dopo trattamento sistemico neoadiuvante, ma non nelle forme di mastite carcinomatosa in cui l'indicazione chirurgica (quando fattibile) rimane la mastectomia radicale con dissezione ascellare. Inoltre, non va dimenticato che, anche in caso di tumore localmente avanzato primariamente inoperabile o di carcinoma infiammatorio, il raggiungimento della risposta patologica completa dopo trattamento sistemico neoadiuvante rappresenta un solido fattore prognostico positivo per la singola paziente. Infine, anche in questo setting di pazienti, è possibile calibrare il trattamento post-operatorio (post-neoadiuvante) sulla base della risposta patologica, in quanto la presenza di malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante consente l'accesso a strategie terapeutiche, in accordo al sottotipo di carcinoma mammario (vedi capitolo precedente).

7.2 La risposta patologica completa

Come già precedentemente accennato, oltre agli obiettivi clinici, il setting neoadiuvante rappresenta un formidabile modello per la ricerca traslazionale e clinica, grazie alla disponibilità di campioni tissutali pre- e post- terapia e grazie alla precoce evidenza di efficacia di cura, valutata in base alla risposta e in particolare al conseguimento della risposta patologica completa (pCR). A questo proposito, va ricordato che la definizione più ampiamente accettata di pCR osservabile dopo terapia sistemica neoadiuvante, prevede l'assenza di malattia invasiva residua a livello mammario e a livello linfonodale (ypT0ypN0). Poiché l'eventuale persistenza di carcinoma *in situ* non influisce sul rischio di recidiva a distanza, il caso di esclusiva malattia intraduttale residuale continua a corrispondere alla definizione di pCR (ypT0/is ypN0)².

La pCR documentata alla chirurgia dopo terapia sistemica neoadiuvante riveste un significato prognostico rilevante^{11,12,13}. Nella già citata metanalisi per singola paziente CTneoBC l'eradicazione della neoplasia

invasiva dalla mammella e dai linfonodi (ypT0ypN0 o ypT0/is ypN0) era associata ad una migliore EFS (ypT0ypN0: HR 0.44, IC 95% 0.39-0.51; ypT0/is ypN0: HR 0.48, IC 95% 0.43-0.54) e OS (HR 0.48, IC 95% 0.33-0.69) rispetto all'eradicazione del tumore invasivo dalla sola mammella. L'associazione tra pCR (ypT0/is ypN0) ed outcome a lungo termine è risultata più forte nelle pazienti con tumori a rapida crescita, tra cui i sottotipi triplo-negativi (EFS: HR 0.24, IC 95% 0.18-0.33; OS: HR 0.16, IC 95% 0.11-0.25) e HER2-positivi (EFS: HR 0.39, 95% CI 0.31-0.50; OS: HR 0.34, IC 95% 0.24-0.47)². La metanalisi ha permesso di confermare questo effetto prognostico a livello individuale (“per paziente”) ma non a livello di protocollo chemioterapico (“per trial”). I risultati della metanalisi CTneoBC, sono stati riprodotti da una successiva e più ampia metanalisi che ha coinvolto oltre 27.000 pazienti e che ha permesso di confermare il vantaggio in sopravvivenza (EFS e OS) per le pazienti che ottengono pCR, in particolare nei casi TNBC e HER2+, e di osservare l'assenza di vantaggio additivo offerto dal trattamento adiuvante post-chirurgico quando fosse ottenuta la pCR in fase neoadiuvante¹⁴.

7.3 Valutazione pre-trattamento

Valutazione del tumore – Prima di iniziare il trattamento sistemico neoadiuvante è raccomandata un'adeguata diagnosi istopatologica di malattia tramite biopsia, con determinazione dello stato recettoriale ormonale e di HER2. Nei casi indirizzati a terapia sistemica neoadiuvante, appare fortemente incoraggiato il posizionamento di clip radiopache intratumorali o di reperi dermatografici di superficie per facilitare la successiva chirurgia, specialmente quando è attesa una significativa riduzione/eradicazione della massa tumorale.

Valutazione di immagine - Nella maggior parte dei casi, la mammografia e l'ecografia mammaria sono considerati accertamenti sufficienti per documentare in modo accurato l'estensione di malattia prima della terapia neoadiuvante. Peraltro, è stato dimostrato come la risonanza magnetica (MRI) mammaria rappresenti lo strumento più sensibile per la valutazione della risposta di malattia in corso e al termine della terapia sistemica neoadiuvante e pertanto può essere considerata nei casi indirizzati a terapia sistemica neoadiuvante. Inoltre, la MRI può fornire informazioni rilevanti circa l'estensione tumorale in caso di sospetta malattia multicentrica, in caso di mammella densa alla Rx mammografia, in caso di adenopatie mammarie interne o ancora in caso di sospetta invasione dei muscoli e della parete toracica

sottostante. Per maggior dettaglio circa il ruolo della MRI si rimanda al capitolo dedicato alla stadiazione di malattia (vedi Cap 3.7).

Valutazione dei linfonodi – L'esame obiettivo dell'ascella è raccomandato in tutti i casi di nuova diagnosi di carcinoma mammario. Per i casi in cui siano identificate adenopatie ascellari all'esame fisico obiettivo sono suggeriti l'agospirato o l'agobiopsia per la conferma cito- istologica. Nei casi negativi alla valutazione obiettiva ascellare è raccomandato comunque l'esame strumentale ecografico. Come descritto nel Cap 5.1.2 (quesito clinico n. 7) in assenza di coinvolgimento linfonodale ascellare all'esame fisico obiettivo o all'imaging strumentale prima dell'inizio della terapia neoadiuvante è possibile effettuare la biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) al termine della terapia sistemica neoadiuvante. Ciò può evitare una chirurgia di dissezione ascellare potenzialmente inutile, mentre preserva le informazioni prognostiche ottenibili in base all'esame istologico relativo alla biopsia del linfonodo sentinella¹⁵.

Stadiazione di malattia - Per i pazienti in stadio clinico I o II di malattia non è necessario procedere con stadiazione strumentale per la ricerca di lesioni a distanza, mentre è suggerita nei casi di malattia in stadio III clinico o nei casi di carcinoma infiammatorio o ancora in pazienti con sintomi sospetti (compresi anormali valori di laboratorio) che potrebbero essere riferiti a metastasi occulte.

Raccomandazioni per il trattamento dopo chemioterapia primaria

Nessun caso di chemioterapia primaria dovrebbe essere intrapreso senza una formale discussione e approvazione all'interno del Meeting Multidisciplinare di un Centro di Senologia
Una consulenza pre-trattamento per la conservazione della fertilità deve essere offerta a tutte le donne in età fertile
Una stadiazione pre-trattamento (PET o TC TB e scintigrafia ossea) deve essere ottenuta prima del trattamento, quando indicato
Il Centro di senologia che prende in carico la paziente deve effettuare una revisione del materiale istologico e citologico, se eseguito altrove
Una adeguata documentazione radiologica deve comprendere la mammografia, l'ecografia e la RM, quando indicata, sia pre- che post-trattamento, per valutare la risposta
Una valutazione multidisciplinare deve essere effettuata durante la terapia in più occasioni per la valutazione clinica della risposta
In caso di risposta patologica parziale è necessario specificare, da parte del patologo, la valutazione del grado di risposta
Il trattamento radiante post trattamento sistemico neoadiuvante dovrebbe tenere in considerazione la risposta ottenuta e la situazione clinica pre-trattamento

7.4 Strategie di trattamento sistemico neoadiuvante in accordo al sottotipo di carcinoma mammario

- Nel **carcinoma mammario HR+/HER2-negativo** il trattamento sistemico neoadiuvante si basa su chemioterapia oppure, in casi selezionati, su ormonoterapia.
- Nel **carcinoma mammario HER2-positivo** il trattamento sistemico neoadiuvante si basa su chemioterapia in associazione ad agenti anti-HER2.
- Nel **carcinoma mammario triplo-negativo** il trattamento sistemico neoadiuvante si basa su chemioterapia.

CHEMIOTERAPIA

I regimi chemioterapici comunemente utilizzati in fase adiuvante sono efficaci anche come trattamenti neoadiuvanti. I regimi comunemente usati per i pazienti con malattia HER2-negativa includono regimi a base di antraciclina (A) e ciclofosfamide (C) seguiti o preceduti da un taxano (paclitaxel settimanale per 12 somministrazioni oppure paclitaxel o docetaxel a schedula trisettimanale per 4 cicli), accanto ai regimi senza antracicline, come per esempio la combinazione di docetaxel e ciclofosfamide (TC), ragionevolmente proposti nei casi in cui le antracicline siano controindicate.

Regimi con antracicline - Nelle pazienti HER2-negative sono tipicamente proposti 4 cicli con antraciclina e ciclofosfamide, eventualmente secondo schema a “dose-dense” (EC o AC ogni due settimane), seguiti dai taxani nello schema che considera paclitaxel settimanale per 12 cicli ovvero paclitaxel o docetaxel bi/tri-settimanale per 4 cicli. Altri schemi, meno utilizzati, prevedono combinazioni concomitanti di antracicline e taxani (TAC).

La preferenza per schemi di combinazione di antracicline e taxani (sequenziali o concomitanti) deriva primariamente dalla meta-analisi di Oxford condotta sui dati di chemioterapia adiuvante¹⁶.

Inoltre, diversi studi di neoadiuvante hanno dimostrato come l'aggiunta di un taxano a un regime a base di antracicline, in modo concomitante o sequenziale, sia associato a maggiori tassi di risposta^{17-22,7-9,11}. Ad esempio, nello studio NSABP-B27, 2.411 pazienti hanno ricevuto 4 cicli di AC neoadiuvante e quindi sono state randomizzate a non ricevere altra chemioterapia ovvero a ricevere ulteriori 4 cicli di docetaxel neoadiuvante (100 mg/m² q3w) o ancora a ricevere chirurgia seguita da 4 cicli di docetaxel adiuvante⁹. A

un follow-up di 8 anni, rispetto a solo AC, l'incorporazione di docetaxel nel setting neoadiuvante ha esitato in tassi più elevati di risposta clinica (91% contro 86%) e di pCR (26% vs 13%, $p < 0.001$) nonostante non sia stata osservata nessuna differenza significativa in sopravvivenza (OS a 8 anni: 75% vs. 74%, $p = 0.76$; DFS a 8 anni: 62% e 59%, $p = 0.29$).

Regimi senza antraciclina - Come nel setting adiuvante, anche nel setting neoadiuvante un regime senza antracicline può essere un'opzione ragionevole in pazienti selezionate, in particolare nei casi di età avanzata o in presenza di cardiopatie e/o di fattori di rischio cardiaci (i.e. ipertensione e diabete mellito). La combinazione TC (docetaxel e ciclofosfamide) è ampiamente utilizzata in fase adiuvante per la malattia HER2-negativa e l'impiego di questo regime in neoadiuvante è accettabile, anche se riportato in limitate esperienze^{18,19}. Nei casi di malattia HER2+, l'uso degli schemi contenenti antracicline è assai diffuso e rimane lo standard di riferimento, anche se sono descritte esperienze di risparmio delle antracicline, senza compromissione dell'attività e efficacia dei regimi pre-operatori, come nel caso dello studio TRAIN-2²² e dello studio KRISTINE²³.

Incorporazione di altri agenti chemioterapici - Quanto l'aggiunta di ulteriori agenti chemioterapici agli schemi a base di antracicline e taxani possa migliorare i tassi di risposta, è ancora oggetto di ricerca. Nello studio GBG GeparQuattro, non sono stati osservati benefici dall'aggiunta di capecitabina al trattamento standard a base di A-T, sia in termini di incremento della chirurgia conservativa che di incremento del tasso di pCR²⁴. Analogamente, nello studio NSABP B-40, non è stato osservato alcun beneficio dall'aggiunta di gemcitabina o capecitabina a docetaxel (T), seguita da doxorubicina e ciclofosfamide (AC), sia in termini di risposta clinica completa (cCR), di o pCR ovvero di chirurgia conservativa. Allo stesso modo, la sopravvivenza (OS e DFS) non è stata influenzata dall'aggiunta di capecitabina o gemcitabina^{25,26}.

Regimi contenenti platino -L'aggiunta di carboplatino ai regimi di chemioterapia neoadiuvante a base di antracicline e taxani in caso di carcinoma mammario triplo negativo è stata valutata in diversi studi.

In una recente revisione sistematica e metanalisi sono stati valutati 9 studi randomizzati (n=2109) che confrontavano regimi chemioterapici neoadiuvanti contenenti platino vs regimi privi di platino per pazienti con carcinoma mamamrio triplo negativo²⁷. Dei 9 studi inclusi, 7 confrontavano carboplatino +

antracicline e taxani vs antracicline e taxani, di cui 5 (GEICAM/2006-3, GeparSixto GBG66, CALGB 40603 Alliance, UMIN000003355 and BrighTNess) presentavano lo stesso backbone chemioterapico con antracicline e taxani nei due bracci di randomizzazione. La metanalisi di questi 5 studi ha mostrato come l'aggiunta di platino si associ ad un'umentata probabilità di ottenere una risposta patologica completa (54.2% vs 37.1% OR 2.04; 95% CI 1.39-3.00, $p < 0.001$). Tuttavia, l'utilizzo del platino non è stato associato ad una significativa migliore sopravvivenza in termini di event-free survival o overall survival, mentre il trattamento con platino è risultato associato ad un maggior rischio di tossicità ematologiche di grado 3-4.

Più nello specifico, va osservato come nello studio CALGB 40603, l'aggiunta di carboplatino ogni tre settimane a paclitaxel settimanale seguiti da AC "dose-dense" non ha dimostrato a distanza di 3 anni alcun beneficio in EFS²⁸; al contrario, nello studio GeparSixto l'aggiunta di carboplatino, a uno schema chemioterapico non convenzionale, ha permesso di osservare un miglioramento assoluto del 10% in termini di sopravvivenza (EFS)²⁹. I risultati di sopravvivenza del più ampio studio BrighTNess sono attesi. Il tema è affronto nello specifico quesito GRADE 20 di seguito riportato.

GRADE Quesito 20: Nelle donne con carcinoma mammario TRIPLO NEGATIVO (recettori ormonali negativi ed HER2-negativo) candidate a ricevere chemioterapia primaria/neoadiuvante, è raccomandabile l'aggiunta del platino ad uno schema standard con antracicline e taxani rispetto alla sola chemioterapia a base di antracicline e taxani?

RACCOMANDAZIONE: Nelle donne con carcinoma mammario triplo negativo (recettori ormonali negativi ed HER2 negativo) candidate a ricevere chemioterapia primaria/neoadiuvante, l'aggiunta del platino ad uno schema standard con antracicline e taxani può essere preso in considerazione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Qualità delle evidenze: Outcome di beneficio: Molto bassa; Outcome di danno: Bassa

Motivazioni commenti al rapporto Beneficio/Danno

Outcome di beneficio. Il Panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di beneficio: overall survival (OS), disease/event free survival (DFS/EFS), invasive disease-free survival (iDFS) e tassi di pCR. Sono stati presi in considerazione ai fini del quesito solo i 5 studi randomizzati (RCTs) all'interno dei quali il platino veniva aggiunto allo stesso regime standard a base di antracicline e taxani (1-7). Nessuno degli studi inclusi riportava l'invasive-DFS. Tre RCTs riportavano l'OS e la DFS/EFS mentre cinque i tassi di pCR. Non sono state evidenziate differenze significative a favore dell'aggiunta di platino né in DFS/EFS (HR 0.72, 95% CI 0.49–1.06) né in OS (HR 0.86, 95% CI 0.46–1.63). Nell'ambito degli RCTs che riportavano i tassi di pCR derivanti dall'aggiunta del platino allo stesso schema di chemioterapia con antracicline e taxani (solo all'interno dello studio BrighTNess il platino veniva somministrato in associazione con veliparib), il rischio era di 550 pCR ogni 1000 pazienti nel braccio con platino e di 372 ogni 1000 pazienti nel braccio di controllo (RR 1.48, 95% CI 1.20-1.83). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome pCR era bassa a causa della presenza di possibili detection bias (mancanza di mascheramento del valutatore) e di eterogeneità (I-

squared=55%). Pur in mancanza di evidenze tali da evidenziare una differenza in sopravvivenza (a causa del basso di numero di eventi e del breve follow up degli studi considerati), alla luce della differenza nei tassi di pCR, il Panel ha giudicato come MODERATE l'importanza degli effetti desiderabili prevedibili derivanti dall'aggiunta de platino ad un regime a base di antracline e taxani.

Outcome di danno. Il Panel ha identificato i seguenti outcome di danno: neutropenia febbrile, anemia (grado 3-4), trombocitopenia, eventi avversi seri (SAE). Solo la neutropenia febbrile ed i SAE sono stati giudicati outcome critici. L'aggiunta del platino ad un regime standard a base di antracicline e taxani è risultata associata ad un aumento del rischio di anemia grado 3-4 (RR 27.05, 95% CI 8.57 to 85.30), di SAE (RR 2.25, 95% CI 1.21 to 4.19) e di trombocitopenia grado 3-4 (RR 9.29, 95% CI 3.49 to 24.71). Nessuna differenza significativa è stata evidenziata per quanto riguarda il rischio di neutropenia febbrile (RR 1.40, 95% CI 0.97 to 2.01). Il Panel, anche alla luce dell'eterogeneità degli schemi di chemioterapia utilizzati nei diversi studi tale da poter influenzare l'incidenza degli eventi avversi, ha giudicato come SMALL l'importanza degli effetti prevedibili non desiderabili.

Sebbene rimanga non definito l'impatto dell'aggiunta del platino ad una chemioterapia neoadiuvante standard in termini di sopravvivenza, il Panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno incerto a favore dell'intervento per l'aumento in pCR che esso determina ad un costo accettabile in termini di profilo di tossicità.

Votazione rapporto Beneficio/danno

Favorevole	Incerto (Favorevole)	Incerto (sfavorevole)	Sfavorevole
	10	1	

Votazione forza della Raccomandazione

Forte a favore	Condizionata a favore	Condizionata a sfavore	Forte a sfavore
	10	1	

Implicazioni per le ricerche future: si rende necessario un più lungo follow up degli studi considerati al fine di poter evidenziare una differenza in sopravvivenza.

Qualità delle Prove.

La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: Eterogeneità, imprecisione e rischio di detection e publication bias

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

COI: Dr.ssa Lucia Del Mastro astenuta dalla votazione della raccomandazione

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Giugno 2018

Votanti: Stefania Gori, Maria Vittoria Dieci, Laura Biganzoli, Massimo Calabrese, Benedetta Conte, Laura Cortesi, Carmen Criscitiello, Alessia levaggi, Alba Fiorentino, Filippo Montemurro, Alberto Zambelli.

Non votanti: Lucia Del Mastro (astenuta), Corrado Tinterri, Caterina Marchiò.

Bibliografia

1. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). J Clin Oncol. 2015; 33(1): 13–21.
2. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC p/- carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: outcomes from CALGB 40603 (Alliance). Cancer Res 2016; 76(Suppl 4): S2-05.

3. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7): 747–56.
4. Untch M, Schneeweiss A, Salat C, et al. Long-term survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative (TNBC) and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 5): mdx362.014.
5. Loibl S, O’Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(4): 497–509.
6. Ando M, Yamauchi H, Aogi K et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/ epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/III breast cancer without HER2 overexpression. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 145(2):401–9.
7. Alba E, Chacon JI, Lluch A, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(2): 487–93.

TERAPIA BIOLOGICA CON AGENTI ANTI-HER2

Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo candidate a terapia neoadiuvante, il trastuzumab associato a chemioterapia dovrebbe essere considerato come trattamento di prima intenzione.

Nelle pazienti con tumori operabili HER2-positivi (stadio II-IIIa), uno studio randomizzato di fase II ha valutato l’aggiunta concomitante di trastuzumab a una chemioterapia con paclitaxel per 4 cicli e FE(75)C per 4 cicli^{30,31}. Lo studio che prevedeva l’arruolamento di 164 pazienti è stato chiuso prematuramente dopo solo 42 pazienti randomizzate per il riscontro di un significativo incremento del tasso di pCR con l’utilizzo del trastuzumab (65% vs 26%). La cardiotossicità è stata modesta alle dosi somministrate. L’analisi aggiornata (con ulteriori 22 pazienti) ha confermato l’elevata percentuale di pCR, l’assenza di riprese di malattia e l’assenza di tossicità significative. Nelle pazienti con tumori HER2+ localmente avanzati o infiammatori uno studio randomizzato (studio NOAH) ha confrontato la sola chemioterapia (doxorubicina-paclitaxel x 3 cicli seguita da paclitaxel x 4 cicli seguita da CMF x 3 cicli) con la stessa chemioterapia in combinazione con il trastuzumab, prima del trattamento chirurgico. L’aggiunta del trastuzumab ha aumentato significativamente la percentuale di pCR sia nella popolazione complessiva che nel sottogruppo di pazienti con la mastite carcinomatosa (38% verso 20%). Lo studio ha inoltre dimostrato un vantaggio assoluto del 15% in EFS a 5 anni a favore di trastuzumab^{32,33}. Inoltre, da una metanalisi di 5 studi clinici randomizzati, l’aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia neoadiuvante è risultata associata ad una maggiore probabilità di ottenere una pCR rispetto alla sola chemioterapia (38% vs 21%, RR 1.85, 95% CI 1.39-2.46, p<0.001)³⁴. Sebbene non sia emerso un rischio clinicamente significativo di cardiotossicità con i regimi che prevedevano trastuzumab concomitante ad antracicline nel

trattamento neoadiuvante del carcinoma HER2positivo^{31-33,35}, lo schema più diffuso rimane la sequenza di antracicline e taxani con il trastuzumab somministrato in concomitanza al trattamento con i taxani.

Studi recenti hanno valutato il ruolo di altri farmaci anti-HER2 (lapatinib e pertuzumab) nel trattamento neoadiuvante del carcinoma HER2+, evidenziando come la combinazione di chemioterapia con due agenti anti-HER2 (doppio blocco) produca i tassi di pCR decisamente più elevati mai finora osservati nel setting neoadiuvante, giungendo sino ad ottenere tassi di pCR > al 65%³⁶⁻³⁹.

In Italia l'uso di lapatinib in associazione trastuzumab e chemioterapia in fase neoadiuvante non è autorizzato.

Per quanto riguarda l'uso di pertuzumab nel setting neoadiuvante, vanno segnalate le importanti evidenze di efficacia quando associato a trastuzumab e chemioterapia, osservate negli studi Neosphere e Tryphaena^{38,39} che rendono l'associazione del doppio blocco antiHER2 particolarmente interessante. In particolare, nello studio di fase II Tryphaena 225 pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo sono state randomizzate a ricevere: FEC + trastuzumab + pertuzumab per 3 cicli seguiti da docetaxel + trastuzumab + pertuzumab per 3 cicli (braccio A) vs FEC per 3 cicli seguito da docetaxel + trastuzumab + pertuzumab per 3 cicli (braccio B) vs docetaxel + carboplatino + trastuzumab + pertuzumab per 6 cicli (braccio C). Nonostante l'endpoint primario fosse la tossicità cardiaca, e lo studio non fosse potenziato per valutare la superiorità di uno qualsiasi dei bracci di trattamento, vanno comunque segnalati promettenti tassi di pCR in ciascun braccio di trattamento (57%-66%)³⁹.

Nello studio di fase II Neosphere, 417 pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo sono state randomizzate a ricevere: trastuzumab + docetaxel (gruppo A) vs pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (gruppo B) vs pertuzumab + trastuzumab (gruppo C) vs pertuzumab + docetaxel (gruppo D). L'endpoint primario era rappresentato dalla pCR su mammella. I tassi di pCR ottenuti dalla combinazione Trastuzumab + Pertuzumab + Docetaxel sono risultati pari al 45.8% (CI 95% 36.1%-55.7%), rispetto a quelli ottenuti con la combinazione Trastuzumab + Docetaxel, pari al 29% (CI 95% 20.6%-38.5%), p=0.141. L'analisi per sottogruppi ha inoltre rivelato tassi di pCR nel complesso maggiori per le pazienti con carcinoma mammario a recettori omronali negativi [pCR in HR+: 26.0% (IC 95% 14.6%-40.3%) vs

20% (IC 95% 10.0%-33.7%); pCR in HR-: 63.2% (IC 95% 49.3%-75.6%) vs 36.8% (IC 95% 24.4%-50.7%)³⁸.

Nello studio KRISTINE²³, l'efficacia del doppio blocco antiHER2 (Trastuzumab + Pertuzumab), in combinazione con un regime chemioterapico a base di Carboplatino+Docetaxel si è anche dimostrato superiore, in termini di EFS, rispetto alla combinazione di TDM1 + Pertuzumab, confermando la bontà della combinazione Trastuzumab + Pertuzumab + CT, anche in assenza di antracicline, come peraltro osservato nello studio TRAIN-2²².

Alla data di estensione di queste LG, l'impiego di pertuzumab, in associazione a trastuzumab e chemioterapia, in fase neoadiuvante nei casi di carcinoma HER2+ localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva è autorizzato da EMA ma non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale italiano”.

Incorporazione degli inibitori dei checkpoint immunitari nel setting neoadiuvante

Esiste un crescente interesse nello studio dell'efficacia e della sicurezza dell'immunoterapia nel carcinoma mammario in fase precoce, in particolare nei casi di TNBC. Su questo tema la revisione sistematica della letteratura ha permesso di identificare due studi clinici randomizzati di fase III che hanno affrontato il ruolo degli inibitori del checkpoint immunitario nel trattamento del TNBC in fase precoce. Lo studio KEYNOTE-522 randomizzato, in doppio cieco, di fase III ha valutato la combinazione di carboplatino o paclitaxel con o senza pembrolizumab seguita da AC con o senza pembrolizumab in pazienti con TNBC di stadio II o III. Alla seconda analisi ad interim con una mediana durata del follow-up di 15,5 mesi, i dati hanno mostrato che l'aggiunta di pembrolizumab a carboplatino o paclitaxel ha migliorato significativamente i tassi di pCR: 64,8% vs 51,2% a favore del braccio sperimentale ($p < 0,001$). Il tasso di PFS a 18 mesi è stato pari al 91,3% (IC 95%, da 88,8 a 93,3) per i pazienti in chemioterapia con pembrolizumab e pari al 85,3% (95% CI, da 80,3 a 89,1) per i pazienti nel gruppo placebo-chemioterapia. Eventi avversi correlati al trattamento di grado 3 o superiore si sono verificati rispettivamente nel 76,8% e nel 72,2% dei pazienti nel gruppo chemioterapico pembrolizumab e nel gruppo chemioterapico placebo. Gli eventi avversi di grado 3 o superiore più comuni in entrambi i gruppi di trattamento sono stati anemia,

neutropenia, neutropenia febbrile e diminuzione della conta dei neutrofili. Ipotiroidismo, ipertiroidismo e insufficienza surrenalica sono stati osservati più comunemente nei pazienti che hanno ricevuto pembrolizumab⁴⁰.

Lo studio di fase III IMpassion031 ha valutato atezolizumab rispetto al placebo combinato con nab-paclitaxel seguito da AC in pazienti con TNBC in stadio iniziale.⁵¹ I risultati dello studio hanno rivelato che l'aggiunta di atezolizumab a nab-paclitaxel (seguita da AC) ha migliorato il tasso di pCR in modo significativo indipendentemente dallo stato PD-L1 dei pazienti: la pCR è stata raggiunta nel 58% dei casi nel braccio sperimentale rispetto al 41% nel braccio standard, con una differenza del 17% statisticamente significativa ($p = 0,0044$). Lo studio non era pianificato per intercettare risultati di sopravvivenza a lungo termine. Eventi avversi gravi correlati al trattamento si sono verificati in 37 (23%) pazienti nel gruppo atezolizumab più chemioterapia e in 26 (16%) pazienti nel gruppo chemioterapia più placebo⁴¹. Diversamente, i risultati preliminari dello studio NeoTRIP, presentati al congresso SABCS 2019 da L. Gianni *et al.* e non ancora pubblicati in estenso, non hanno confermato il vantaggio di pCR per le pazienti affette da eTNBC e trattate in fase neoadiuvante con chemioterapia (Carboplatino + NabPaclitaxel) e Atezolizumab vs. Placebo⁴².

Gli inibitori del checkpoint immunitario aggiunti alla chemioterapia nel TNBC possono, in alcuni casi, incrementare il tasso di pCR, tuttavia i risultati a lungo termine e le tossicità eventualmente associate a questi farmaci nel contesto neoadiuvante sono ancora in fase di valutazione.

Al momento della stesura di queste linee guida, l'impiego di inibitori dei checkpoint immunitari nell'ambito del trattamento neoadiuvante del carcinoma mammario triplo-negativo non è autorizzato da EMA e non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale italiano.

TERAPIA ENDOCRINA

I primi studi di terapia endocrina neoadiuvante (NET) hanno valutato il ruolo del tamoxifene come trattamento di scelta per le donne anziane con diagnosi di carcinoma mammario, evidenziando tassi di risposta clinica superiori al 30% e una sopravvivenza globale simile a quella ottenuta con la sequenza

chirurgia-tamoxifene, a scapito di un peggior controllo loco-regionale di malattia⁴³. Lo studio IMPACT ha confrontato l'efficacia di anastrozolo vs. tamoxifene vs. la combinazione di anastrozolo e tamoxifene nel setting neoadiuvante⁴⁴. La conversione a chirurgia conservativa per le pazienti candidate a mastectomia è stata maggiore nel braccio con anastrozolo rispetto a quello con tamoxifene e rispetto alla combinazione (rispettivamente: 46%, 22% e 26%). Similmente, nello studio PROACT, che ha valutato 3 mesi di trattamento preoperatorio con anastrozolo vs. tamoxifene, la conversione a chirurgia conservativa per le pazienti non immediatamente operabili è stata maggiore nel braccio con anastrozolo (44% vs. 31%)⁴⁵. Risultati analoghi sono stati ottenuti con letrozolo vs. tamoxifene (studio PO24)⁵³. Nel 2016 una metanalisi per dati individuali⁴⁶ ha valutato l'impatto della NET in 20 studi randomizzati (3490 pazienti), osservando come nella malattia HR-positivi il trattamento endocrino pre-operatorio ottenga risultati simili per risposte cliniche, radiologiche e patologiche, nonché per conversioni a chirurgia conservativa, a quanto ottenuto con la chemioterapia neoadiuvante ma con evidenti vantaggi in termini di tollerabilità. Sebbene non sia stato definito uno standard per quanto riguarda la durata della NET, gli studi disponibili suggeriscono una durata di almeno 3-4 mesi, monitorando regolarmente la risposta clinica e considerando l'approccio chirurgico nel momento in cui occorressero segni di progressione⁴³⁻⁴⁸. Nelle pazienti sottoposte a NET il tasso di pCR è molto basso, per lo più intorno all'1%⁴⁹: pertanto, la valutazione della pCR quale fattore predittivo di beneficio terapeutico non è utile in tale setting. Vari studi hanno esaminato il ruolo di Ki67 con l'obiettivo di identificare un end-point biologico surrogato capace di anticipare l'impatto clinico. In particolare, lo studio POETIC ha valutato, in 4.350 pazienti post-menopausali affette da carcinoma mammario HR-positivi, l'impatto del trattamento endocrino peri-operatorio, con particolare riguardo alla riduzione del livello di Ki67 dopo 2 settimane di terapia endocrina con antiaromatasi. L'effetto della riduzione di Ki67 al di sotto della soglia del 10% (con valore di partenza superiore) è risultato un consistente predittore di sopravvivenza e un possibile strumento per la scelta dell'ottimale terapia post-chirurgica⁵⁰.

VALUTAZIONE POST-TERAPIA NEOADIUVANTE

Le norme per una buona pratica clinica per la gestione della paziente durante il trattamento sistemico neoadiuvante e al termine dello stesso, sono riportate nella Tabella 16, mentre le norme per una buona

pratica clinica per il trattamento chirurgico dopo terapia sistemica neoadiuvante, sono riportate nella Tabella 17.

Tabella 16 Norme per una buona pratica clinica per la gestione della paziente durante il trattamento sistemico neoadiuvante, e al termine dello stesso.

La discussione dei casi in ambito dei gruppi Multidisciplinare sia prima sia dopo il trattamento sistemico neoadiuvante, permette la programmazione di trattamenti integrati con tempistiche adeguate;
Una valutazione clinica della risposta alla terapia sistemica neoadiuvante viene generalmente effettuata a ogni ciclo di terapia.
In caso di neoplasia potenzialmente trattabile con la chirurgia conservativa dopo terapia sistemica neoadiuvante, è indispensabile il posizionamento di una clip in corrispondenza della lesione per marcare il letto tumorale in caso di risposta completa;
Una rivalutazione radiologica al termine della terapia sistemica neoadiuvante dovrebbe prevedere la ripetizione degli esami iniziali;

Tabella 17 Norme per una buona pratica clinica per il trattamento chirurgico dopo terapia sistemica neoadiuvante

Non è necessario asportare tutta la pregressa area tumorale in caso di risposta parziale o completa;
La resezione completa dell'area delle microcalcificazioni associate alla neoplasia rimane la pratica standard, e la mancanza di enhancement alla RM post terapia sistemica neoadiuvante non è predittiva dell'assenza di neoplasia ⁵¹
Dati recenti suggeriscono che la regola "no ink on tumor" è valida anche in questo setting per massimizzare il controllo locale ⁵²

Valutazione e trattamento chirurgico post-terapia neo-adiuvante

Le pazienti che ricevono una terapia sistemica neoadiuvante devono sottoporsi a periodiche valutazioni cliniche durante il periodo di cura per valutare la risposta e assicurarsi che il tumore non progredisca. Per le pazienti in progressione durante il trattamento neoadiuvante, e che sono giudicate comunque operabili, è suggerito l'anticipo della fase chirurgica. Diversamente, le pazienti giudicate inoperabili, dovrebbero essere proposte per una nuova linea di terapia sistemica neoadiuvante, con farmaci non cross-resistenti, con l'obiettivo di ottenere risposte obiettive e ricreare eventuali opportunità di chirurgia mammaria e/o di radioterapia.

La risonanza magnetica (MRI) è talvolta utilizzata al termine della chemioterapia neoadiuvante per la valutazione definitiva della risposta e l'identificazione degli "exceptional responders", associati ad una pCR in un'alta percentuali di casi. Inoltre, la MRI può essere utile nei casi in cui il tumore non fosse stato ben visualizzato o se una migliore definizione dell'estensione di malattia post- chemioterapia

neoadiuvante fosse in grado di modificare l'approccio chirurgico. Diversamente, la FDG-PET non è considerata adeguata alla rilevazione della malattia residuale post- chemioterapia neoadiuvante. Nonostante l'accuratezza degli strumenti di rilevazione, va segnalato che la correlazione tra le misurazioni del tumore mediante esame fisico e/o imaging (mammografia, US o MRI) e le dimensioni del tumore alla rilevazione patologica finale rimane piuttosto modesta. Una volta completata la chemioterapia neoadiuvante, nella maggior parte dei casi è sufficiente un esame fisico, eventualmente associato all'esame ecografico mammario e dell'ascella omolaterale, per procedere a chirurgia

La chirurgia mammaria - La chirurgia della mammella nei casi che vengono sottoposti a terapia sistemica neoadiuvante, necessita una particolare “expertise”, una forte collaborazione multidisciplinare con il radiologo, il patologo, l'oncologo, il radioterapista e il chirurgo plastico. La terapia neoadiuvante è associata ad un aumento dell'utilizzo della chirurgia conservativa, ed in una metanalisi di 10 studi randomizzati su 4756 pazienti ha evidenziato un aumento di quest'ultima dal 49% al 65%⁵³. La chirurgia definitiva viene programmata al recupero dalle tossicità del trattamento neoadiuvante e in genere entro 3-8 settimane dal termine della terapia sistemica, come confermato da una recente revisione di letteratura e metanalisi condotta su oltre 8794 pazienti sottoposti a NAC e chirurgia⁵⁴.

La RM è raccomandata al termine della chemioterapia neoadiuvante per la valutazione definitiva della risposta e l'identificazione degli “exceptional responders”, associati ad una pCR in un'alta percentuali di casi. In genere, le dimensioni della neoplasia residua guidano la resezione parenchimale, e una resezione completa di tutto il letto tumorale iniziale non è necessaria. Sebbene la raccomandazione sui margini “NO INK ON TUMOR” sia adottabile anche dopo terapia sistemica neoadiuvante, un recente parere di esperti suggerisce margini più ampi in caso di malattia residua multifocale⁵⁵.

Da un punto di vista chirurgico, è' pratica ormai assodata trattare la paziente alla fine del trattamento primario in base alla risposta clinica ed alla dimensione del tumore residuo verificato anche dalla RM, e non in base alla lesione prima del trattamento. In generale non è necessario rimuovere tutta l'area precedentemente interessata a meno che non si sia in presenza di microcalcificazioni sospette.

Sebbene una metanalisi di 10 studi randomizzati comprendenti 4756 donne trattate dal 1983 al 2002 abbia riportato un aumento dell'incidenza di recidive locali dopo chirurgia conservativa, il rischio appare confinato alle pazienti arruolate in studi clinici che prevedevano opzionalmente l'omissione chirurgica⁵⁶.

Il tasso di conversione in chirurgia conservativa dopo terapia sistemica neoadiuvante, riportato in uno studio CALGB (Alliance), è pari al 42%. Tuttavia va segnalato come questi tassi di conversione siano estremamente differenti (secondo una meta-analisi del 2005 dal 28 al 98%), perché correlati a diverse variabili, a partire dalla selezione delle pazienti sottoposte a NAC (proporzione di pazienti con tumore triplo negativo o HER2+ o istotipo lobulare)⁵⁷. Alcuni studi hanno evidenziato che vi è ancora una parte consistente di donne che dopo NAC viene ancora sottoposta a mastectomia nonostante la possibilità di optare per una chirurgia conservativa. Una recente analisi di uno studio multicentrico randomizzato (BrighTness) ha evidenziato che circa il 50% delle donne con tumori triplo negative non eligibili inizialmente alla chirurgia conservativa lo diventavano dopo trattamento⁵⁸. Tuttavia, la metà di queste pazienti ha comunque ricevuto invece una mastectomia, spesso bilaterale.

Sebbene inizialmente fosse stata riportata una maggiore incidenza di complicanze della chirurgia dopo chemioterapia neoadiuvante, studi più recenti non hanno confermato questa possibilità, e si ritiene oggi che ci sia una sostanziale equivalenza rispetto a casi trattati con chirurgia primaria, anche dopo chirurgia demolitiva e ricostruzione immediata, come evidenziato da una recente review sistematica e metanalisi⁵⁹⁻⁶³.

Considerevole attenzione è stata data negli ultimi anni alla possibilità di eliminare la chirurgia in “exceptional responders” con evidenza clinico radiologica di risposta completa. Tuttavia, multipli studi recentemente comunicati sotto forma di Abstract o pubblicati hanno evidenziato un'alta incidenza di falsi negativi (dal 18% al 37%) anche dopo multiple microbiopsie mirate sul pregresso letto tumorale⁵⁹⁻⁶², ad indicare che al momento la chirurgia rimane una componente essenziale della terapia multimodale. In una esperienza multi-istituzionale su 20 pazienti la Biopsia su guida RM del letto tumorale ha evidenziato un'incidenza di falsi negativi del 5%⁶².

La chirurgia ascellare - Le pazienti senza evidenza clinica e/o strumentale di coinvolgimento linfonodale prima o durante la terapia sistemica neoadiuvante, che non abbiano già subito SLNB, possono essere sottoposte a SLNB al termine della terapia sistemica neoadiuvante, al fine di orientare l'ottimale approccio chirurgico.

Deve essere tenuto presente che, rispetto ai casi di chirurgia upfront, il tasso di falsi negativi (FN) alla valutazione SLNB post-terapia sistemica neoadiuvante appare più elevato e può essere ridotto analizzando più di un linfonodo sentinella (almeno 3), come prima descritto (vedi Cap 5.1.2).

Per le pazienti che hanno ricevuto una valutazione SLNB prima di intraprendere la terapia sistemica neoadiuvante, le decisioni circa la scelta della chirurgia ascellare si basano sui risultati di tale biopsia. (vedi Cap 5.1.2).

Per le pazienti con evidenza clinica e/o strumentale di coinvolgimento ascellare pre-terapia sistemica neoadiuvante, confermato da un agoaspirato/agobiopsia ovvero per i casi di evidente interessamento clinico linfonodale (cN2-N3), l'ottimale chirurgia definitiva dovrebbe considerare la dissezione ascellare omolaterale. In casi selezionati, per le pazienti che diventano cN0 post-terapia sistemica neoadiuvante, l'opzione del SLNB può essere considerata, specialmente con procedure che riducano il rischio di falsi negativi (i.e. > 2 SLNB). Tuttavia, in questi casi, l'opzione di omettere la dissezione ascellare è ancora oggetto di studio e rappresenta un'opportunità da discutere singolarmente in ambito multidisciplinare. Per i dettagli circa l'ottimale approccio chirurgico ai linfonodi ascellari si rimanda al Cap 5.1.2 (quesiti clinici n. 7 e 8).

La terapia post-chirurgica - non vi è necessità di un ulteriore trattamento chemioterapico adiuvante se è stata completata una precedente chemioterapia per 6-8 cicli e ottenuta la pCR. Come già precedentemente discusso, nel caso di malattia residua dopo trattamento chemioterapico neo-adiuvante, la strategia post-chirurgica va invece individualizzata, in accordo al sottogruppo:

- **Carcinoma mammario HER2-positivo**

Recentemente, lo studio di fase 3 KATHERINE³ ha indagato la miglior terapia adiuvante antiHER2 nelle pazienti HER2-positive che non avevano ottenuto la pCR dopo il trattamento

pre-operatorio standard, comprensivo di chemioterapia (taxani con o senza antracicline) e trastuzumab³. Nello studio le pazienti sono state randomizzate a ricevere un trattamento adiuvante con T-DM1 o trastuzumab per 14 cicli. L'end point primario dello studio era la sopravvivenza libera da malattia invasiva. A un'analisi ad interim, delle 1486 pazienti (743 assegnate al gruppo T-DM1 e 743 al gruppo trastuzumab), si sono osservati 91 casi di recidiva di malattia invasiva (o di morte) nel gruppo T-DM1 (12,2%) e 165 casi nel gruppo trastuzumab (22,2%). La stima della percentuale di pazienti libere da malattia invasiva a 3 anni è stata pari a 88,3% nel gruppo T-DM1 e il 77,0% nel gruppo trastuzumab. La sopravvivenza libera da malattia invasiva è stata significativamente più alta nel gruppo T-DM1 rispetto al gruppo trattato con trastuzumab (HR 0,50 95% CI 0,39-0,64; P <0,001). Le recidive di malattia a distanza si sono verificate nel 10,5% nel gruppo T-DM1 rispetto al 15,9% delle pazienti trattate con trastuzumab. Complessivamente, il rischio di recidiva di malattia invasiva è stato ridotto del 50% dal trattamento con T-DM1 rispetto a trastuzumab. Dallo studio KATHERINE emerge con evidenza come il trattamento preoperatorio antiHER2 giochi un ruolo decisivo nella strategia di cura delle pazienti con tumore mammario HER2-positivo, offrendo al clinico anche l'opportunità di identificare l'ottimale trattamento precauzionale antiHER2 per ciascuna singola paziente, in base all'esito della terapia pre-operatoria, e permettendo di assegnare, ove necessario, una terapia antiHER2 potenziata. **Al momento della stesura di queste linee guida, TDM1 è approvato da EMA con la seguente indicazione “TDM1, in monoterapia, è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti adulti affetti da tumore mammario in stadio iniziale HER2-positivo con malattia invasiva residua a livello della mammella e/o dei linfonodi dopo terapia neoadiuvante a base di taxani e terapia mirata anti-HER2”, ma non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale italiano. Tuttavia, in Italia, dal Settembre 2019 è disponibile un programma ad uso compassionevole per l'uso di TDM1 adiuvante, in monoterapia, in pazienti adulti affetti da tumore mammario in stadio iniziale HER2-positivo con malattia invasiva residua a livello della mammella e/o dei linfonodi dopo trattamento sistemico preoperatorio che abbia incluso almeno trastuzumab e taxano.**

In alternativa, in pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo con malattia residua dopo terapia neoadiuvante, è proponibile l'arruolamento in trial clinici di trattamenti farmacologici sperimentali, in pazienti ad alto rischio, selezionate (anche) sulla base della presenza di malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante.

- **Carcinoma mammario triplo-negativo**

Lo studio di fase 3 CREATE-X⁴ ha mostrato come un trattamento adiuvante con monochemioterapia a base di capecitabina, nelle pazienti che non avevano ottenuto pCR post-terapia sistemica neoadiuvante contenente antracicline e taxani, sia in grado di migliorare la sopravvivenza libera da malattia (74,1% vs 67,6%, p= 0,01) e la sopravvivenza globale a 5 anni rispetto al gruppo di controllo senza capecitabina (89,2% vs 83,6% p= 0,01). Nell'analisi per sottogruppi il beneficio è risultato maggiore nel sottogruppo con recettori ormonali negativi⁴.

In alternativa, in pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo e malattia residua dopo trattamento neoadiuvante, è proponibile l'arruolamento in trial clinici con trattamenti farmacologici sperimentali (ad esempio di immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunitari) che prevedono l'inclusione di pazienti ad alto rischio, selezionate (anche) sulla base della presenza di malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante

- **Carcinoma mammario HR-positivo/HER2-negativo**

Oltre al trattamento endocrino, in pazienti con carcinoma mammario HR-positivo/HER2-positivo e malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante vi è la possibilità di arruolamento in trial clinici di trattamenti farmacologici sperimentali (endocrinoterapia, inibitori di CDK 4/6) che prevedono l'inclusione di pazienti ad alto rischio, selezionate (anche) sulla base della presenza di malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante.

La terapia endocrina adiuvante è indicata, a prescindere dalla risposta patologica dopo trattamento sistemico, in presenza di co-espressione dei recettori ormonali (HR+) su campione biotipico pretrattamento.

La radioterapia è indicata dopo la chirurgia mammaria sulla base delle caratteristiche cliniche iniziali del tumore (cT e cN) e delle informazioni acquisite dopo l'intervento chirurgico (ypT e ypN).

Per le informazioni riguardanti la gestione delle pazienti con carcinoma mammario durante la pandemia COVID-19 e la capacità di resilienza dei Servizi Sanitari Regionali durante l'emergenza COVID-19 fare riferimento alla Special Communication di AIOM "Gestione delle pazienti con carcinoma mammario durante la pandemia COVID-19" del 25/04/2021 e "AGENAS - MeS Scuola Superiore Sant'Anna: la capacità di resilienza dei SSR - Focus 2020", rispettivamente.

8 Gestione del follow up

La gestione del follow up del carcinoma mammario è di norma affidata al medico oncologo per mezzo di controlli clinico-strumentali programmati (Algoritmo 16). Alcune osservazioni, già incorporate nelle linee guida ASCO 2013, riportano come nei casi di carcinoma mammario a basso rischio ($pT < 2$ $pN < 2$) e dopo un anno dalla diagnosi, il follow up possa essere gestito direttamente dal medico di medicina generale, in accordo con lo specialista oncologo, senza che questo approccio comporti un peggioramento degli outcomes clinici. Qualora fosse adottato questo approccio sarebbe comunque necessario riferire allo specialista oncologo tutti i casi di sospetto clinico emergente e/o di proposta di modifica terapeutica del trattamento endocrino adiuvante (i.e. switch anti-estrogenico, endocrino-terapia extended) che vi occorressero¹.

Le componenti clinico-strumentali del follow up sono riportate nell'algoritmo di riferimento e qui affrontate per quesiti clinici di rilevanza. Per la gestione del follow up del carcinoma mammario in condizioni di emergenza pandemica per SARS-CoV-2 si rimanda al documento del 25 aprile 2020 già pubblicato sul sito di AIOM.

ESAME OBIETTIVO

Quesito 21: Nel programma di follow up del carcinoma mammario operato l'esame obiettivo è raccomandabile ogni 3-6 mesi durante i primi 3 anni e quindi ogni 6-12 mesi per i due anni successivi e quindi annualmente?

Per identificare gli studi che hanno analizzato l'impatto dell'esame obiettivo durante il programma di follow up della paziente operata (Q.20), nonché il ruolo della mammografia a cadenza annuale (vedi Q.21 e l'impatto della sorveglianza intensiva (vedi Q.22) è stata eseguita una ricerca nel database di PubMed e Embase che ha permesso di identificare, rispettivamente 266 e 557 records, in un arco temporale compreso tra il 1974 e il maggio 2021. Di questi records sono stati selezionati 23 elementi di particolare interesse che riportavano gli outcome di sopravvivenza, di qualità di vita e di soddisfazione/preferenza delle pazienti. In particolare, 7 studi sono stati ritenuti utili per il quesito clinico relativo al ruolo dell'esame obiettivo¹⁻⁷.

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 seconde neoplasie mammarie in una proporzione compresa tra il 15% ed il 46%¹⁻⁵. 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 di pazienti.

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 internazionali⁵. Tuttavia, questi intervalli sono arbitrari e nessuno studio ha realmente confrontato differenti strategie di sorveglianza come per esempio il beneficio di visite cliniche meno frequenti in pazienti con malattia a basso rischio o visite più frequenti in pazienti con malattia ad alto rischio⁶⁻⁷. Pertanto, si riconosce come tale suggerimento basi su una prassi consolidata ma difetti di adeguati riferimenti scientifici.

Limiti: gli studi inclusi presentano eterogeneità in termini di caratteristiche della popolazione inclusa e disegno di studio. Inoltre, sono state riscontrate limitazioni prevalentemente in termini di tempi di follow up limitati e sample size inadeguati. Inoltre, mancano evidenze scientifiche circa l'impatto dell'esame obiettivo in termini di sopravvivenza per l'intera popolazione di pazienti operate. Pertanto, la qualità dell'evidenza a favore dell'esame obiettivo nel follow up, risulta molto bassa.

Bilancio beneficio/danno: considerati i limiti degli studi inclusi e della qualità molto bassa dell'evidenza, il Panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno incerto a favore dell'esecuzione dell'esame obiettivo nell'ambito del programma di follow up del carcinoma mammario.

L'aggiornamento delle evidenze scientifiche al maggio 2021 non ha intercettato alcun nuovo elemento di rilevanza e pertanto la raccomandazione rimane invariata.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MOLTO BASSA	Nel programma di follow up del carcinoma mammario operato l'esame obiettivo può essere eseguito ogni 3-6 mesi durante i primi 3 anni e quindi ogni 6-12 mesi per i due anni successivi e quindi annualmente ¹⁻⁷	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Aggiornamento: Luglio 2021

MAMMOGRAFIA DI SORVEGLIANZA

Quesito 22: *Nel programma di follow up del carcinoma mammario operato una Rx-mammografia a cadenza annuale è raccomandabile per la valutazione della ghiandola residua e/o controlaterale?*

Come già menzionato, per identificare gli studi che hanno analizzato l'impatto della mammografia durante il programma di follow up della paziente operata (Q.21) è stata eseguita una ricerca bibliografica (PubMed e Embase) in un arco temporale compreso tra il 1974 e il maggio 2019, identificando 23 elementi di interesse (da una serie iniziale di 266 e 557 records), di cui 18 ritenuti utili per il quesito clinico⁸⁻³⁰.

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'età⁸⁻¹³. 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 seno¹², dimostrando un vantaggio statisticamente significativo a favore della sorveglianza mammografica (odds ratio [OR] 0,83, 95% CI 0,72-0,95), in questa coorte di pazienti. Considerato il tasso di recidiva locali pari a circa il 4%¹⁴, 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^{11,15}, 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 operate¹⁶⁻²². Pertanto, la qualità dell'evidenza a favore della mammografia di sorveglianza annuale, risulta bassa.

Altri metodi di imaging mammario

RM mammaria - La risonanza magnetica mammaria (RM) non è raccomandata quale esame di routine nel follow up del tumore mammario. Una revisione sistematica della letteratura ha incluso 10 studi (N pazienti = 494) che indagavano il ruolo della RM nell'individuazione di recidive²³ senza dimostrare vantaggi rispetto alla mammografia. Occasionalmente, la RM mammaria può essere considerata nel sospetto clinico di recidiva, quando l'indagine mammografica fosse inconcludente²⁴. Diversamente, la RM mammaria è indicata nel follow-up di donne ad alto rischio di malattia in presenza di mutazione BRCA nota o di una storia familiare fortemente suggestiva per sindrome oncologica eredo-familiare.

La RM mammaria non è routinariamente utilizzata nella sorveglianza delle pazienti sottoposte a mastectomia terapeutica per la detezione di recidive locoregionali asintomatiche. Tuttavia, un recente studio retrospettivo, che ha incluso 191 donne (per un totale di 402 studi di RM mammaria), di cui 82.3% con diagnosi di carcinoma invasivo, suggerisce un possibile ruolo della RM mammaria in questo contesto. In particolare, è stato riportato che l'utilizzo della RM mammaria bilaterale post-mastectomia unilaterale (79.4% mastectomia con ricostruzione, 20.6% mastectomia semplice) era associata a sensibilità del 66.7%, sensibilità del 99.2%, valore predittivo positivo del 55.7% e valore predittivo negativo del 99.5%, con un

“cancer-detection rate” di 10 su 1000 esami (in pazienti asintomatiche)³¹. Sono tuttavia necessari ulteriori studi, di natura prospettica, per confermare l'utilità della RM mammaria nella sorveglianza di donne sottoposte a mastectomia terapeutica.

L'ecografia mammaria – Il ruolo dell'ecografia mammaria come parte integrante dell'imaging mammario di sorveglianza post-chirurgica è incerto, per inconclusive evidenze scientifiche. L'aggiunta dell'ecografia mammaria alla mammografia è stata valutata in uno studio in cui 2809 donne ad alto rischio di carcinoma mammario senza la dimostrazione che l'ecografia fosse capace di una migliore resa diagnostica (da 8 a 12 per 1000 donne, CI 95% 1,1-7,2), a fronte di un aumentato tasso di falsi positivi (4,4 contro 10,4%)²⁵.

Sospensione dell'imaging mammario – Non esiste una soglia d'età delle pazienti per cui è possibile suggerire la sospensione dell'imaging mammario di sorveglianza. Infatti, la mammografia è raccomandata per tutte le pazienti sopravvissute con una ragionevole aspettativa di vita²⁵. Infatti, i dati disponibili suggeriscono come la mammografia sia in grado di ridurre il rischio di morte anche tra le pazienti anziane, con pregressa diagnosi di tumore mammario^{21,22}.

Limiti: la qualità delle evidenze in merito alla raccomandazione a favore della mammografia di sorveglianza annuale risulta bassa. Gli studi inclusi nella valutazione sono per la maggior parte dei casi di natura osservazionale e retrospettiva e condotti in serie selezionate di pazienti.

Bilancio beneficio/danno: nonostante l'assenza di dati derivanti da studi randomizzati e considerati i limiti sopracitati, il bilancio beneficio/danno appare comunque a favore della sorveglianza mammografica annuale in pazienti con pregressa neoplasia mammaria operata, in quanto essa conferisce un vantaggio in termini di riduzione della mortalità, indipendentemente dall'età. Tuttavia, non sono disponibili solide evidenze che definiscano l'impatto in termini di sopravvivenza, della detezione di recidive locali e/o neoplasie mammarie controlaterali da parte della sorveglianza mammografica annuale.

L'aggiornamento delle evidenze scientifiche al maggio 2021 non ha intercettato alcun elemento di rilevanza e pertanto la raccomandazione rimane invariata.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
--------------------------------	-------------------------	-----------------------------

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Nel programma di follow up del carcinoma mammario operato la mammografia, per la ghiandola residua e/o controlaterale, dovrebbe essere eseguita con regolarità e a cadenza annuale ⁸⁻¹³	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Aggiornamento: Luglio 2021

FOLLOW UP INTENSIVO

Quesito 23: *In assenza di sospetto clinico, è raccomandabile un follow up “intensivo” l’utilizzo 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)?*

Come già menzionato, per analizzare l’impatto del cosiddetto follow up “intensivo” (radiologico e di laboratorio) nella paziente operata è stata eseguita una ricerca bibliografica (PubMed e Embase) nell’arco temporale compreso tra il 1974 e il maggio 202 che ha identificato 23 elementi di interesse, a partire da una serie di 266 e 557 records. Di questi sono stati considerati gli studi capaci di pertinenza capaci di riportare gli esiti dell’impatto clinico dei diversi approcci di follow up (intensivo vs. clinico) e il ruolo di eventuali singoli indagini aggiuntive.

Follow up intensivo - Il follow up intensivo (radiologico e/o di laboratorio) non è un approccio raccomandato nei programmi di sorveglianza post-trattamento. Questa raccomandazione in negativo è principalmente il risultato di 2 studi clinici controllati e prospettici^{26,27} confermati da successive meta-analisi²⁸, che hanno dimostrato l’assenza di un reale vantaggio in termini di sopravvivenza a favore del follow up intensivo rispetto a un approccio standard più conservativo. Non solo, da questi studi emerge anche come gli esami di imaging radiologico di sorveglianza intensiva presentino alti tassi di falsi positivi, accanto ad un aumento dei costi²⁹⁻³³. Questo vale anche per i marcatori tumorali sierici³⁴⁻³⁷, di cui va segnalata la scarsa sensibilità/specificità e pertanto l’incostanza qual strumento di sorveglianza clinica³⁷⁻⁴⁰. La misurazione dei marcatori tumorali sierici dovrebbe essere eventualmente limitata al solo monitoraggio della risposta al trattamento oncologico nei casi di tumore metastatico e nei casi di malattia non altrimenti misurabile⁴¹.

Imaging toracico - Né la radiografia del torace né la tomografia computerizzata del torace (TC) sono raccomandate per la valutazione polmonare nella paziente asintomatica⁴²⁻⁴⁵. In una serie di 416 pazienti sottoposte a sorveglianza con imaging toracico di routine dopo aver completato il trattamento primario per carcinoma mammario, solo nove pazienti presentavano metastasi polmonari isolate, suggerendo il ruolo marginale dell'indagine radiologica toracica di screening⁴⁶.

Scintigrafia ossea - Non vi sono evidenze che l'identificazione tempestiva delle metastasi ossee possa modificare il decorso clinico della malattia. Di norma, le metastasi ossee sono diagnosticate alla comparsa di sintomi specifici, anche quando le pazienti sono sottoposte a sorveglianza di routine con scintigrafia ossea⁴⁷⁻⁵¹ senza evidenza che l'effetto dell'indagine strumentale sia in grado di avere un impatto diagnostico/clinico efficace.

Imaging addomino-pelvico - Né l'ecografia del fegato né le scansioni TC addomino-pelviche sono raccomandate nella sorveglianza post-trattamento⁵²⁻⁵⁴. In un'ampia serie di oltre 2400 pazienti osservate per un periodo di nove anni, le metastasi pelviche erano sito di malattia metastatica solo in 13 pazienti (0,5%)⁵³. Purtroppo, i risultati radiologici, spesso falsamente positivi, hanno condizionato oltre 200 procedure aggiuntive di radiologia interventistica e 50 interventi chirurgici, di cui l'84% ha dato alla fine risultato negativo.

Scansione PET - non vi è alcun ruolo definito per la tomografia a emissione di positroni (PET) nel follow-up post-trattamento. In studi retrospettivi di coorte e in una meta-analisi di 16 studi, mentre la PET si è rivelava costantemente più sensibile rispetto ai tradizionali strumenti di imaging per la diagnosi tempestiva della recidiva di malattia⁵⁵⁻⁵⁷, tuttavia, l'impatto sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita rimaneva elusivo. Questa evidenza è confermata dai risultati di un recente studio clinico⁵⁸ che ha coinvolto 104 pazienti e da una metanalisi del 2021 che ha incluso oltre 900 pazienti in 13 studi⁵⁹.

Limiti: La presenza di studi convergenti sull'assenza di vantaggio del follow up intensivo derivano una qualità dell'evidenza alta.

Bilancio beneficio/danno: in conclusione, gli studi inclusi nella valutazione riportano consistentemente che in assenza di sospetto clinico di ripresa di malattia, il follow up intensivo radiologico e/o

laboratoristico, rispetto all'approccio standard, un vantaggio in termini di sopravvivenza globale o qualità di vita, a fronte di significativi tassi di falsi positivi, basse sensibilità e specificità (marcatori tumorali sierici), aumento del rischio di successive procedure di radiologia interventistica e/o chirurgiche non necessarie, ed aumento dei costi.

L'aggiornamento delle evidenze scientifiche al maggio 2021 ha permesso di identificare ulteriori 2 studi di interesse (i.e. *Bruckmann et al.* e *Pak et al.*), che hanno permesso di confermare la raccomandazione già espressa.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
ALTA	In assenza di sospetti clinici individuali o di programmi personalizzati, il cosiddetto follow up "intensivo" non dovrebbe essere raccomandato. In particolare, l'uso di indagini strumentali quali la radiografia del torace; l'ecografia addominale, la TC encefalo-torace-addome; la TC-PET con FdG; la 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 ^{26-33,37,38,40} .	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Aggiornamento: Luglio 2021

GESTIONE DEI SINTOMI E DEGLI EFFETTI COLLATERALI DEI TRATTAMENTI

È importante che nel corso della visita di controllo venga monitorata l'aderenza della paziente all'eventuale trattamento adiuvante, favorendo l'identificazione, la gestione e la mitigazione degli effetti collaterali della terapia, sia a breve che a lungo termine.

La salute dell'osso

Quesito 24: Nei casi di trattamento adiuvante con antiaromatasi, è raccomandabile la valutazione della salute dell'osso, con mineralometria ossea e test endocrinologici?

Per identificare gli studi che hanno analizzato l'impatto del controllo della salute dell'osso (radiologico e di laboratorio) della paziente operata è stata eseguita una ricerca bibliografica in PubMed e Embase che ha identificato rispettivamente 3 e 53 lavori pubblicati.

Sono stati considerati eleggibili gli studi che consideravano l'impatto clinico della misura della densità minerale ossea nelle pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi rispetto agli eventi scheletrici e alla qualità di vita delle pazienti.

Complessivamente, 23 studi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico

Dalle evidenze di letteratura raccolte, emerge come le donne con una storia di carcinoma mammario presentino un aumentato rischio di osteoporosi a seguito dei trattamenti oncologici, cui le pazienti sono sottoposte⁶⁰⁻⁶³. Da più evidenze emerge l'utilità di una valutazione di screening basale della salute dell'osso (i.e. DEAX mineralometria ossea)⁶⁴⁻⁶⁶, specialmente in casi particolari, già oggetto di raccomandazioni e linee guida internazionali⁶⁷⁻⁷³ e che considerano:

- donne di età superiore ai 65 anni
- donne di età compresa tra 60 e 64 anni se con storia familiare di osteoporosi o storia di una frattura non traumatica o altri fattori di rischio per l'osteoporosi (ad es. fumo, stile di vita sedentario, uso di alcol)
- donne in postmenopausa che assumono inibitore dell'aromatasi
- donne in premenopausa che sviluppano una menopausa prematura di tipo iatrogeno e ricevono terapia con inibitori dell'aromatasi.

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi non sono state riscontrate limitazioni in termini di rischio di bias, imprecisione, inconsistenza, diretta applicabilità dei risultati (indirectness) e publication bias

Bilancio beneficio/danno: alla luce dell'aumentato rischio di osteoporosi a seguito di terapia con inibitori dell'aromatasi, il bilancio beneficio/danno appare in favore di una valutazione di screening di base della salute dell'osso con mineralometria ossea e test endocrinologici.

Dal rischio associato alla perdita del tenore calcico osseo possono derivare eventi fratturativi scheletrici⁷⁴⁻

⁷⁶

Nelle pazienti in menopausa che sviluppano un'ipoestrogenismo da antiaromatasi può essere consigliata la terapia anti-riassorbitiva ossea con bifosfonati o denosumab⁷⁷⁻⁸¹, eventualmente associata ad integrazione con vitamina D e calcio⁸², come già descritto nel capitolo dedicato (vedi Paragrafo 6).

L'aggiornamento delle evidenze scientifiche al maggio 2021 ha identificato un ulteriore studio⁸² che sottolinea l'utilità dell'indagine DEXA basale per lamiglior valutazione del rischio fratturativo nelle

pazienti che sono proposte per terapia con anti-aromatasi. L'evidenza conferma la raccomandazione già espressa e che pertanto rimane invariata.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
ALTA	Nei casi di trattamento adiuvante con <i>antiaromatasi</i> , dovrebbe essere valutata la salute dell'osso, con mineralometria ossea e test endocrinologici e considerata la terapia con anti-riassorbitivi ossei (denosumab/bifosfonati) per ridurre il rischio di eventi fratturativi durante il trattamento anti-estrogenico ⁶⁴⁻⁷³	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Aggiornamento: Luglio 2021

La cardiotoxicità

Quesito 25: *Nelle pazienti con carcinoma mammario non metastatico in trattamento (neo)adiuvante con trastuzumab, la sorveglianza della funzionalità cardiaca è raccomandabile prima dell'inizio del trattamento, ogni 3 mesi durante la terapia e quindi a 18 e 24 mesi dall'inizio della cura?*

Per identificare gli studi che hanno analizzato l'impatto del monitoraggio della funzionalità cardiaca durante e dopo il trattamento precauzionale con Trastuzumab è stata eseguita una ricerca bibliografica in un arco temporale compreso tra 1974 e il maggio 2020 e che ha permesso di identificare nei database di PubMed e di Embase rispettivamente 125 e 218 elementi. Di questi 15 sono stati selezionati per pertinenza. La cardiotoxicità associata al trastuzumab, riconosciuta per la prima volta come un effetto avverso imprevisto alla fine degli anni '90, è stata confermata nello studio registrativo di fase III che ha osservato come il 27% dei pazienti in terapia concomitante con antraciclina-trastuzumab sviluppava una disfunzione ventricolare sinistra sintomatica o asintomatica (LV) correlata all'esposizione a trastuzumab⁸³. Le evidenze acquisite nel setting metastatico hanno quindi guidato la successiva definizione dei successivi studi adiuvanti⁸⁴⁻⁸⁶. In particolare, i principali studi per la malattia in fase precoce hanno incluso principalmente pazienti con carcinoma mammario ad alto rischio di recidiva. Anche per questa ragione, il tipico regime chemioterapico somministrato includeva un'antraciclina seguita da un taxano. A causa dei timori che l'insufficienza cardiaca potesse essere un rischio significativo per le pazienti, il disegno degli studi ha tenuto conto della necessità di minimizzare la cardiotoxicità da trastuzumab, che ha determinato: (A) l'esclusione di pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare (B) la somministrazione di

trastuzumab in sequenza, alle antracicline e non in schema combinato; (C) il monitoraggio della funzionalità cardiaca per mezzo della misura del LVEF al tempo basale e ad intervalli di 3 mesi, arbitrariamente stabiliti, durante il trattamento con trastuzumab (D) l'implementazione di criteri rigorosi per l'avvio e/o la sospensione di trastuzumab sulla base del monitoraggio trimestrale della funzionalità cardiaca (LVEF). Nella maggior parte degli studi, un significativo declino (asintomatico) della LVEF è stato definito come una riduzione assoluta della LVEF del 10%, al di sotto del limite inferiore di normalità ovvero una riduzione $> 16\%$ rispetto al valore basale⁸⁴⁻⁸⁷. Nei principali 4 studi adiuvanti registrativi, l'incidenza di un declino significativo della LVEF a seguito dell'esposizione a Trastuzumab, variava dal 7,1% al 18,6%, mentre il tasso di insufficienza cardiaca di classe NYHA III o IV variava dallo 0,4% al 4,1%⁸⁴⁻⁸⁷. Sulla base di queste evidenze, le agenzie regolatorie FDA e EMA hanno approvato l'uso di trastuzumab, raccomandando la valutazione di LVEF al basale e ogni 3 mesi durante la terapia adiuvante⁸⁸. Queste raccomandazioni sono state ampiamente accettate come standard di cure e di sorveglianza della cardiotossicità iatrogena e da alcuni anni incorporate nelle linee guida internazionali^{89,90}, per esempio linee-guida della Società Europea (ESMO) suggeriscono una valutazione cardiologica a 3, 6 e 9 mesi durante il trattamento e quindi a 12 e 18 mesi, salvo diversa indicazione clinica⁹¹.

Tuttavia, negli ultimi dieci anni, la ricerca nel campo cardio-oncologico ha approfondito la comprensione del fenomeno della cardiotossicità da trastuzumab, generando dubbi circa l'attualità delle raccomandazioni in vigore. In particolare, è messa in dubbio la reale utilità clinica del monitoraggio seriale della LVEF. In ambito oncologico l'associazione tra declino asintomatico di LVEF e CHF non è mai stata completamente acclarata, almeno ad un follow up di 7-9, anni come osservato in 2 ampi studi adiuvanti con trastuzumab, che includevano l'uso di antracicline^{91,92}. Nello studio NSABP B-31, i tassi d'incidenza dell'insufficienza cardiaca di classe NYHA III o IV e della morte cardiaca sono stati del 4,1% e del 4,0% rispettivamente^{88,93}. Analogamente, nello studio N9831 del NCCTG, in pazienti che avevano ricevuto trastuzumab in sequenza vs. concomitanza a paclitaxel, i tassi di incidenza dell'insufficienza cardiaca (NYHA III e IV) sono stati del 2,8% contro 3,4%, rispettivamente, dopo 9 anni di follow-up⁹⁴. Pertanto, non è chiaro se il declino asintomatico della LVEF sia davvero predittivo di insufficienza cardiaca precoce o tardivo in questo setting di pazienti. Inoltre, non è nemmeno chiaro, in base agli studi

clinici disponibili, se una precoce introduzione di strategie di cardio-protetezione possa assicurare outcome cardiologici migliori rispetto alla sola osservazione e all'eventuale sospensione transitoria di trastuzumab.

Infine, sulla base delle recenti evidenze scientifiche che hanno riportato una bassa frequenza di eventi cardiaci in pazienti trattate con trastuzumab in assenza di antracicline⁹⁵⁻⁹⁷, non è chiaro se le attuali linee guida per il monitoraggio seriale della LVEF siano appropriate per tutti i pazienti che ricevono una terapia a base di trastuzumab adiuvante, specialmente quando il trattamento non preveda l'uso di antraciclina.

Di seguito sono riportati in tabella sinottica (tabella 18) i risultati in termini di cardiotoxicità dei 6 principali studi clinici adiuvanti con trastuzumab.

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi non sono state riscontrate limitazioni in termini di rischio di bias, imprecisione, inconsistenza, diretta applicabilità dei risultati (indirectness) e publication bias.

Bilancio beneficio/danno: sebbene rimanga incerto il ruolo del declinico asintomatico della LVEF nel predire il rischio di insufficienza cardiaca precoce o tardiva, alla luce dei tassi di incidenza di declinico significativo della LVEF e di insufficienza cardiaca classe NYHA III o IV a seguito dell'esposizione a Trastuzumab, il bilancio beneficio/danno appare in favore per la valutazione della funzionalità cardiaca basale e successivo monitoraggio seriale della LVEF.

Tabella 18. Riassunto dei risultati in termini di cardiotoxicità dei 6 principali studi clinici adiuvanti con trastuzumab

Parametro	HERA trial	NSABP B-31	NCCTG trial	BCRIG-006	FinHER trial	PACS04
N di pazienti	1682	947	1280	Sequenziale 1074 Concomitante 1075	115	260

Definizione di cardi tossicità	Morte per causa cardiaca o tossicità NYHA III/IV e LVEF<50% con riduzione assoluta del LVEF >10%	Morte per causa cardiaca o tossicità NYHA III/IV e LVEF<50% con riduzione assoluta del LVEF >10%	Morte o tossicità NYHA III/IV con declino di LVEF>10% ad un livello di LVEF<55% oppure con declino LVEF >5% al di sotto del limite inferiore del range di normalità e	Morte cardiaca o grado III / IV CHF, ischemia / infarto cardiaco di grado III / IV, aritmia cardiaca di grado III / IV Grado III CHF: CHF sintomatico sensibile al trattamento, LVEF tra il 20% e il 39% Grado IV CHF: refrattario CFH, LVEF, 20%	Morte cardiaca/scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico	Grave LVEF<45%, LVEF compreso tra 45%–49% e calo > 15% Moderato: LVEF compreso tra 45% –49% Lieve LVEF compreso tra 50% –55%
Morte causata da cardi tossicità (%)	0,2	0	0,06	0	0	0
Cardi tossicità sintomatica con significativo declino LVEF (%)	0,8	4	2,3	2/0,4	0,9	17
Calo significativo LVEF (%)	4,1	12	10,8	18,6/9,4	6,8	11,1
Interruzione della terapia con Trastuzumab per cardi tossicità (%)	5,2	15,5	17	NA	NA	15,7

L'aggiornamento delle evidenze scientifiche al maggio 2021 (PubMed e Embase) ha permesso di identificare 109 nuovi records ma nessun nuovo rilievo capace di suggerire modifiche alla raccomandazione già espressa, che pertanto rimane invariata

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Nei casi di trattamento (neo)adiuvante a base di <i>trastuzumab</i> , la sorveglianza della funzionalità cardiaca dovrebbe essere eseguita prima dell'inizio del trattamento e quindi ogni 3 mesi	Condizionata a favore

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
	durante la terapia e a 18 e 24 mesi dall'inizio della cura ^{84-86,90,97-100,102-104} .	
COI: nessun conflitto dichiarato		

Aggiornamento: Luglio 2021

Oltre a Trastuzumab, anche T-DM1 e Pertuzumab sono oggi valide opzioni di trattamento precauzionale anti-HER2. In base alle evidenze disponibili dagli studi Katherine (Von Minckwitz et al. NEJM, 2019) e Aphinity (Von Minckwitz G et al. NEJM 2017), in assenza di segnali di incrementata cardiotoxicità, la stessa raccomandazione circa il monitoraggio cardiaco già espressa per il trattamento con Trastuzumab, può essere considerata nei casi di utilizzo di T-DM1 e Pertuzumab (+ Trastuzumab) in fase adiuvante.

Tossicità cardiaca da antracicline

Gli schemi chemioterapici contenenti antracicline si associano ad aumentato rischio di tossicità cardiaca dose-dipendente. La tossicità acuta durante o al termine dell'infusione è generalmente reversibile e si verifica in < 1% dei casi. Diversamente, quella cronica può manifestarsi entro 12 mesi dal termine della chemioterapia, come avviene nel 1,6%-2,1% dei casi o più tardivamente anche oltre 12 mesi dal termine del trattamento, come osservato nel 1,6%-5,1% dei casi¹⁰⁵. Dati provenienti dai registri statunitensi (SEER) indicano che il 38% delle pazienti di età > 65 anni trattate con antracicline manifesta uno scompenso cardiaco nell'arco della vita, rispetto al 32% e 29% delle pazienti che, rispettivamente, non hanno ricevuto schemi contenenti antracicline o che non hanno ricevuto chemioterapia¹⁰⁶. Uno studio caso-controllo canadese (99.000 donne con diagnosi di carcinoma della mammella in stadio precoce) ha dimostrato che nelle donne di età >66 anni, sopravvissute oltre 5 anni dalla diagnosi, la mortalità cardiovascolare era la principale causa di morte, superando quella per carcinoma della mammella¹⁰⁷ ed enfatizzando l'importanza della sorveglianza cardiologica.

Nel 2017, l'ASCO ha pubblicato le linee-guida sulla prevenzione ed il monitoraggio della cardiotoxicità nei pazienti che abbiano ricevuto trattamenti cardiotoxici in età adulta, definendo ad alto rischio di cardiotoxicità i pazienti trattati con:

- ✓ antracicline a dosi moderate (i.e., doxorubicina a dose cumulativa <250 mg/m², epirubicina < 600 mg/m²), in combinazione a radioterapia a dosi < 30Gy (se l'aia cardiaca compresa nei campi di trattamento).
- ✓ trastuzumab, in trattamento sequenziale dopo antracicline a dosi moderate
- ✓ antracicline o trastuzumab, in presenza, di fattori di ≥ 2 fattori di rischio cardiovascolari tra cui: ipertensione, diabete, dislipidemia, obesità, età ≥ 60 anni, funzione cardiaca compromessa, storia di infarto del miocardio; valvulopatia.

Secondo ASCO i soggetti asintomatici dovrebbero effettuare un ecocardiogramma nei 6-12 mesi successivi il completamento delle terapie, mentre non è formulata alcuna raccomandazione di sorveglianza per i soggetti asintomatici con ecocardiogramma negativo al primo controllo di follow-up. Diversamente le linee-guida ESMO⁹¹ suggeriscono, in assenza di indicazioni specifiche, una valutazione cardiologica a 6 mesi dal termine della chemioterapia, da ripetere annualmente per 2 o 3 anni e quindi ogni 3-5 anni.

Il rischio di malattie cardiovascolari aumenta all'aumentare dell'età, per cui le donne in età premenopausale che ottengono una menopausa anticipata a causa dei trattamenti oncologici potrebbero essere a maggior rischio di eventi. La terapia con *inibitori dell'aromatasi* può favorire l'incremento dei livelli di colesterolo e lipidi serici^{108,109}, peggiorando pertanto il rischio cardiovascolare e favorendo l'insorgenza di eventi cardiovascolari nel follow up¹¹⁰⁻¹¹¹. Queste pazienti dovrebbero pertanto essere sorvegliate per il più elevato rischio cardiovascolare, eventualmente associato a eventi dislipidemici iatrogeni.

Tossicità ginecologica

Quesito 26: *Per le pazienti con carcinoma mammario che ricevono trattamento con tamoxifene adiuvante la valutazione ginecologica associata a ecografia transvaginale (TV), è raccomandabile a cadenza annuale?*

Per identificare gli studi che hanno analizzato l'impatto dell'ecografia TV durante il programma di follow up delle pazienti che assumono tamoxifene è stata eseguita una ricerca bibliografica, in un arco temporale compreso tra il 1974 e il maggio 2019, in PubMed e Embase che ha identificato rispettivamente 599 e 178

records. Di queste ampie serie, sono stati considerati eleggibili solo le pubblicazioni che riportavano i risultati relativi alla tossicità gineologica da tamoxifene, con particolare attenzione al rischio di carcinoma endometriale. Complessivamente, 16 elementi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico.

Il tamoxifene è ampiamente utilizzato nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario ormonosensibile. A causa dell'effetto agonista del farmaco a livello endometriale¹¹², le donne che assumono tamoxifene devono essere informate dei rischi di proliferazione, iperplasia endometriale e carcinoma endometriale, eventualmente associati al trattamento^{113,114}. A tal riguardo, dovrebbe essere indagata l'occorrenza di eventuali sintomi prodromici quali sanguinamenti vaginali anormali, perdite vaginali sanguinolente, comparsa di spotting o di leucorrea, durante l'assunzione di tamoxifene¹¹⁵⁻¹¹⁸. In particolare, le donne in postmenopausa che assumono tamoxifene dovrebbero essere attentamente monitorate per i sintomi di iperplasia endometriale o di occorrenza di cancro^{119,120}. Diversamente, le donne in premenopausa trattate con tamoxifene non presentano un significativo aumento di rischio di carcinoma endometriale, rispetto alla popolazione generale e non richiedono speciali test di screening, oltre a regolari visite ginecologiche¹²¹. Eccetto i casi in cui sia stata identificata una condizione individuale di alto rischio per lo sviluppo di carcinoma endometriale (i.e. presenza di polipi endometriali o diagnosi di iperplasia endometriale atipica), il monitoraggio seriale con ecografia transvaginale non ha dimostrato di essere efficace nell'aumentare il tasso di diagnosi tempestiva di carcinoma endometriale nelle donne che assumono tamoxifene¹²²⁻¹²⁴. Pertanto, il monitoraggio seriale con ecografia transvaginale non deve essere raccomandato¹²⁵. Diversamente, è utile la valutazione ecografica transvaginale pre-trattamento¹²⁶, al fine di riconoscere eventuali rischi individuali¹²⁷. All'evidenza di iperplasia endometriale atipica, deve essere considerata un'adeguata gestione ginecologica e l'uso del tamoxifene deve essere rivalutato, anche in base all'approccio terapeutico eventualmente assunto (esclusiva sorveglianza ovvero isterectomia).

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi non sono state riscontrate limitazioni in termini di rischio di bias, imprecisione, inconsistenza, diretta applicabilità dei risultati (indirectness) e publication bias.

Bilancio beneficio/danno il bilancio beneficio/danno appare in favore della valutazione ginecologica iniziale (comprensiva di ecografia transvaginale) e successivamente a cadenza annuale in caso di trattamento con tamoxifene. Il monitoraggio uterino con ecografia transvaginale in corso di trattamento va

ponderata sulla base del rischio individuale di neoplasia endometriale, in virtù dell'elevato rischio di falsi positivi.

L'aggiornamento delle evidenze scientifiche al maggio 2021 ha identificato ulteriori 26 lavori pubblicati sul tema, senza che vi sia tra questi alcun elemento di rilievo capace di modificare la raccomandazione espressa, che pertanto rimane invariata

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
ALTA	In caso di trattamento con tamoxifene, la valutazione ginecologica iniziale e quindi a cadenza annuale dovrebbe essere raccomandata, associando l'ecografia transvaginale solo in casi selezionati ^{116,118-122,124-126}	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Aggiornamento: Luglio 2021

Altra tossicità ginecologica

Accanto al rischio di occorrenza di carcinoma endometriale indotto da tamoxifene, va riconosciuto che anche altri eventi avversi possono comparire durante il trattamento antiestrogenico precauzionale, spesso quando associato alla terapia di soppressione della funzionalità ovarica.

Sintomi della menopausa – La sindrome da climaterio, con vampate di calore, secchezza e atrofia vaginale, può derivare tanto dalla menopausa indotta dalla chemioterapia quanto dalle terapie endocrine adiuvanti. In caso di vampate di calore, le pazienti possono beneficiare di una terapia farmacologica non-ormonale come gabapentin, la venlafaxina o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina/inibitori del reuptake della serotonina e norepinefrina (SSRI / SNRIs). Per questi ultimi vale cautela nei casi di trattamento con tamoxifene, dato che gli SSRI possono interferire con il metabolismo del tamoxifene per via del CYP2D6. L'agopuntura costituisce un'alternativa non farmacologica per il controllo delle vampate di calore, con risultati incoraggianti, misurati nel contesto di studi clinici controllati¹²⁵⁻¹²⁸.

Disfunzione sessuale – La dispareunia e il calo della libido sono spesso eventi che si accompagnano ai trattamenti oncologici che le pazienti ricevono per la cura del tumore mammario. Le conseguenze di una

diagnosi di cancro al seno possono produrre cambiamenti nell'immagine corporea femminile, indurre tensioni nella relazione di coppia e contribuire a peggiorare la vita sessuale¹²⁹. È stato osservato come la disfunzione sessuale si associ a fasi di depressione nelle pazienti in follow up per tumore al seno¹³⁰. È importante che i medici non sottovalutino i disturbi della sfera sessuale ed eventualmente riferiscano le pazienti e/o le coppie a esperti psicologi/sexuologi. In generale, il trattamento dei sintomi clinici di atrofia vaginale e di dispareunia si basa sull'utilizzo di lubrificanti vaginali e idratanti non ormonali. Mentre non è suggerita alcuna terapia topica a base di estro-progestinici nelle pazienti ad alto rischio di recidiva, l'uso di estrogeni vaginali a basso dosaggio in donne con carcinoma mammario a basso rischio è considerato ragionevole¹³¹⁻¹³².

Fertilità e gravidanza dopo il tumore al seno - Mentre alcuni esperti raccomandano che le pazienti attendano almeno 2 anni dalla diagnosi prima di considerare il concepimento, al fine di evitare una gravidanza durante il periodo di maggiore rischio di recidiva, altri suggeriscono come la gravidanza sia comunque sicura anche prima dei 2 anni dopo la diagnosi^{134,137}. Inoltre, i precedenti trattamenti citotossici per il tumore al seno non sembrano aumentare il rischio di malformazioni congenite nel feto¹³⁶. Tuttavia, nei casi di tumore ormonosensibile con trattamento antiestrogenico adiuvante, è suggerito che le pazienti attendano almeno 3-6 mesi dalla cessazione della terapia ormonale prima di tentare la gravidanza, a causa dei rischi di teratogenicità di tamoxifene.

Stili di vita protettivi

Quesito 27: L'adozione di uno stile di vita che comprenda interventi dietetici (per il controllo del sovrappeso/obesità) e l'esercizio fisico regolare, è raccomandabile per tutte le pazienti operate di tumore al seno, per ridurre il rischio di recidiva tumorale?

Per identificare gli studi che hanno analizzato l'impatto clinico degli interventi dietetici e dell'attività fisica nelle pazienti con diagnosi di carcinoma mammario è stata eseguita una ricerca bibliografica nell'arco temporale compreso tra il 1974 e il maggio 2020, nei database PubMed e Embase che hanno identificato rispettivamente 155 e 91 studi pubblicati.

Di queste serie, sono stati considerati di interesse gli studi che riportavano gli esiti degli interventi dietetici e/o dell'attività fisica in termini di sopravvivenza e di qualità di vita. Complessivamente, sono stati selezionati: 37 elementi.

Dieta - Alcune evidenze suggeriscono che ridurre l'assunzione di grassi nella dieta dopo una diagnosi di tumore al seno potrebbe migliorare gli outcome clinici, ma i dati complessivi disponibili non sono del tutto coerenti e la modifica dietetica non è ancora considerato un atteggiamento precauzionale consolidato. Gli studi si sono concentrati sia sull'assunzione di specifici nutrienti dietetici sia su modelli dietetici più ampi (ad esempio, l'ingestione di una dieta a base di frutta e verdura rispetto a una dieta ricca di alimenti trasformati, carne rossa e grassi)^{137,138}. Tuttavia, qualsiasi relazione tra outcome clinici di sopravvivenza e schema dietetico non ha ottenuto evidenze coerenti, soprattutto dopo aggiustamenti per peso corporeo e altri fattori correlati. Di seguito sono riepilogati i principali dati disponibili sul tema, acquisiti da meta-analisi e revisioni su larga scala:

✓ Una meta-analisi (del 2016) di 41 studi osservazionali ha osservato un'associazione tra un modello dietetico “prudente” (una dieta ricca di frutta, verdura e cereali integrali e povera di carni rosse e trasformate) e un ridotto rischio di mortalità generale (rischio relativo [RR] 0,76, IC al 95% 0,71-0,89)¹³⁹. L'analisi ha inoltre mostrato come l'assunzione di una dieta di tipo occidentale (ricca di carne rossa, alimenti trasformati e snack zuccherati) fosse associata a un rischio significativamente più elevato di mortalità complessiva (RR 1,44, IC 95% 1,17-1,77). Anche l'uso di alcol, dopo la diagnosi di carcinoma mammario, si associava a un aumentato rischio di recidiva di malattia (RR 1,21, IC 95% 1,06-1,39) ma non alla mortalità complessiva (RR 0,94, IC 95% 0,85-1,04).

✓ Il World Cancer Research Fund (WCRF) ha esaminato le evidenze disponibili e ha concluso che una minore assunzione di grassi, in particolare grassi saturi, e una maggiore assunzione di alimenti contenenti fibre e soia sono associate a una riduzione della mortalità per carcinoma mammario. Tuttavia nel dubbio di effetti causativi o incidentali, il WCRF non ha generato raccomandazioni dietetiche specifiche per le pazienti sopravvissute al carcinoma mammario, suggerendo invece l'adesione alle raccomandazioni dietetiche WCRF per la prevenzione più generale del cancro¹⁴⁰.

✓ Due studi randomizzati su larga scala hanno esaminato l'impatto della modifica dietetica sugli esiti della malattia nel carcinoma mammario in fase iniziale, ma con risultati diversi:

✓ Lo studio interventistico nutrizione femminile (WINS) ha randomizzato 2437 donne con carcinoma mammario in stadio da I a IIIa a una dieta a basso contenuto di grassi vs controllo¹⁴¹. Dopo un follow-up mediano di 5,6 anni, l'intervento dietetico ha migliorato la sopravvivenza libera da malattia (DFS; hazard ratio [HR] 0,76, IC 95% 0,60-0,98), sebbene ad un follow-up più lungo, la differenza perdesse di significatività¹⁴². In particolare, un'analisi di sopravvivenza sulla popolazione generale non dimostrava un vantaggio, ma un'analisi esplorativa per sottogruppi ha suggerito che i pazienti con tumori che non esprimevano i recettori ormonali continuavano a sperimentare benefici dall'intervento dietetico (HR per mortalità 0,46, IC al 95% 0,27 -0,78)¹⁴³

✓ Lo studio Women's Healthy Eating and Living (WHEL), ha randomizzato donne con carcinoma mammario in stadio da I a IIIa a ricevere un intervento dietetico (dieta povera di grassi, ricca di frutta e verdura) vs. controllo¹⁴⁴. Le pazienti assegnate all'intervento dietetico hanno aumentato l'assunzione di frutta e verdura e diminuito la percentuale di calorie proveniente dai grassi, ma non si è osservata alcuna differenza nel tasso di recidiva tra i gruppi, ad un follow-up mediano per 5,6 anni (16,7 contro il 16,9%).

Il motivo della differenza nei risultati di questi studi non è chiaro. Molti esperti hanno attribuito i miglioramenti del DFS osservati nello studio WINS alla perdita di peso più che al tipo di nutrienti dietetici; questa ipotesi è attualmente in fase di indagine in studi randomizzati. Complessivamente, date le discrepanze osservate negli studi WINS e WHEL, l'intervento dietetico non è stato adottato come parte integrante del trattamento adiuvante per le pazienti affette da carcinoma mammario in fase precoce.

Peso - L'obesità al momento della diagnosi di carcinoma mammario sembra essere un fattore di rischio per outcome peggiori. Tuttavia, l'impatto dell'aumento di peso a seguito della diagnosi oncologica e l'influenza degli interventi mirati alla perdita di peso sugli esiti non hanno ancora conseguito risultati conclusivi. Una probabile ragione dell'inconcludenza dei risultati è verosimilmente legata al fatto che il peso corporeo, generalmente espresso come indice di massa corporea (IMC), è una stima grossolana delle differenti componenti corporee (tessuto adiposo, massa muscolare, osso) e non tiene conto delle modifiche che possono avvenire nel corso della malattia e del suo trattamento. L'importanza della composizione corporea ed in particolare della massa muscolare è nota fin dai tempi del lavoro pionieristico della Demark-Wahnefried W e collaboratori¹⁴⁵ sui meccanismi dell'aumento di peso nelle donne con

cancro al seno in chemioterapia adiuvante. Gli autori riscontrarono che l'aumento del peso corporeo e della massa adiposa durante il trattamento era frequentemente associata ad una riduzione della massa muscolare determinando uno stato di "obesità sarcopenica". Lo sviluppo di uno stato sarcopenico, dal rilevante impatto prognostico negativo¹⁴⁶, può così associarsi ad un IMC invariato.

Un altro aspetto negativo dell'IMC è relativo al fatto che non fornisce informazione sulla localizzazione del grasso. Il tessuto adiposo non ha solo la funzione di deposito dell'energia sotto forma di trigliceridi ma è un organo metabolicamente molto attivo ed attraverso la produzione di una svariata serie di sostanze dalla azione paracrina ed endocrina, le "adipochine", intreccia un intenso dialogo con gli altri organi per governare l'energia metabolica in condizioni di normalità o in risposta ai vari stress. Le adipochine sono coinvolte in numerosi processi quali la regolazione della fame/sazietà e del metabolismo, la risposta infiammatoria, immunitaria e coagulativa, e non ultimo anche la fertilità. La produzione delle differenti adipochine è funzione della localizzazione anatomica del grasso per questo motivo l'attuale tendenza è quella di porre maggiore attenzione sulla sede di deposizione del tessuto adiposo poiché, indipendentemente dall'IMC, sono i depositi di grasso intraddominale (viscerale) e quello ectopico presente nei muscoli e negli altri organi (pancreas, fegato, pericardio, reni) ad essere coinvolti nella risposta infiammatoria e di insulino resistenza e quindi nella genesi delle malattie favorite dall'obesità quali il diabete di tipo II, le malattie cardiovascolari ed il cancro¹⁴⁷⁻¹⁴⁹.

Per tale motivo come metodo di screening, soprattutto per IMC inferiori ai 35 kgr/mq, attualmente si raccomanda di associare al calcolo dell'IMC la misura della circonferenza addominale (valori normali per caucasici: donne < 80 cm, e uomini < 94 cm), indice più sensibile dell'IMC, per sospettare la presenza di accumulo di grasso viscerale. Tale misura aiuta a programmare le misure di prevenzione più appropriate per ridurre il rischio di complicanze a lungo termine dell'obesità¹⁵⁰.

A riprova dell'importanza sulla localizzazione del grasso a fini prognostici, indipendentemente dall'IMC, sono da sottolineare i risultati dello studio di Cespedes-Feliciano¹⁵¹ che, utilizzando la TAC quale tecnica di imaging per lo studio della sede di localizzazione e la quantità del grasso, su 2.943 donne con BC non metastatico di età media di 56 anni ed esenti da precedenti cardiovascolari, ha riscontrato nel follow up di 6 anni un eccesso di eventi cardiovascolari nelle donne in cui vi era un aumento del grasso viscerale intra-addominale e intramuscolare indipendentemente dai dati demografici, fumo, trattamento

oncologico e fattori di rischio CVD preesistenti. La presenza di un eccesso di grasso addominale e intramuscolare si riscontrava in tutte le categorie di IMC incluso le donne con IMC normale (< 27 kgr/mq).

Peso alla diagnosi

L'obesità al momento della diagnosi del carcinoma mammario è stata collegata a risultati peggiorati, sia negli studi clinici che negli studi osservazionali.

- ✓ Una meta-analisi presentata nel contesto del EBCTCG, che comprendeva 80.000 donne in 70 diversi studi adiuvanti, ha dimostrato come l'obesità di associ ad un aumento assoluto del 5% della mortalità in pazienti in pre-menopausa con diagnosi di carcinoma mammario ormonosensibile rispetto a donne di peso normale¹⁵².
- ✓ Nello studio ATAC, (anastrozolo vs Tamoxifen) le donne con un indice di massa corporea (BMI) ≥ 35 kg/m² avevano un rischio relativo di recidiva e di recidiva a distanza più elevato rispetto a donne con un BMI <23 kg / m²¹⁵³ (RFS: HR 1.46, 95% CI 1.06-1.82, p=0.03, D-RFS: HR 1.46; 95% CI, 1.07-1.61, p=0.01).Un risultato simile è stato osservato tra le donne in pre-menopausa obese trattate con soppressione ovarica e anastrozolo nello studio austriaco ABCSG-12¹⁵⁴.
- ✓ Le donne obese con carcinoma mammario ormonosensibile, trattate con chemioterapia nello studio E1199 dell'ECOG mostravano un rischio relativo di recidiva di malattia maggiore rispetto alle donne normopeso¹⁵⁵ (DFS: HR 1.24, 95% CI 1.06-1.46, p=0.008; OS: HR 1.37, 95% CI 1.13-1.67, p=0.002).

Inoltre, va riconosciuto come gli studi osservazionali hanno costantemente collegato l'obesità osservata al tempo della diagnosi di carcinoma mammario a tassi più elevati di recidiva, di mortalità correlata al carcinoma mammario e di mortalità complessiva^{156,157}. Una meta-analisi comprendente 82 studi ha dimostrato che le donne obese al momento della diagnosi mostravano un rischio significativamente aumentato di mortalità per carcinoma mammario (RR 1.35, 95% CI 1.24-1.47, p=0.05) e mortalità complessiva (RR 1.41, 95% CI 1.29-1.53, p=0.04), rispetto alle donne normopeso¹⁵², indipendentemente dallo stato menopausale

Peso dopo diagnosi - L'aumento di peso dopo una diagnosi di carcinoma mammario può associarsi ad un aumentato rischio di recidiva di carcinoma mammario, sebbene i dati disponibili non riportino costantemente questa associazione:

- ✓ Nello studio NHS (Nurses Health Study), le donne non fumatrici già trattate per carcinoma mammario e che avevano incrementato il proprio BMI di 0,5-2kg/m² e/o > 2 kg/m² dimostravano un aumento del rischio di morte per carcinoma mammario rispetto alle donne che avevano mantenuto un peso stabile (RR 1,35, IC 95% 0,93-1,95; RR 1,64, IC 95% 1,07-2,51, rispettivamente)¹⁵⁸.
- ✓ In un'analisi combinata di una coorte di 3215 donne arruolate nello studio LACE e del gruppo di controllo dello studio WHEL, l'aumento di peso dopo la diagnosi non si è associato ad un significativo aumento del rischio di recidiva, anche in pazienti con incremento di peso corporeo >10%¹⁵⁹.

Effetti della perdita di peso sugli esiti del cancro - Nonostante l'abbondanza di dati che collegano l'obesità e la prognosi sfavorevole per carcinoma mammario, relativamente pochi studi indagano l'efficacia e i potenziali benefici degli interventi mirati alla perdita di peso nelle pazienti sopravvissute al carcinoma mammario. Alcuni studi hanno dimostrato come i programmi di perdita di peso possono essere implementati con successo nelle pazienti sopravvissute e che la perdita di peso può essere ottenuta attraverso una serie di approcci diversificati¹⁶⁰⁻¹⁶⁵. Tuttavia, non è chiaro se la perdita di peso intenzionale, dopo la diagnosi di carcinoma mammario, si accompagni a miglioramenti nel rischio di recidiva di mortalità correlata al tumore.

Due ampi studi di popolazione hanno valutato la fattibilità e i benefici della perdita di peso nelle donne con diagnosi di carcinoma mammario. Lo studio di intervento sullo stile di vita per il trattamento adiuvante del carcinoma mammario in fase precoce (LISA) ha assegnato in modo casuale 338 donne in postmenopausa con carcinoma mammario ormono-sensibile a un intervento di perdita di peso¹⁶⁶. Lo studio LISA ha dimostrato che le donne randomizzate a ricevere l'intervento dietetico hanno perso più

peso rispetto ai controlli. Le pazienti del gruppo di intervento hanno riportato miglioramenti significativi nei punteggi di performance fisica rispetto alle pazienti del gruppo di controllo¹⁶⁶.

Lo studio ENERGY ha randomizzato 692 donne con carcinoma mammario a un programma basato sulla perdita di peso e sull'esercizio fisico vs. controlli¹⁶⁵. Le pazienti assegnate al gruppo di intervento hanno perso più peso dopo la randomizzazione rispetto ai controlli.

Tuttavia, sono necessari ulteriori indagini per determinare se la perdita di peso come osservata negli studi LISA ed ENERGY esiti in miglioramenti della mortalità complessiva e specifica per carcinoma mammario.

Attività fisica - Diversi studi osservazionali mostrano come le donne coinvolte in programmi di attività fisica, dopo la diagnosi di carcinoma mammario, ottengano outcome clinici migliori rispetto alle donne meno attive¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Tuttavia, gli studi disponibili sugli interventi volti ad aumentare l'attività fisica non sono sufficientemente ampi per valutare se tali interventi migliorano in modo significativo gli esiti clinici delle pazienti.

Una meta-analisi di 16 studi osservazionali prospettici su pazienti con diagnosi di carcinoma mammario ha dimostrato una riduzione significativa della mortalità complessiva (RR 0.52, IC 95% 0,43-0,64, $p < 0.001$) e della mortalità correlata al carcinoma mammario (RR 0.81, IC 95% 0,72-0,90, $p < 0.001$) nelle pazienti fisicamente più attive rispetto alle quelle meno attive. Anche le pazienti che hanno aumentato la loro attività dopo la diagnosi rispetto ai livelli di pre-diagnosi hanno registrato un rischio più basso di mortalità generale (RR 0,61, IC 95% 0,42-0,80, $p < 0.001$) rispetto alle pazienti che hanno ridotto i livelli di attività o sono rimaste inattive¹⁷⁰.

Numerosi studi randomizzati hanno testato la fattibilità e i potenziali benefici dell'aumento dell'esercizio dopo la diagnosi in pazienti con carcinoma mammario^{171,172}. Sebbene nessuno sia stato abbastanza esteso per esaminare l'impatto dell'attività fisica sugli esiti di sopravvivenza, questi studi hanno dimostrato che l'esercizio fisico migliora la capacità aerobica, la forza, l'ansia, la depressione, l'affaticamento, l'immagine corporea e la qualità di vita (QOL) delle pazienti¹⁷³.

Limiti: nella valutazione degli studi inclusi sono state riscontrate limitazioni prevalentemente in termini di rischio di bias, imprecisione ed inconsistenza. Ne deriva una qualità dell'evidenza nel complesso bassa.

Bilancio beneficio/danno: considerati i limiti degli studi valutati e la qualità delle evidenze nel complesso bassa, il bilancio beneficio/danno appare incerto a favore dell'adozione di uno stile di vita protettivo (interventi dietetici, esercizio fisico regolare), in virtù dell'impatto - seppur incerto - in termini di qualità di vita e sopravvivenza libera da recidiva.

L'aggiornamento delle evidenze scientifiche al maggio 2021 ha indentificato ulteriori 73 elementi, senza che vi sia, tra questi, alcun nuovo elemento di rilievo capace di modificare la raccomandazione già espressa, che pertanto rimane invariata.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	L'adozione di uno stile di vita protettivo, che comprenda interventi dietetici (per il controllo del sovrappeso/obesità) e l'esercizio fisico regolare, può essere suggerito a tutte le pazienti operate di tumore al seno, per il miglioramento della qualità di vita e la riduzione del rischio di recidiva tumorale ^{139,142,143-152,154,155,158,159,165,166,170-172} .	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Aggiornamento: Luglio 2021

Per le informazioni riguardanti la gestione delle pazienti con carcinoma mammario durante la pandemia COVID-19 e la capacità di resilienza dei Servizi Sanitari Regionali durante l'emergenza COVID-19 fare riferimento alla Special Communication di AIOM "Gestione delle pazienti con carcinoma mammario durante la pandemia COVID-19" del 25/04/2021 e "AGENAS - MeS Scuola Superiore Sant'Anna: la capacità di resilienza dei SSR - Focus 2020", rispettivamente.

9 Trattamento della recidiva loco-regionale

Metanalisi di studi randomizzati condotti prevalentemente negli anni '80 evidenziano come dal 4 al 40% circa delle donne operate per carcinoma della mammella sviluppino una recidiva locale (solo mammella o cicatrice post-mastectomia) o locoregionale (mammella/cicatrice +/- linfonodi regionali ipsilaterali) nel corso del follow-up^{1,2}. Furono proprio quegli studi a consentire l'identificazione di importanti fattori di

rischio e strategie volte a minimizzare le recidive post-intervento. Negli ultimi anni, infatti si è osservata una riduzione consistente delle recidive loco-regionali, principalmente grazie al miglioramento del controllo dei margini chirurgici ed all'utilizzo dei trattamenti integrati (radioterapia e terapia medica)³. Ad esempio, attualmente, circa il 3% o meno delle donne sottoposte a chirurgia conservativa e radioterapia^{2,4} sviluppa una recidiva loco-regionale. Sono state inoltre recentemente identificate differenze significative tra i vari sottotipi molecolari: l'incidenza è minore in donne con tumori luminali e maggiore in donne con tumori triplo negativi⁵, un dato che riflette sia l'intrinseco comportamento clinico sia la risposta a specifici trattamenti adiuvanti.

Mentre la maggior parte delle ricadute post-mastectomia sono effettivamente recidive, si stima che circa il 20% delle ricadute locali post chirurgia includa in realtà secondi tumori primitivi della mammella, in particolar modo se insorgono a distanza dal sito del primo tumore e dall'area del boost radioterapico e dopo un lungo intervallo dalla prima chirurgia.

Trattamento locoregionale

Normalmente, un trattamento locoregionale con intento curativo è fattibile e ed è globalmente associato ad outcomes soddisfacenti. Tuttavia, numerosi studi evidenziano che la recidiva locoregionale è di per sé un fattore prognostico negativo⁶⁻⁸. Tra i fattori che influenzano la prognosi post-recidiva ci sono un breve intervallo libero tra la prima chirurgia e la recidiva (entro due anni)⁹, l'interessamento cutaneo, l'interessamento linfonodale loco-regionale, il fatto che la recidiva avvenga dopo mastectomia ed il sottotipo biologico.

Ciò considerato, ed a differenza di quanto avviene nella malattia di nuova diagnosi, in pratica clinica viene generalmente eseguita una stadiazione completa per la ricerca di metastasi a distanza nella maggior parte delle donne asintomatiche, con recidiva locoregionale.

Esclusa la presenza di metastasi¹⁰, in pratica clinica per le pazienti non metastatiche viene preso in considerazione un trattamento locoregionale con intento curativo, il quale si diversifica a seconda di qual è il tipo di primo intervento ricevuto dalla paziente.

Le pazienti con recidiva locale, inizialmente sottoposte a mastectomia, vengono di norma sottoposte ad escissione chirurgica della lesione, qualora fattibile, con l'obiettivo di ottenere margini di resezione indenni, e successivamente a radioterapia sulla parete, se la paziente non era stata trattata con radioterapia. Invece, il trattamento con radioterapia adiuvante o esclusivo delle stazioni linfonodali non ha dato risultati univoci e deve essere individualizzato.

Le pazienti con recidiva locale dopo una iniziale chirurgia conservativa vengono comunemente sottoposte a mastectomia con stadiazione ascellare nel caso in cui non sia stata effettuata in precedenza una dissezione del cavo ascellare di I/II livello (es. pazienti sottoposte a biopsia del linfonodo sentinella). Esistono dati limitati a supporto della ripetizione del linfonodo sentinella in pazienti con recidiva locale trattate inizialmente con chirurgia conservativa ed asportazione del linfonodo sentinella¹¹.

In situazioni selezionate, viene talvolta considerata una seconda chirurgia conservativa, in particolare se la paziente non aveva ricevuto radioterapia sul volume mammario. Il diametro della recidiva (< 2cm) ed il tempo di intervallo dalla chirurgia primaria (> 4 anni) sono i due fattori che permettono di identificare donne potenzialmente candidabili ad un nuovo intervento conservativo e con buona possibilità di successo^{12,13}.

Lo studio multicentrico promosso da GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group su un gruppo selezionato di 217 pazienti ha evidenziato ad un follow-up mediano di 3,9 anni un'incidenza di recidiva locale del 5% e una sopravvivenza dell'88%. Nell'analisi multivariata, il grado istologico è stato identificato come fattore prognostico per una seconda recidiva¹⁴.

Dopo una exeresi su lembo di mastectomia o seconda chirurgia conservativa, **in pazienti in precedenza già sottoposte a radioterapia**, viene talvolta presa in considerazione **una re-irradiazione della parete o una irradiazione parziale della mammella**. In questo contesto, risultati di studi osservazionali suggeriscono un controllo tumorale soddisfacente con re-QUART rispetto alla mastectomia, con un tasso di tossicità tardiva severa (grado 3-4) trascurabile, a fronte di un trattamento di mastectomia radicale ed eventuale ricostruzione con le associate morbilità legate alla procedura chirurgica. Alla Consensus Conference di Saint Gallen 2021, i panelisti hanno riconosciuto che la mastectomia di salvataggio non è più considerata un passaggio obbligato, mostrando una cauta apertura nei confronti della ulteriore chirurgia conservativa e ancora più cauta nei confronti della associazione con la re-irradiazione¹⁵.

Inoltre, la **re-irradiazione viene talvolta presa in considerazione in un gruppo di pazienti ben selezionate, borderline operabili per stadi molto localmente avanzati o inoperabili** e che già state sottoposte a trattamento radiante, dopo un'attenta valutazione del bilancio rischio-beneficio, volto a minimizzare i possibili effetti collaterali. La re-irradiazione della parete toracica, nonostante sia associata a tassi di effetti collaterali tardivi di circa il 10%, appare fattibile, caratterizzata da tassi di risposta clinica completa a lungo termine soddisfacenti (50%-70%)¹⁶. Le tecniche maggiormente utilizzate sono rappresentate da RT a fasci esterni e brachiterapia, tuttavia è importante sottolineare come gli schemi di dose e di frazionamento non siano ancora standardizzati

Trattamento sistemico

Il trattamento sistemico post-recidiva è stato e rimane oggetto di controversia¹⁷.

Lo studio CALOR¹⁸ ha valutato l'efficacia della chemioterapia dopo terapia locale per una recidiva locoregionale isolata in pazienti con tumore mammario. Il piano originale di questo studio era di arruolare 977 pazienti con l'obiettivo di dimostrare un aumento del disease-free survival (DFS) a 5 anni del 10% (dal 50% previsto nel gruppo senza chemioterapia, al 60% con chemioterapia). La divulgazione dei risultati ha riguardato tuttavia solo 162 pazienti poiché lo studio si è chiuso in anticipo per lento accrual. Ad un follow-up mediano di 5 anni circa, le 85 donne assegnate alla chemioterapia hanno avuto una significativa riduzione dell'hazard di ricaduta e di morte del 31% e del 59% rispettivamente, rispetto alle 77 donne del braccio di osservazione. L'incremento assoluto della DFS e OS a 5 anni è risultato del 12% e dell'11% rispettivamente. La gran parte di questo beneficio proviene dal sottogruppo con malattia a recettori ormonali negativi (29 pazienti per braccio), dove è stato osservato un HR di 0.32 per la DFS (significativo) e di 0.43 per l'OS (non significativo). Il test di interazione tra stato recettoriale e trattamento è risultato significativo per DFS ma non per OS¹⁶. I risultati di questo studio, recentemente aggiornati¹⁸, sono gli unici a sostegno dell'utilizzo della chemioterapia dopo recidiva locoregionale isolata ed asportata indicando come un beneficio della chemioterapia sia confinato alle pazienti con malattia ER-negativa, mentre non supportano l'uso della chemioterapia in pazienti con malattia ER-positiva. Nella generalizzazione di tali risultati, occorre tuttavia tenere a mente le notevoli limitazioni metodologiche di tale studio. Pertanto, le decisioni terapeutiche in una donna con recidiva loco-regionale operata vengono

in pratica clinica individualizzate ed in casi selezionati prevedono una chemioterapia adiuvante (es. non precedente esposizione a chemioterapia adiuvante, chiare evidenze di endocrino-resistenza, ridotta espressione dei recettori ormonali, possibilità che si tratti di un secondo-tumore primitivo).

Nelle pazienti con tumore HER2-positivo in pratica clinica viene generalmente considerato un nuovo trattamento con agenti anti-HER2, in associazione a chemioterapia¹⁹.

Per le informazioni riguardanti la gestione delle pazienti con carcinoma mammario durante la pandemia COVID-19 e la capacità di resilienza dei Servizi Sanitari Regionali durante l'emergenza COVID-19 fare riferimento alla Special Communication di AIOM "Gestione delle pazienti con carcinoma mammario durante la pandemia COVID-19" del 25/04/2021 e "AGENAS - MeS Scuola Superiore Sant'Anna: la capacità di resilienza dei SSR - Focus 2020", rispettivamente.

10 Trattamento della malattia metastatica (Stadio IV)

Solo il 5% circa dei tumori della mammella si presenta metastatico *de novo*, mentre la maggior parte delle diagnosi di malattia metastatica viene effettuata durante il follow-up successivo a trattamenti per la malattia localizzata. Il rischio di recidiva nel tempo dipende principalmente dallo stadio alla diagnosi e dal sottotipo molecolare. Quest'ultimo si associa abitualmente anche ad un diverso *pattern* di siti metastatici¹. Dopo aver documentato una ripresa della malattia, è opportuno eseguire una ristadiazione completa.

La valutazione diagnostica iniziale del carcinoma mammario metastatico è riassunta in tabella 19.

Tabella 19. Carcinoma mammario METASTATICO: Valutazione diagnostica iniziale

Stadiazione iniziale
Esame obiettivo
Esami di laboratorio
Diagnostica per immagini "whole body" (es TAC, PET, scintigrafia ossea)
Esami radiologici "mirati" (es TAC distrettuale, RM)
Biopsia della lesione metastatica*

* Considerare i seguenti fattori (uno o più): metastasi singola, incompatibilità tra andamento clinico e caratteristiche biologiche del tumore iniziale, assetto biologico del tumore primitivo, trattamenti oncologici successivi ed andamento clinico durante terapia, sede metastatica e possibilità di accesso, condizioni generali della paziente

La definizione dei possibili obiettivi del trattamento della malattia metastatica e la scelta più appropriata del trattamento sistemico devono tener conto di diversi fattori, tra cui il carico di malattia, le caratteristiche biologiche di malattia, la presenza di eventuali sintomi e/o di crisi viscerale, l'intervallo libero da malattia, precedenti trattamenti ricevuti, lo stato clinico generale della paziente, nonché le sue preferenze. In base a questa valutazione omnicomprensiva, la malattia metastatica può essere suddivisa in situazioni a basso rischio di mortalità a breve termine (malattia indolente) o a rischio intermedio/alto (malattia aggressiva). Ovviamente, in questo distinguo, rimane fondamentale il giudizio clinico. La malattia indolente è quella in cui vi è: lungo intervallo libero da malattia (> 24 mesi dal termine della terapia adiuvante), un interessamento metastatico prevalentemente osseo e/o ai tessuti molli, un numero limitato di lesioni metastatiche (come metastasi polmonari di piccolo volume e di numero limitato o interessamento epatico limitato e comunque inferiore al 30%). La malattia "aggressiva" è invece abitualmente quella che si presenta o con crisi viscerale o con un elevato numero di metastasi in organi multipli o con compromissione funzionale d'organo o con un breve intervallo libero di malattia (comparsa di metastasi durante la terapia adiuvante, o entro 12 mesi dal termine). La definizione di "crisi viscerale" identifica uno stato di disfunzione severa di un organo (definita sulla base delle indagini di laboratorio e dei sintomi clinici), con possibilità di rapida evoluzione e rischio di morte imminente, tale da richiedere una terapia ad effetto rapido. Condizioni tipiche sono rappresentate dalla linfangite polmonare diffusa, dalla insufficienza epatica o respiratoria, o dalla meningosi neoplastica. La crisi viscerale non deve, quindi, essere confusa con i quadri di interessamento viscerale che si accompagnano a sintomi minori. Il trattamento del tumore mammario metastatico si prefigge essenzialmente di prolungare la sopravvivenza, ridurre o ritardare la comparsa dei sintomi, migliorare la qualità della vita.

La scelta della terapia sistemica tiene conto di tutte queste caratteristiche, ma *in primis* delle caratteristiche biologiche di malattia, in particolare dello stato dei recettori ormonali e di HER2.

La chemioterapia da sola o in associazione a farmaci biologici anti-HER2 rappresenta la prima opzione terapeutica nei tumori *triple-negative* o HER2+, rispettivamente; per pazienti con tumori triple-negative ed espressione di PD-L1, in pratica clinica viene ad oggi considerata l'aggiunta di atezolizumab alla chemioterapia. Nella malattia che esprime i recettori ormonali (sottogruppi Luminali) il trattamento di

prima scelta è rappresentato dalla terapia endocrina + CDK 4/6 inibitore; solo nei casi con crisi viscerale è indicata la chemioterapia *d'emblée*.

Nonostante l'obiettivo del trattamento nella maggior parte dei casi di tumore mammario metastatico sia il controllo della malattia, vi è un numero limitato di pazienti selezionate (2-3%) per cui è possibile ottenere lunghe sopravvivenze o addirittura la guarigione. È questo il caso della malattia oligometastatica (1-10% dei casi), nella quale può essere appropriato adottare strategie di trattamento integrato (terapia sistemica e terapia loco-regionale) (Figura n. 10).

La biopsia della lesione metastatica – quando fattibile – deve essere considerata, in quanto può aiutare a confermare la diagnosi di malattia metastatica (specialmente nel caso di singola metastasi), può identificare lesioni non maligne o un nuovo primitivo. Inoltre, siccome in un caso su otto è riportata globalmente una variazione dello stato dei recettori nella metastasi rispetto al tumore primitivo, la biopsia del sito metastatico può fornire elementi utili per la scelta del trattamento sistemico ottimale².

10.1 Strategia terapeutica in accordo al sottogruppo

10.1.1 Tumori con recettori ormonali positivi HER2 negativo (Diagramma n12)

Nelle pazienti con tumori recettori ormonali positivi e HER2 negativo, in assenza di crisi viscerale o di significativa compromissione funzionale d'organo, la terapia endocrina in associazione ad un CDK4/6 inibitore è la prima opzione di trattamento. La terapia endocrina + CDK4/6 inibitore è infatti in grado di fornire sopravvivenze simili (se non migliori) a quelle ottenute con chemioterapia, con response rate e tempo alla risposta simili a quelli che si ottengono con la chemioterapia, a fronte di un minor numero di effetti collaterali e di una migliore qualità di vita. L'utilizzo di terapie endocrine +/- biologiche dovrebbe proseguire (anche in linee successive) fino a quando sia possibile considerare la malattia endocrinoresponsiva.

10.1.2 Tumori HER2 positivi (Diagramma n. 11)

Nei tumori HER2-positivi, il trattamento con combinazioni di chemioterapia ed agenti anti-HER2 è assodato come trattamento di prima scelta.

Nelle donne in post-menopausa con tumori che co-esprimono i recettori ormonali, anche una combinazione di uno o più agenti anti-HER2 (lapatinib, trastuzumab, pertuzumab) ed inibitore delle aromatasi viene presa in considerazione come opzione terapeutica in casi selezionati (paziente con controindicazioni alla chemioterapia).

10.1.3 Tumori triplo-negativi (Diagramma n. 15)

Nei tumori senza espressione di HER2 né dei recettori ormonali, la chemioterapia appare al momento l'unica opzione di trattamento, eventualmente in associazione ad agenti biologici.

10.2 Tipi di terapia sistemica: endocrinoterapia (Diagramma n. 12, 13, Diagramma n. 14)

Quando è indicato un trattamento endocrino, la scelta della terapia, sia per la prima linea sia per quelle successive, si basa soprattutto sullo stato menopausale della paziente e sulla stima della sensibilità/resistenza endocrina, basata sulle terapie precedentemente eseguite in fase adiuvante o metastatica e sulla loro durata ed attività.

FARMACI UTILIZZATI NEI TUMORI ER+/HER2-

B.1-Inibitori delle aromatasi

Gli inibitori dell'aromatasi sono abitualmente preferiti a tamoxifene in prima linea in post-menopausa, sulla scorta di un vantaggio in TTP/PFS; tuttavia, questi farmaci non hanno mai dimostrato un vantaggio in termini di OS rispetto al tamoxifene. Più recentemente, fulvestrant è risultato più efficace di un inibitore dell'aromatasi in prima linea, in pazienti mai pretrattate³.

L'aggiunta di un CDK4/6 inibitore ad un inibitore dell'aromatasi è risultato più efficace rispetto all'inibitore dell'aromatasi da solo; pertanto questa combinazione è al momento la terapia più consolidata,

in pazienti ormono-sensibili. I tre CDK4/6 inibitori (palbociclib, abemaciclib e ribociclib) sono attualmente approvati e rimborsati in Italia (fare riferimento al paragrafo B4).

La combinazione con inibitori di m-TOR, al contrario, non ha prodotto analoghi vantaggi in questa popolazione di pazienti post-menopausali non precedentemente esposte a terapie endocrine.

In seconda linea, per pazienti già esposte ad un inibitore dell'aromatasi, la combinazione di fulvestrant e CDK 4/6 inibitore o l'associazione di un inibitore dell'aromatasi con inibitori di m-TOR sono risultate più efficaci della endocrinoterapia esclusiva.

B.2- Inibitori di m-TOR in combinazione con inibitori delle aromatasi

Tale strategia di trattamento è stata valutata in pazienti in post-menopausa.

Pazienti con resistenza ad un precedente trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo (definita come recidiva durante o entro 12 mesi dal termine del trattamento adiuvante o progressione durante o entro un mese dal termine del trattamento per la malattia avanzata) sono state trattate con la combinazione di everolimus ed exemestane (confrontata con il solo exemestane) nell'ambito dello studio BOLERO-2⁴. Tale associazione ha prodotto una riduzione significativa del rischio di progressione o morte (valutazione locale: PFS mediana 6.9 vs 2.8 mesi, HR 0.43, 95% CI 0.35-0.54, p<0.001; valutazione centralizzata: PFS mediana 10.6 vs 4.1 mesi, HR HR 0.36, 95% CI 0.27-0.47, p<0.001), con un beneficio consistente in tutti i sottogruppi analizzati. Nonostante il significativo miglioramento in PFS, non sono state osservate differenze significative in sopravvivenza globale (30,9 vs 26,5 mesi, HR 0,89, p=0,14)⁵. Risposte obiettive sono state riportate nel 9,5% dei casi ed un beneficio clinico nel 33%, a fronte di tossicità di grado 3-4, quali stomatite 8%, anemia 6%, ipoglicemia 4%, fatigue 4%, polmonite non infettiva 4%.⁶⁻⁸

Nello studio di fase 2 BOLERO-4, everolimus è stato combinato con letrozolo in prima linea metastatica in 202 pazienti non precedentemente trattate per malattia metastatica (era ammessa terapia adiuvante, terminata da più di 12 mesi). La PFS mediana, a 29,5 mesi di follow up, è stata di 22 mesi (CI 95% 18,1-25,1), con un tasso di risposte obiettive del 42,6%⁹.

La combinazione di exemestane ed everolimus è approvata da AIFA “per il trattamento del carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo, HER2 negativo, in combinazione con exemestane, in donne in postmenopausa in assenza di malattia viscerale sintomatica dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell’aromatasi non steroideo”. Nello studio BOLERO-2 le pazienti trattate con everolimus + exemestane in prima linea dovevano essere recidivate durante o entro 12 mesi dal termine del trattamento adiuvante con inibitore dell’aromatasi non steroideo⁹

B.3-Fulvestrant

Tale strategia di trattamento è stata valutata in pazienti in post-menopausa.

Il fulvestrant è un Selective Estrogen Receptor Downmodulator (SERD) attualmente registrato per uso clinico alla dose di 500 mg ogni 28 giorni, con una dose supplementare di 500 mg 14 giorni dopo la prima somministrazione.

Lo studio randomizzato di fase III FALCON, condotto in una popolazione non pretrattata con terapia endocrina, (né nel setting adiuvante né metastatico) ha osservato una PFS (endpoint primario) significativamente superiore da un punto di vista statistico nel gruppo fulvestrant 500 vs anastrozolo (16,6 mesi vs 13,8 mesi; HR=0,797, CI 95%, 0,637-0,999; p= 0,0486)³. All’analisi di sottogruppo predefinita, gli effetti del trattamento sono stati riportati in tutti i sottogruppi prespecificati, tranne che nel sottogruppo delle pazienti con metastasi viscerali, ove non è stato evidenziato alcun vantaggio in PFS con fulvestrant 500. Invece, nel sottogruppo senza metastasi viscerali, è stata riportata una PFS di 22,3 mesi con fulvestrant 500 vs 13,8 mesi con anastrozolo³.

La durata della risposta riportata nel gruppo fulvestrant è stata di 20 mesi vs 13,2 mesi nel gruppo anastrozolo. Gli effetti collaterali sono risultati simili a quelli già rilevati in studi precedenti.

Ad oggi in Italia fulvestrant (500 mg) è autorizzato da AIFA per il trattamento del carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico con recettori per gli estrogeni positivi nelle donne in postmenopausa:

- non precedentemente trattate con terapia endocrina,

- con ricaduta di malattia durante o dopo terapia endocrina adiuvante, o progressione di malattia durante terapia endocrina nel setting metastatico.

B.4-Inibitori delle chinasi ciclina dipendente 4/6 con agenti endocrini

Sono stati sviluppati finora tre diversi farmaci in grado di bloccare selettivamente CDK4/6: palbociclib, ribociclib ed abemaciclib. Seppure considerati simili, questi farmaci presentano differente funzione chimica, diversa potenza nella inibizione di CDK4/6, nonché diverso spettro di tossicità. Abbiamo dati solidi e consistenti sull'utilizzo di CDK4/6 inibitori provenienti da diversi studi clinici randomizzati condotti nel setting metastatico per pazienti con tumore mammario HR-positivo/HER2-negativo.

B.4.1 Palbociclib

Il primo CDK4/6 inibitore ad essere stato studiato è il palbociclib.

Lo studio di fase II randomizzato PALOMA-1/TRIO-18 trial ha valutato l'aggiunta di palbociclib a letrozolo come prima linea di terapia per donne in postmenopausa con tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-negativo¹⁰. La terapia di combinazione ha incrementato in maniera statisticamente significativa la PFS rispetto al solo letrozolo (20.2 versus 10.2 mesi, rispettivamente HR, 0.488; p = 0.0004).

Lo studio di fase III PALOMA-2 ha confermato in questo setting la superiorità di palbociclib e letrozolo rispetto a letrozolo. In questo studio la PFS mediana è stata di 27.6 mesi nel braccio con palbociclib versus 14.5 mesi nel braccio con placebo (HR 0.56; p <0.0001)¹¹.

Lo studio di fase III PALOMA-3 ha valutato, invece, una terapia con fulvestrant più palbociclib o fulvestrant più placebo in donne – indipendentemente dallo stato menopausale – con tumore mammario HR-positivo/HER2-negativo pretrattato nel setting metastatico o recidivato entro 12 mesi dalla fine della terapia endocrina adiuvante¹². La terapia di combinazione ha incrementato significativamente la PFS (9.2 versus 3.8 mesi, HR 0.42; p < 0.001). All'analisi finale del PALOMA-3, la PFS mediana è stata di 9.5 mesi nel braccio con palbociclib e 4.6 mesi nel braccio con placebo (HR 0.46, p < 0.0001). La sopravvivenza globale mediana è stata di 34.9 mesi nel gruppo palbociclib–fulvestrant e 28.0 mesi nel

gruppo placebo–fulvestrant (HR 0.81; P=0.09)¹³. Nel sottogruppo di pazienti con sensitività ad una precedente terapia endocrina, la sopravvivenza globale mediana è risultata 39.7 mesi nel gruppo palbociclib–fulvestrant e 29.7 mesi nel gruppo placebo–fulvestrant. Quindi, l’aggiunta di palbociclib a fulvestrant ha portato ad un allungamento della sopravvivenza globale in questo sottogruppo, mentre la differenza in sopravvivenza globale nella popolazione complessiva in studio non è risultata statisticamente significativa.

Nello studio Paloma 3, il 20% circa delle donne era in stato pre/perimenopausale in progressione ad una precedente linea di terapia con inibitore delle aromatasi e ha ricevuto la combinazione di fulvestrant+LHRH-analogo con palbociclib¹². Nel sottogruppo di donne in premenopausa la PFS mediana è passata da 5.6 a 9.5 mesi con l’aggiunta di palbociclib (HR 0.50, 95% CI 0.29-0.87).

In generale, l’evento avverso più frequentemente osservato con l’utilizzo di palbociclib è la neutropenia.

In Italia palbociclib è approvato da AIFA per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2): in associazione ad un inibitore dell'aromatasi; in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente. In donne in pre - o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

B.4.2 Ribociclib

Ribociclib è un altro inibitore selettivo di CDK4/6 nell’armamentario terapeutico del tumore mammario.

Lo studio di fase III MONALEESA-2 ha randomizzato donne in postmenopausa con una nuova diagnosi di tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-negativo a ricevere letrozolo più ribociclib o placebo. Il trattamento sperimentale ha portato ad un aumento statisticamente significativo della PFS (ad un follow-up mediano di 18 mesi, 63.0% nel braccio con ribociclib e 42.2% nel braccio con placebo)¹⁴.

La durata mediana della PFS è stata di 14.7 mesi nel gruppo placebo (mentre non è stata raggiunta nel gruppo con ribociclib). Inoltre, ribociclib ha portato ad un più alto tasso di ORR, rispetto a letrozolo/placebo (52.7% versus 37.1%, p < 0.001). L’evento avverso più frequente è stata la neutropenia

G3/4 (59.3% nel braccio con ribociclib versus 0.9% nel braccio con placebo). I dati recentemente presentati di OS (Hortobayi ESMO 2021) suggeriscono inoltre un significativo vantaggio per la combinazione ribociclib+fulvestrant vs placebo+fulvestrant, con OS mediana di 63.9 vs 51.4 mesi (HR 0.76, 95% CI 0.63-0.93, p=0.004).

Lo studio di fase III MONALEESA-7 è stato il primo studio dedicato alla valutazione di un CDK4/6 inibitore come prima linea di trattamento per donne con tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-negativo in pre- e peri-menopausa. In questo studio, l'aggiunta di ribociclib a tamoxifen o ad un inibitore delle aromatasi non-steroido (NSAI) più goserelin ha migliorato significativamente la PFS rispetto a placebo più tamoxifen/NSAI più goserelin (23.8 versus 13.0 mesi, HR=0.553, p=0.000000983)¹⁵. Il beneficio derivante dal trattamento è stato consistente in tutti i sottogruppi ed indipendente dall'agente endocrino utilizzato¹⁵. Recentemente sono stati pubblicati i dati di OS che hanno mostrato una riduzione significativa del rischio di morte per le pazienti assegnate al braccio di trattamento con ribociclib (OS a 42 mesi 70.2% vs 46.0%, HR=0.71, 95% CI 0.54-0.95, p=0.00973)¹⁶.

Lo studio MONALEESA-3 ha invece valutato la combinazione di ribociclib + fulvestrant rispetto a placebo + fulvestrant in donne in postmenopausa come trattamento di prima linea (malattia metastatica de novo, recidiva oltre 12 mesi dalla fine della terapia endocrina adiuvante) o in seconda linea/recidive precoci (precedente terapia endocrina per malattia metastatica o recidiva entro 12 mesi dalla terapia endocrina adiuvante)¹⁷. I risultati hanno dimostrato un vantaggio in PFS: HR0.59 (95%CI 0.48-0.73) nella popolazione globale dello studio, che si è rivelato del tutto simile nelle pazienti trattate in prima linea o in seconda linea/recidive precoci. La PFS mediana di 33.6 mesi (rispetto ai 19.2 mesi con placebo) osservata nel MONALEESA-3 per pazienti trattate in prima linea con ribociclib è la più lunga osservata in questo setting nei vari studi con CDK 4/6 inibitori, per quanto confronti tra studi diversi non siano possibili. Sempre nel MONALEESA-3, la sopravvivenza globale è risultata significativamente più lunga per le donne trattate con ribociclib rispetto a quelle che hanno ricevuto placebo. Più di metà delle donne trattate con ribociclib era viva oltre i 39.4 mesi del follow-up mediano, quindi la mediana di sopravvivenza globale non è stata raggiunta. La mediana di sopravvivenza globale nelle donne trattate con fulvestrant e placebo è risultata di 40.0 mesi (HR 0.724; p=000455). Il beneficio in sopravvivenza globale con ribociclib è risultato consistente in tutti i sottogruppi di pazienti, incluse quelle trattate in prima linea.

In Italia ribociclib è autorizzato da AIFA per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2) in associazione ad un inibitore dell'aromatasi o in associazione a fulvestrant come terapia endocrina iniziale o in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente. In donne in pre - o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

Inoltre, sulla scorta dei risultati degli studi Monaleesa-3 e Monaleesa-7, con determina AIFA del 06/05/2020 (DG 543/2020) a Ribociclib viene riconosciuto il requisito dell'innovatività terapeutica, da cui consegue l'inserimento nel fondo per farmaci innovativi oncologici.

B.4.3 Abemaciclib

Abemaciclib è un altro potente inibitore selettivo di CDK4/6 con una più pronunciata inibizione di CDK431¹⁸.

Lo studio di fase III MONARCH 3 ha valutato la terapia con abemaciclib o placebo insieme ad un inibitore dell'aromatasi non steroideo in donne postmenopausali con tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-negativo non precedentemente trattate nel setting metastatico¹⁹. La PFS mediana è stata significativamente più lunga con abemaciclib; mediana: non raggiunta nel braccio con abemaciclib vs 14.7 mesi nel braccio con placebo). In pazienti con malattia misurabile, l'ORR è stata del 59% nel braccio con abemaciclib versus 44% nel braccio con placebo (p = .004).

Lo studio di fase III MONARCH 2 ha valutato abemaciclib e fulvestrant versus placebo e fulvestrant in donne pre- or perimenopausali (con soppressione ovarica) e postmenopausali con tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-negativo resistente ad una precedente endocrinoterapia²⁰. La combinazione di fulvestrant/abemaciclib ha portato ad un prolungamento statisticamente significativo della PFS rispetto a fulvestrant/placebo (16.4 versus 9.3 mesi; HR, 0.553; p < 0.001). Tassi più alti di ORR sono stati ottenuti nel braccio con abemaciclib/fulvestrant (48.1%) rispetto al braccio con placebo (21.3%). La sopravvivenza globale è stata maggiore di 9.4 mesi nelle donne trattate con abemaciclib rispetto al gruppo placebo. La mediana di sopravvivenza globale è stata di 46.7 mesi con abemaciclib più fulvestrant vs 37.3 mesi nelle donne randomizzate a ricevere placebo più fulvestrant (HR 0.757,

$p=0.0137$)²¹. Il miglioramento in sopravvivenza globale si è visto in tutti i sottogruppi, indipendentemente dal sito metastatico o dal fatto che avessero una endocrinoresistenza primaria o secondaria. Gli effetti più pronunciati si sono osservati nelle pazienti con malattia viscerale e in quelle con resistenza primaria ad una precedente terapia endocrina.

L'evento avverso più frequente in corso di terapia con abemaciclib è la diarrea; eventi avversi comuni sono neutropenia e leucopenia (7.6% v 0.6%)²¹.

In Italia abemaciclib è autorizzato da AIFA per il trattamento di donne con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico, positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2) in associazione con un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant, come terapia endocrina iniziale, o in donne che hanno ricevuto una precedente terapia endocrina. Nelle donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere combinata con un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

Inoltre, con determina AIFA del 17/09/2020 (DG 957/2020), all'indicazione terapeutica dell'associazione di Abemaciclib+Fulvestrant viene riconosciuta l'innovatività terapeutica, da cui consegue l'inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi oncologici.

B.5 Alpelisib

L'efficacia dell'inibitore α -selettivo di PI3K alpelisib è stata verificata nello studio SOLAR-1, uno studio di fase III randomizzato su 572 donne in postmenopausa e uomini con carcinoma mammario HR positivo/HER2-negativo, avanzato o metastatico, progredito dopo o durante il trattamento con un inibitore dell'aromatasi. I risultati dello studio hanno mostrato come, nei pazienti con tumori con mutazione di PIK3CA, l'aggiunta di alpelisib a fulvestrant prolunghi in modo statisticamente significativo la sopravvivenza libera da progressione (da 5,7 a 11 mesi di mediana, HR 0.65; 95% CI, 0.50 to 0.85; $P<0.001$). Gli effetti indesiderati più comuni di grado 3 o 4 comprendono iperglicemia, rash e diarrea²².

Al momento della stesura delle linee guida, alpelisib ha ricevuto l'indicazione EMA in associazione a fulvestrant per il trattamento delle donne in post-menopausa, e degli uomini, affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore di crescita epidermico di tipo 2 (HER2), con mutazione di PIK3CA, dopo

progressione di malattia successiva a terapia endocrina come monoterapia Inoltre, con determina 126/2020, GU Serie Generale n294 del 26/11/2020, AIFA ha autorizzato l'utilizzo di Alpelisib, in associazione a fulvestrant per il trattamento delle donne in post-menopausa, e degli uomini, affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali, her2 negativo, con mutazione di PIK3CA, dopo progressione di malattia successiva a terapia endocrina come monoterapia. Tuttavia, Alpelisib non è attualmente rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale ed al momento della stesura di queste linee guida è disponibile in fascia Cnn, in quanto farmaco non ancora valutato ai fini della rimborsabilità. Si spiecifica che l'autorizzazione da parte di EMA è ristretta a pazienti precedentemente trattati con terapia ormonale in monoterapia, escludendo pertanto pazienti pre-trattati con la combinazione di terapia ormonale + inibitori di CDK 4/6. Infatti, nello studio SOLAR-1 il limite massimo di pazienti pre-trattati con un inibitore di CDK 4/6 era stato prefissato al 30% sulla base della preoccupazione, all'avvio dello studio (2015) che un precedente trattamento con un inibitore di CDK 4/6 potesse impattare sull'outcome relativo ad un successivo trattamento con inibitori di PI3K rispetto a pazienti naive agli inibitori di CDK 4/6. Per questo motivo, visto il numero esiguo di pazienti che avevano ricevuto precedente trattamento con inibitore di CDK 4/6 nell'ambito dello studio SOLAR-1 (n=20), l'evidenza a supporto dell'utilizzo di alpelisib in pazienti precedentemente trattati con CDK 4/6 inibitori è risultata essere insufficiente.

A-OPZIONI TERAPEUTICHE NELLA POSTMENOPAUSA

Non esistono evidenze relative alla migliore sequenza di trattamento endocrino nella paziente in postmenopausa con carcinoma mammario metastatico recettori ormonali positivi e HER2-negativo.

Nella Figura 14 vengono indicate alcune opzioni di trattamento e sequenze terapeutiche che possono essere prese in considerazione in base ai risultati derivanti da vari studi clinici disponibili in letteratura, i quali sono stati condotti per lo più in pazienti con diversa esposizione alle varie terapie endocrine. I quesiti clinici affrontati di seguito sono invece relativi alla popolazione identificata nel singolo quesito, esplicitato secondo P.I.C.O.

LA SCELTA DEL TRATTAMENTO IN POSTMENOPAUSA

Poiché gli studi clinici non sono stati condotti in popolazioni omogenee per quanto riguarda la precedente esposizione ad endocrinoterapia e condizioni di endocrinosensibilità/resistenza, è difficile estrapolare una raccomandazione univoca rispetto alla scelta della terapia.

È comunque ragionevole affermare che:

- **popolazione mai esposta ad agenti endocrini:** l'unico studio randomizzato che ha arruolato esclusivamente pazienti con malattia metastatica mai esposte a trattamenti ormonali è stato il FALCON³. Sulla base di questo studio il Fulvestrant rappresenta una opzione di trattamento in I linea per donne in post-menopausa. Nello studio Monaleesa-3¹⁷ che ha riportato un vantaggio statisticamente significativo a favore del braccio Ribociclib+Fulvestrant versus Placebo+Fulvestrant in termini di PFS (PFS mediana 20.5 mesi (95% CI 18.5-23.5) versus 12.8 mesi (95% CI, 10.9-16.3 months), rispettivamente, HR 0.593 (95% CI 0.480-0.732), P<0.001) e OS (OS a 42 mesi 57.8% (95% CI 52.0-63.2) versus 45.9% (95% CI 36.9-54.5) rispettivamente; HR 0.72 (95% CI 0.57-0.92), P=0.00455), sono stati complessivamente inclusi 139 pazienti (19% circa) con carcinoma mammario HR+/HER2- mai esposti a precedente terapia ormonale (97 nel braccio Ribociclib+Fulvestrant (20%), 42 (17.4%) nel braccio Placebo+Fulvestrant).

Negli studi registrativi, la combinazione di NSAI ed inibitori di CDK4/6^{10,11,15,16,19} è risultata associata ad una riduzione dell'hazard di progressione del 42-44%, corrispondente ad un incremento di circa 10 mesi della PFS mediana rispetto alla sola endocrinoterapia, anche nel sottogruppo di pazienti endocrino-naive (44-48% della casistica arruolata). Pertanto, sulla scorta dei dati a disposizione, in una paziente endocrino-naive, la combinazione di un NSAI ed inibitore di CDK 4/6 viene comunemente considerata la prima scelta come trattamento di I linea. Tuttavia, anche la combinazione Ribociclib+Fulvestrant rappresenta una possibile opzione in questo setting, soppesando i possibili scenari in sequenze di trattamento successive.

- **popolazione esposta ad agenti endocrini in adiuvante:** il tipo di farmaco già utilizzato e l'intervallo libero da recidiva sembrano poter rappresentare validi criteri di scelta. Per i motivi sopra espressi, una terapia con agente endocrino (inibitore dell'aromatasi o fulvestrant in base all'intervallo libero da recidiva) e CDK 4/6 inibitori, nella popolazione esposta ad agenti ormonali in adiuvante, in assenza di biomarcatori predittivi, il tipo di farmaco già utilizzato e l'intervallo libero da recidiva sembrano poter

rappresentare validi criteri di scelta. Dopo tamoxifene, gli inibitori delle aromatasi rappresentano una indicazione consolidata, ma anche il fulvestrant, sulla base del vantaggio osservato nello studio FIRST, potrebbe essere una alternativa. Per i motivi sopra espressi, viene comunemente considerata una terapia con inibitori delle aromatasi e CDK 4/6 inibitori.

popolazione esposta ad agenti endocrini in fase metastatica: dopo progressione alla prima linea con inibitore dell'aromatasi, per pazienti non trattate con un inibitore di CDK4/6 in prima linea, l'impiego di questi farmaci in associazione a fulvestrant viene generalmente preferito rispetto ad exemestane ed everolimus^{4,12,17,20}

In caso di controindicazioni ai farmaci biologici e/o di avvenuta terapia con un CDK4/6 inibitore in prima linea, fulvestrant in monoterapia oppure l'associazione di everolimus ed exemestane appaiono opzioni ragionevoli. La scelta dovrebbe basarsi sulla valutazione del rapporto beneficio/rischio dei trattamenti, in relazione alle caratteristiche della paziente e della malattia. Anche il passaggio a chemioterapia può essere considerato secondo pratica clinica comune, in particolare laddove vi sia una progressione precoce e massiva di malattia con compromissione della funzionalità d'organo.

Non esistono studi che abbiano esplorato le diverse sequenze endocrine nella fase metastatica; tuttavia, è bene ricordare che la scelta del trattamento può influenzare significativamente le linee successive e dovrebbe, quindi, essere definito un algoritmo terapeutico per una eventuale sequenza.

Dati retrospettivi indicano che ad ogni cambio di linea la probabilità di risposta alla successiva linea endocrina tende a ridursi del 25-30%, così come si riduce la durata della PFS. Pertanto, se la terapia endocrina è ancora indicata possono essere utilizzate le opzioni non ancora impiegate, nel rispetto delle indicazioni registrative.

B- OPZIONI TERAPEUTICHE IN PRE-MENOPAUSA

Nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico ER-positivo/HER2 negativo in premenopausa, candidate a terapia endocrina per la malattia metastatica, il trattamento dovrebbe comprendere la soppressione ovarica con LHRH-analogo²³. In tal modo, le opzioni di terapia endocrina in pre-menopausa sono sovrapponibili a quelle descritte per le donne in post-menopausa, secondo le indicazioni registrative AIFA.

L'aggiunta in prima linea di un CDK 4/6 inibitore alla terapia endocrina rappresenta la prima scelta (Figura 13).

Nelle pazienti già trattate in prima linea metastatica con un inibitore dell'aromatasi, alla progressione l'opzione endocrina preferenziale è rappresentata dal fulvestrant + LHRHanalogo con l'aggiunta di un CDK4/6 inibitore.

In caso di paziente definibili resistenti a un inibitore dell'aromatasi adiuvante l'opzione di prima scelta in prima linea è rappresentata da Fulvestrant + CDK 4/6 inibitore.

In casi selezionati o in presenza di controindicazioni all'utilizzo di CDK 4/6 inibitori, la terapia ormonale con tamoxifene + LHRHa o inibitore dell'aromatasi + LHRHa possono rappresentare delle opzioni terapeutiche.

.

10.3 Tipi di terapia sistemica: chemioterapia

In pazienti con tumore mammario metastatico con recettori ormonali negativi o con recettori ormonali positivi, in caso di malattia resistente alla terapia endocrina o in presenza di crisi viscerale, un trattamento chemioterapico è comunemente impiegato. Una polichemioterapia abitualmente comporta un aumento nel tasso di risposte obiettive ed allunga il tempo alla progressione rispetto ad una monochemioterapia. Tuttavia, la polichemioterapia si associa ad una aumentata tossicità a fronte di un minimo vantaggio in sopravvivenza²⁴. Inoltre, la somministrazione di agenti chemioterapici singoli in sequenza riduce la necessità di riduzione di dosi. Pertanto, il vantaggio della polichemioterapia è marginale e dibattuto. Nella pratica clinica la chemioterapia viene generalmente proseguita fino a progressione. Alcuni dati sembrano suggerire che l'uso protratto della chemioterapia possa aumentare la PFS rispetto a chemioterapie di durata inferiore²⁵⁻²⁷. Siccome, tuttavia, mancano differenze sostanziali in OS, l'uso di una chemioterapia prolungata rispetto ad una più breve dev'essere bilanciata tenendo conto degli effetti collaterali che impattano sfavorevolmente sulla qualità di vita.

POLICHEMIOTERAPIA

I regimi di polichemioterapia più frequentemente utilizzati sono: AC/EC, CMF, docetaxel/capecitabina, paclitaxel/gemcitabina, carboplatino/gemcitabina. Recentemente sono stati inoltre pubblicati i dati dello studio di fase II tnAcity, il quale ha valutato l'efficacia e la sicurezza – come prima linea metastatica per pazienti con tumore mammario triple-negative - nab-paclitaxel + carboplatino, nab-paclitaxel + gemcitabina e gemcitabina + carboplatino. Lo studio, che ha arruolato 191 pazienti, ha mostrato che la combinazione di nab-paclitaxel + carboplatino prolunga significativamente la PFS rispetto a nab-paclitaxel + gemcitabina (PFS mediana, 8.3 vs 5.5 mesi; HR, 0.59 [95% CI, 0.38-0.92]; p = .02) e gemcitabina + carboplatino (PFS mediana, 8.3 vs 6.0 mesi; HR, 0.58 [95% CI, 0.37-0.90]; P = .02)²⁸.

MONOCHEMIOTERAPIA

Non esistono evidenze relative alla migliore sequenza di agenti chemioterapici in pazienti con carcinoma mammario avanzato. La scelta del trattamento si basa sulla considerazione di diversi fattori, tra i quali i farmaci somministrati in fase adiuvante, le dosi raggiunte, la durata dell'intervallo libero ed il performance status. Per paclitaxel e nab-paclitaxel il trattamento settimanale è risultato più attivo e meno tossico del trattamento con docetaxel ogni tre settimane.

Anche per la seconda linea non esiste un gold-standard di trattamento. Una recente revisione sistematica ha valutato i trattamenti chemioterapici utilizzati oltre la prima linea, in termini di rapporto fra attività e sicurezza²⁹. La sopravvivenza mediana osservata nella maggior parte degli studi oscilla fra gli 8 ed i 13 mesi. Rimane frequente tuttavia la eterogeneità delle popolazioni e dei regimi studiati, la carenza di dati relativi alla qualità di vita e la difficoltà di confronto fra i diversi trattamenti.

Tra i farmaci che possono essere considerati più attivi, annoveriamo:

- Antracicline: adriamicina, epirubicina, doxorubicine liposomiali
- Taxani: paclitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel
- Anti-metaboliti: capecitabina
- Alcaloidi della vinca: vinorelbina
- Altri inibitori dei microtubuli diversi dai taxani: eribulina**

- Cisplatino (maggiore attività è stata osservata in tumori insorti in donne con mutazione di BRCA1)***
- Carboplatino ***

Altri farmaci che possono essere considerati moderatamente attivi sono:

- Ciclofosfamide
- Gemcitabina
- Fluorouracile
- Metotrexate
- Mitoxantrone
- Mitomicina C
- Altri.

* **Nab-paclitaxel**, una formulazione di paclitaxel legato all'albumina in nanoparticelle e privo di solventi chimici e quindi non richiedente premedicazione, ha migliorato significativamente la percentuale di risposte obiettive (33% vs 19%; $p=0,001$) ed il TTP (23 vs 16,9 settimane; $p=0,006$) rispetto a paclitaxel trisettimanale in uno studio di fase III condotto in pazienti con carcinoma mammario metastatico in prima linea ed oltre la prima linea. In questo studio, è stato riportato un vantaggio significativo in OS con nab-paclitaxel nelle pazienti trattate in seconda linea ed oltre la seconda linea (56,4 v 46,7 settimane; HR = 0,73; $p=0,024$)³⁰.

Uno studio randomizzato di fase II ha, invece, valutato l'attività antitumorale e la safety di tre diverse schedule di nab-paclitaxel (somministrazione trisettimanale 300 mg/m² versus le somministrazioni settimanali, a 100 mg/m²/sett o a 150 mg/m²/sett) e ha studiato le differenze in attività e safety tra queste schedule di nab-paclitaxel ed il docetaxel trisettimanale (100 mg/mq)³¹. La dose di 150mg/m²/sett di nab-paclitaxel ha migliorato significativamente la PFS >5 mesi rispetto al docetaxel, sia alla valutazione degli investigatori sia alla valutazione radiologica indipendente. Il tasso di risposte obiettive (RC+RP) è stato più elevato, con entrambe le dosi settimanali di nab-paclitaxel rispetto al docetaxel, senza però raggiungere la significatività statistica. Il controllo di malattia (RC+RP+SD \geq 16 settimane) è risultato

statisticamente più elevato con entrambe le dosi settimanali di nab-paclitaxel rispetto al docetaxel. Nessuna differenza è stata riportata in termini di risposte obiettive e PFS tra nab-paclitaxel trisettimanale e docetaxel. La neutropenia, la neutropenia febbrile e la astenia di grado 3 e 4 sono state più frequenti con il docetaxel, mentre la neuropatia periferica di qualsiasi grado simile in tutti i bracci, ma più rapidamente reversibile con nab-paclitaxel. L'indicazione ad oggi autorizzata da AIFA per nab-paclitaxel è la seguente: “monoterapia nel trattamento della mammella metastatico in pazienti che hanno fallito il trattamento di prima linea per la malattia metastatica e per le quali la terapia standard, contenente antraciclina, non è indicata”. Il trattamento è registrato con la schedula trisettimanale, anche se quella settimanale ha dimostrato un buon profilo di attività e di sicurezza.

** **Eribulina** è un farmaco derivato da una sostanza estratta dalle spugne che fa parte di una nuova classe di inibitori dei microtubuli, i quali distruggono il fuso mitotico in modo diverso da agenti come taxani, alcaloidi della vinca e altri. Uno studio randomizzato di fase III è stato condotto in pazienti con tumore della mammella metastatico pretrattate con ≥ 2 linee di chemioterapia comprendenti antracicline e taxani se non controindicati. randomizzate a ricevere eribulina o un trattamento a scelta dello sperimentatore. Eribulina ha migliorato significativamente la sopravvivenza globale (circa 2,5 mesi), obiettivo principale dello studio, e la percentuale di risposte obiettive. Ha migliorato - anche se non significativamente - il TTP. Tra gli effetti collaterali di grado 3-4 neutropenia (44%), astenia/fatigue (7,6%) neuropatia periferica (8,4%)³².

Tale farmaco è ad oggi approvato in Italia con la seguente indicazione: “trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico, che hanno mostrato una progressione dopo almeno un regime chemioterapico per malattia avanzata. La terapia precedente deve avere previsto l'impiego di un'antraciclina e di un taxano, in contesto adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti non siano idonei a ricevere questi trattamenti”

Eribulina è stata anche comparata, sempre in uno studio di fase III, con capecitabina in 1102 donne con carcinoma mammario metastatico o localmente avanzato. Le pazienti dovevano aver ricevuto antracicline e taxani, ma eribulina poteva essere somministrata in prima, seconda o terza linea³³.

Nessuna differenza significativa è stata osservata in termini di PFS (4,1 vs 4,2 mesi) e OS (15,9 vs 14,5 mesi). In una analisi predefinita di sottogruppo, le pazienti con tumore triplo-negativo hanno comunque mostrato un OS maggiore con eribulina (14,4 vs 9,4 mesi; HR= 0,7)

Una pooled analysis dei due studi di fase III con eribulina è stata richiesta da EMA per valutare l'effetto del farmaco in sottogruppi specifici. La sopravvivenza globale mediana è stata di 15,2 mesi per eribulina e di 12,8 mesi per il trattamento di controllo (HR 0,85, p=0,003). Un beneficio particolare è stato confermato soprattutto nel sottogruppo triple-negative (HR 0,74)³⁴.

*** L'uso di **sali di platino** nella popolazione triple-negative è stato oggetto di numerosi studi. In popolazioni non selezionate per lo stato di BRCA, si sono ottenute risposte in circa il 30% dei casi, con PFS mediane di circa 15 mesi. Lo studio di fase III randomizzato TNT ha valutato l'attività di carboplatino e docetaxel (con possibilità di crossover a progressione) come prima linea in pazienti con TNBC non selezionate per lo stato di BRCA³⁵. L'endpoint primario è stato il tasso di risposte obiettive (ORR). Nella popolazione non selezionata (376 pazienti; 188 carboplatino, 188 docetaxel), il carboplatino non è stato più attivo del docetaxel (ORR, 31.4% versus 34.0%, rispettivamente; P = 0.66). Per contro, in soggetti con la mutazione di BRCA, il carboplatino ha raddoppiato il tasso di ORR rispetto al docetaxel (68% versus 33%, rispettivamente; test di interazione, P = 0.01). Tale beneficio non si è osservato in pazienti con la metilazione germinale di BRCA1, bassi livelli di BRCA1 mRNA o un alto score nel test HRD Myriad.

Risultati simili sono stati riportati anche nello studio di fase II TBCRC009, con il 54,5% di risposte obiettive nel gruppo di pazienti con mutazione germinale di BRCA (vs il 25,6% nella popolazione non selezionata)³⁶.

Seppure questi dati non supportino l'utilizzo indiscriminato dei sali di platino nella popolazione TN, essi indicano che la conoscenza per queste pazienti dello stato di BRCA potrebbe consentire una migliore selezione della terapia.

10.4 Tipi di terapia sistemica: terapie biologiche

I farmaci anti-HER2 nel trattamento della malattia metastatica HER2-positiva

Indicazioni: sono candidate a terapia con farmaci anti HER2 le pazienti con tumore metastatico HER2 positivo.

10.4.1 Anticorpi monoclonali

Trattamento di prima linea con combinazioni contenenti Trastuzumab

Doppio blocco di HER2 con due agenti biologici + monochemioterapia

QUESITO CLINICO n. 28 (Diagramma n. 11)

Nelle donne con carcinoma mammario avanzato HER2 positivo, candidate a ricevere chemioterapia in prima linea, l'associazione di pertuzumab, trastuzumab e chemioterapia è raccomandabile rispetto all'associazione di trastuzumab e chemioterapia?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi tre studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Lo studio clinico randomizzato CLEOPATRA ha valutato l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale pertuzumab alla combinazione di docetaxel e trastuzumab³⁷. Pertuzumab, legandosi ad un epitopo differente da quello riconosciuto dal trastuzumab sulla porzione extracellulare di HER2, ne inibisce la dimerizzazione con altri membri della epidermal growth factor receptor (EGFR) family. Uno dei criteri di eleggibilità prevedeva che fossero trascorsi >12 mesi dal termine del trastuzumab adiuvante. In questo studio, che ha arruolato 808 pazienti (solo il 10% dei quali trattati con trastuzumab in adiuvante), la combinazione dei due agenti biologici con il docetaxel è risultata associata ad un significativo incremento delle risposte obiettive, della PFS (18,5 mesi vs 12,4 mesi; HR=0,62; 95% CI 0,51-0,75; p < 0,001) e della OS (56,5 mesi vs 40,8 mesi; HR=0,68; 95% CI, 0,56-0,84; P<0,001)³⁸.

Pertuzumab è attualmente indicato e rimborsato in Italia indicato in associazione con trastuzumab e docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica.

Per quanto riguarda l'associazione di pertuzumab, trastuzumab e paclitaxel, è stato condotto uno studio di fase II in 69 pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo trattate con pertuzumab, trastuzumab e paclitaxel settimanale in prima (n=51) e seconda (n=18) linea che ha evidenziato una PFS a sei mesi dell'86% (95% CI, 75%-92%) ed una PFS mediana di 19,5 mesi (95% CI, 14-26 mesi); il trattamento è stato ben tollerato e non sono stati registrati episodi di neutropenia febbrile o disfunzione sintomatica del ventricolo sinistro³⁹. Come da scheda AIFA, è possibile utilizzare paclitaxel in associazione a pertuzumab e trastuzumab.

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi non sono state riscontrate limitazioni in termini di rischio di bias, imprecisione, inconsistenza, diretta applicabilità dei risultati (indirectness) e publication bias

Bilancio beneficio/danno: l'aggiunta di pertuzumab al trattamento con trastuzumab associato a chemioterapia ha determinato un significativo miglioramento dei tassi di sopravvivenza sia in termini di PFS sia di OS a fronte di un modesto peggioramento del profilo di tossicità (Tabella 20).

Tabella 20. Evidenze in termini di esiti di beneficio e di danno

Studio	FU mediano	Pazienti	Gruppi	Outcome
CLEOPATRA				
Swain <i>et al.</i> , ASCO 2019 ⁴⁰	99 mesi	402 406	Pertuzumab, trastuzumab e docetaxel Placebo, trastuzumab e docetaxel	OS 57,1 mesi OS 40,8 mesi HR 0,69 (95% CI 0,58-0,82)
Swain <i>et al.</i> , N Engl J Med. 2015 ⁴¹	50 mesi	402 406	Pertuzumab, trastuzumab e docetaxel Placebo, trastuzumab e docetaxel	PFS 18,7 mesi PFS 12,4 mesi HR 0,68 (95% CI, 0,58-0,80)
	50 mesi	402 406	Pertuzumab, trastuzumab e docetaxel Placebo, trastuzumab e docetaxel	OS 56,5 mesi OS 40,8 mesi HR 0,68 (95% CI 0,56-0,84)
	50 mesi	408 396	Pertuzumab, trastuzumab e docetaxel Placebo, trastuzumab e docetaxel	neutropenia G3/4 49% leucopenia G3/4 12,3% neutropenia febbrile G3/4 13,7% diarrea G3/4 9,3% disfunzione ventricolare sx G3/G4 1,5% neutropenia G3/4 46,2% leucopenia G3/4 14,9% neutropenia febbrile G3/4 7,6% diarrea G3/4 5,1% disfunzione ventricolare sx G3/G4 3,3%

<i>Baselga et al., N Engl J Med. 2012</i> ³⁸	19,3 mesi	402 406	Pertuzumab, trastuzumab e docetaxel Placebo, trastuzumab e docetaxel	ORR 80,2% ORR 69,3%
VELVET				
<i>Perez et al., Breast Cancer Res. 2016</i> ⁴²	24 mesi	106	Pertuzumab, trastuzumab e vinorelbina	ORR 74,2% PFS 14,3 mesi OS NR (OS a 2 anni 78,3%) Eventi avversi G3/4 60,4% Neutropenia G3/4 31,1% Leucopenia G3/4 13,2% Diarrea G3/4 6,6% Anemia G3/4 5,7% Neutropenia febbrile G3/4 5,7%
SBCCSG-36				
<i>Inoue et al., Invest New Drugs. 201</i> ⁴³	NR	25 (giapponesi)	Pertuzumab, trastuzumab e eribulina	ORR 80,0% PFS 23,1 mesi Eventi avversi G3/4 44% Neutropenia G3/4 28% Leucopenia G3/4 12% Anemia G3/4 12%
PERUSE				
<i>Bachelot et al., Ann Oncol. 2019</i> ⁴⁴	52 mesi	1436 (54% D 41% P 5% nabP)	Pertuzumab, trastuzumab e taxano (paclitaxel (P) o docetaxel (D) o nab-paclitaxel (nabP))	ORR 80% (79% D; 83% P; 77% nabP) PFS 20,6 mesi (19,6 mesi D; 23,0 mesi P; 18,1 mesi nabP) Neutropenia G3/4 10% Diarrea G3/4 8% Neutropenia febbrile G3/4 6%
SAPPHIRE				
<i>Woodward et al., Clin Breast Cancer. 2019</i> ⁴⁵	NR	50 (28% D 4% P 74% nabP)	Pertuzumab, trastuzumab sottocute e taxano (paclitaxel (P) o docetaxel (D) o nab-paclitaxel (nabP))	ORR 73,3% PFS 17 mesi mOS NR Eventi avversi G3/4 64% Neutropenia G3/4 12% (D 23,1%, nabP 8,3%, P 0%) Neutropenia febbrile 8% (D 30,8%, P 0%, nabP 0%) Diarrea G3/4 6% (D 7,7%, nabP 5,6%, P 0%)

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nelle donne con carcinoma mammario avanzato HER2 positivo, candidate a ricevere chemioterapia in prima linea, l'associazione di pertuzumab, trastuzumab e chemioterapia dovrebbe essere considerata rispetto all'associazione di trastuzumab e chemioterapia ^{37,40,41} .	Forte a favore

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
COI: Nessun conflitto dichiarato.		

Sono stati recentemente presentati i risultati relativi alle analisi conclusive dello studio CLEOPATRA⁴⁰: il vantaggio in termini di PFS ed OS conferito dall'aggiunta di pertuzumab al trattamento con trastuzumab + docetaxel osservato nelle precedenti analisi è risultato essere mantenuto dopo circa 8 anni di follow up mediano. Va tuttavia segnalato che l'analisi per sottogruppi non ha mostrato differenze in termini di OS tra i due bracci di trattamento nel sottogruppo di pazienti con malattia non-viscerale (n=178; HR 1.08, 95% CI 0.77-1.62). Tali risultati sono comunque da considerare di natura descrittiva, pertanto la loro interpretazione merita cautela.

Quesito 29: *Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo, in prima linea metastatica e la cui ricaduta è avvenuta durante o entro sei mesi da un trattamento adiuvante con trastuzumab, oppure in seconda o ulteriore linea metastatica dopo fallimento di un trattamento anti HER2, T-DM1 rispetto a capecitabina e lapatinib è raccomandabile in termini di PFS e sopravvivenza e tolleranza? (Diagramma n. 11)*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 8 studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Lo studio clinico randomizzato EMILIA ha confrontato la combinazione di lapatinib e capecitabina con trastuzumab-DM1 (T-DM1) in donne in prima linea metastatica, la cui ricaduta era avvenuta durante o entro sei mesi da un trattamento adiuvante con trastuzumab, oppure in seconda o ulteriore linea metastatica dopo fallimento di un trattamento anti HER2, a patto che non avessero mai ricevuto lapatinib e/o capecitabina in precedenza⁶². Rispetto al braccio di controllo, il T-DM1 ha portato a un aumento delle risposte obiettive, della PFS mediana (9,6 mesi vs 6,4 mesi; HR=0.65; 95% CI 0,55-0,77; p<0,001) e della sopravvivenza globale mediana (30,9 mesi vs 25,1 mesi; HR=0.68; 95 CI 0,55-0,85; p<0,001). Il T-DM1 è stato associato a una minore incidenza di effetti collaterali di grado 3 e 4 (41% vs 57%)^{46,47}

Il T-DM1 è stato anche utilizzato nel braccio sperimentale dello studio di fase III TH3RESA, in cui sono state arruolate 602 pazienti con malattia metastatica HER2 positiva già sottoposta a due o più trattamenti

precedenti anti HER2, di cui almeno uno con lapatinib. Le pazienti arruolate nel braccio di controllo ricevevano un trattamento a scelta dello sperimentatore^{48,49}. L'83% delle pazienti nel braccio di controllo ha ricevuto una terapia contenente un farmaco anti HER2, mentre il 17% ha ricevuto solo chemioterapia. Il T-DM1 è risultato associato ad un significativo incremento di TTP mediano (6,2 vs 3,3 mesi), di risposte obiettive (31% vs 9% in pazienti con malattia misurabile) nonché ad un miglioramento in di OS (HR=0,552), significativo.

Il T-DM1 è approvato e rimborsato in Italia per pazienti con malattia metastatica HER2 positiva, precedentemente esposte a taxano e trastuzumab e la cui malattia sia progredita durante o entro sei mesi da un trattamento adiuvante con trastuzumab oppure in corso di trastuzumab per il trattamento della malattia metastatica o localmente avanzata inoperabile.

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi non sono state riscontrate limitazioni in termini di rischio di bias, imprecisione, inconsistenza, diretta applicabilità dei risultati (indirectness) e publication bias

Bilancio beneficio/danno: il trattamento con TDM1, rispetto a capecitabina + lapatinib, è associato a tassi più favorevoli di risposte obiettive e di sopravvivenza in termini di PFS e OS, a fronte di un miglior profilo di tossicità (minore incidenza di eventi avversi grado 3/4) (Tabella 21).

Tabella 21. Evidenze in termini di esiti di beneficio e di danno

Studio	FU mediano	pazienti	Gruppi	Outcome
EMILIA				
<i>Verma et al., N Engl J Med. 2012</i>	13 mesi	495 496	T-DM1 Lapatinib/capecitabina	PFS 9,6 mesi PFS 6,4 mesi HR 0,65 (95% CI 0,55-0,77)
Dieras Lancet Oncol 2017	19 mesi	495 496	T-DM1 Lapatinib/capecitabina	OS 30,9 mesi OS 25,1 mesi HR 0,68 (95% CI 0,55-0,85)
<i>Verma et al., N Engl J Med. 201</i>	13 mesi	397 389 (pz con malattia misurabile)	T-DM1 Lapatinib/capecitabina	ORR 43,6% ORR 30,8% Differenza 12,7 (95% CI 6,0-19,4)
<i>Verma et al., N Engl J Med. 2012</i>	13 mesi	490	T-DM1	effetti collaterali G3/4 40,8% Dieras piastrinopenia G3/4 12,9% incremento AST G3/4 4,3% neutropenia G3/4 2,0% diarrea G3/4 1,6% eritrodisestesia palmo-plantare G3/4 0,0% vomito G3/4 0,8%

		488 (popolazione e per analisi di safety)	Lapatinib/capecitabina	effetti collaterali G3/4 57% diarrea G3/4 20,7% eritrodisestesia palmo-plantare G3/4 16,4% vomito G3/4 4,5% neutropenia G3/4 4,3% incremento AST G3/4 0,8% piastrinopenia G3/4 0,2%
<i>Krop et al., Ann Oncol. 201</i>		495	T-DM1	Progressione encefalica - metastasi di nuovo riscontro 2,0% - progressione di lesioni note 22,2% - OS in pz con metastasi encefaliche al baseline 26,8 mesi
		496	Lapatinib/capecitabina	- metastasi di nuovo riscontro 0,7% - progressione di lesioni note 16,0% - OS in pz con metastasi encefaliche al baseline 12,9 mesi
<i>Dieras et al., Lancet Oncol. 201</i>	47,8 mesi	495	T-DM1	OS 29,9 mesi
	41,9 mesi	496	Lapatinib/capecitabina	OS 25,9 mesi R 0,75 (95%CI 0,64-0,88)
	47,8 mesi	490	T-DM1	Eventi avversi G3/4 48%
	41,9 mesi	488	Lapatinib/capecitabina	Eventi avversi G3/4 60%
<i>Welslau et al., Cancer 201</i>	NR	450	T-DM1	mTTSW 7,1 mesi
		445	Lapatinib/capecitabina	mTTSW 4,6 mesi HR 0,796 (95%CI 0,667-0,951)
TH3RESA				
<i>Krop et al., Lancet Oncol. 2014</i>	7,2 mesi	404	T-DM1	PFS 6,2 mesi
	6,5 mesi	198	Trattamento a scelta dello sperimentatore	PFS 3,3 mesi HR 0,528 (95%CI 0,422-0,661)
<i>Krop et al., Lancet Oncol. 2017</i>	30,5 mesi	404	T-DM1	OS 22,7 mesi
		198	Trattamento a scelta dello sperimentatore	OS 15,8 mesi HR 0,68 (95%CI 0,54-0,85)
	30,5 mesi	403	T-DM1	effetti collaterali G3/4 40% piastrinopenia G3/4 6% emorragia G3/4 4% diarrea G3/4 1% neutropenia G3/4 3% neutropenia febbrile G3/4 <1%
		184	Trattamento a scelta dello sperimentatore	effetti collaterali G3/4 47% diarrea G3/4 4% neutropenia G3/4 16% neutropenia febbrile G3/4 4% piastrinopenia G3/4 3% emorragia G3/4 <1%
KAMILLA				
<i>Montemurro et al., Eur J Cancer. 20</i>	20,6 mesi	2002	T-DM1	PFS 6,9 mesi OS 27,2 mesi effetti collaterali G3/4 37,5% piastrinopenia G3/4 2,7% tossicità epatica G3/4 6,9%
T-PAS				
<i>Yardley et al., Cancer J. 2015</i>	5,9 mesi	215	T-DM1	ORR 25,6% mPFS 6,8 mesi effetti collaterali G3/4 46,5% piastrinopenia G3/4 10,2%

				fatigue G3/4 4,7% anemia G3/4 3,7% incremento AST G3/4 3,7%
--	--	--	--	---

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
ALTA	Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo in prima linea metastatica e la cui ricaduta è avvenuta durante o entro sei mesi da un trattamento adiuvante con trastuzumab, oppure in seconda o ulteriore linea metastatica dopo fallimento di un trattamento anti HER2, T-DM1 dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta. ⁴⁶⁻⁵³	F
COI: Dr. Filippo Montemurro astenuto dalla votazione della raccomandazione.		

Anticorpi monoclonali + terapia endocrina in I linea

Trastuzumab in combinazione con anastrozolo è stato confrontato con anastrozolo da solo in uno studio randomizzato di fase III nelle pazienti in postmenopausa con tumori positivi per i recettori ormonali e per l'HER-2 e non trattate con chemioterapia per la malattia metastatica⁵⁴. La terapia di combinazione ha migliorato significativamente la PFS, il TTP, la percentuale di risposte obiettive (solo risposte parziali) ed il beneficio clinico. Non differenze significative in OS ma bisogna sottolineare che il 70% delle pazienti in progressione con anastrozolo aveva successivamente ricevuto trastuzumab.

Un secondo studio randomizzato di fase III ha valutato l'aggiunta del trastuzumab al letrozolo verso il letrozolo da solo in 57 donne in post-menopausa non precedentemente trattate per la malattia metastatica HER2 positiva ed ER positiva. Pur penalizzato dal basso numero di pazienti arruolate questo studio mostra un significativo incremento del tempo a progressione mediano a favore del braccio di combinazione (3,3 mesi vs 14,1 mesi)⁵⁵.

Nello studio di fase II PERTAIN 129 pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo/ER positivo, che non avevano ricevuto alcun trattamento per malattia metastatica (ad eccezione del trattamento endocrino ed eventuale chemioterapia di induzione con taxano) sono stati randomizzati a ricevere Trastuzumab + inibitore dell'aromatasi (Letrozolo/Anastrozolo) con o senza Pertuzumab. L'aggiunta di Pertuzumab al trattamento con Trastuzumab + inibitore dell'aromatasi ha significativamente migliorato la PFS (PFS mediana 18.89 mesi (95% CI 14.09-27.66 mesi) nel braccio con doppio blocco anti-HER2 + inibitore

dell'aromatasi versus 15.80 mesi (95% CI 11.04-8.56 months) nel braccio con Trastuzumab + inibitore dell'aromatasi (HR 0.65, 95% CI 0.48-0.89; P =0.0070))⁵⁶.

Il trattamento con un inibitore dell'aromatasi in aggiunta al terapia anti-HER2 viene talvolta valutato in pratica clinica in caso di:

- 1) Pazienti post-menopausali con carcinoma mammario ER-positivo e HER2-positivo ad andamento estremamente indolente
- 2) Pazienti che hanno controindicazioni alla chemioterapia

Terapia di mantenimento con farmaci anti HER2 dopo la prima linea

È prassi consolidata la prosecuzione del trattamento con anticorpi monoclonali anti-HER2 come mantenimento dopo terapia con chemioterapia/trastuzumab +/-pertuzumab. In caso di malattia HER2 positiva e recettori ormonali positivi, dopo trattamento con chemioterapia/trastuzumab +/- pertuzumab, alla terapia anti HER2 di mantenimento appare ragionevole associare una endocrinoterapia di mantenimento.

Trattamento di pazienti resistenti a trastuzumab o a trastuzumab/pertuzumab.

In caso di recidiva durante un trattamento adiuvante con trastuzumab o entro 6-12 mesi dal termine dello stesso è pratica clinica consolidata considerare la paziente eleggibile per una ulteriore linea di terapia con agenti anti-HER2 (Diagramma n. 11).

In pazienti resistenti ad una linea terapeutica contenente un farmaco anti-HER2, mantenere una continua inibizione farmacologica di questo target molecolare è pratica clinica comune per le successive linee di terapia.

10.4.2 Lapatinib

Sono noti i risultati di tre studi randomizzati di fase III.

-Uno studio randomizzato di fase III ha confrontato la combinazione di lapatinib e capecitabina con la sola capecitabina in pazienti con tumore mammario HER-2 positivo pretrattate con antracicline, taxani e trastuzumab^{57,58}. La terapia di combinazione ha migliorato significativamente il TTP (8,4 mesi vs 4,4

mesi), la percentuale di risposte obiettive e di beneficio clinico e ha prolungato in maniera statisticamente non significativa la OS. La frequenza degli effetti collaterali è stata simile nei due bracci eccetto per la diarrea, la dispepsia ed il rash che si sono osservati più frequentemente con la terapia di combinazione. Il lapatinib è attualmente registrato in Italia “in associazione alla capecitabina nelle pazienti con carcinoma mammario avanzato o metastatico HER2-positivo in progressione dopo un trattamento che include antracicline e taxani ed una terapia con trastuzumab per malattia metastatica”.

-In un altro studio randomizzato di fase III, 296 pazienti con tumore della mammella metastatico HER2-positivo in progressione ad un regime comprendente trastuzumab sono state randomizzate a ricevere lapatinib in monoterapia o una combinazione di lapatinib e trastuzumab⁵⁹. La terapia di combinazione ha migliorato significativamente la PFS (11,1 settimane vs 8,1 settimane; HR= 0,74, 95% CI 0,58-0,94; p= 0,011) e la OS (vantaggio mediano di 4,5 mesi) L'incidenza degli effetti collaterali (prevalentemente di grado 1 e 2) è stata simile nei due bracci con un aumento significativo solo della diarrea nel braccio di combinazione. L'associazione di lapatinib e trastuzumab (senza la chemioterapia) è stata approvata da EMA nelle pazienti con cancro mammario HER2-positivo e recettori ormonali negativi, metastatico e in progressione nonostante una precedente terapia con trastuzumab e chemioterapia.

Tale associazione è autorizzata da AIFA, ma non rimborsata.

-nello studio randomizzato di fase III CEREBEL, che confrontava trastuzumab e capecitabina verso lapatinib e capecitabina con l'obiettivo primario di valutare l'incidenza di metastasi cerebrali nei due gruppi di trattamento⁶⁰, non sono state evidenziate differenze nell'incidenza di metastasi cerebrali nei due bracci di trattamento.

In uno studio randomizzato di fase III, l'associazione di lapatinib e letrozolo è stata paragonata a letrozolo e placebo nel trattamento di prima linea di pazienti con tumore della mammella metastatico o localmente avanzato e con recettori ormonali positivi. La terapia contenente lapatinib ha migliorato significativamente la PFS, la percentuale di risposte obiettive ed il beneficio clinico nel sottogruppo di pazienti con tumori HER-2 positivi⁶¹.

Il lapatinib è attualmente registrato in Italia “in associazione con un inibitore dell’aromatasi nelle donne in postmenopausa con malattia metastatica HER2-positiva e positiva per il recettore ormonale, per le quali al momento non è indicata la chemioterapia. Le pazienti nello studio registrativo non erano state trattate in precedenza con trastuzumab o con un inibitore dell’aromatasi”.

NOTA: In pazienti che ricevono un trattamento anti HER2, è consigliabile il monitoraggio della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) con MUGA o ecocardiogramma ogni tre mesi. Vista l’elevata incidenza di metastasi cerebrali - in presenza di sintomi neurologici anche di entità lieve – appare ragionevole eseguire una valutazione TC o RM dell’encefalo.

Tucatinib

Tucatinib è un TKI orale altamente selettivo per HER2, che in studi precoci ha mostrato segnali preliminari di efficacia in pazienti con neoplasia mammaria HER2-positiva, in particolare nella popolazione di pazienti con metastasi encefaliche.

Lo studio di fase II HER2CLIMB ha randomizzato, in maniera 2:1, 612 pazienti con tumore mammario HER2 positivo avanzato, pretrattati con pertuzumab e trastuzumab e TDM1, a ricevere una combinazione di trastuzumab e capecitabina in associazione a tucatinib o placebo⁶².

Lo studio HER2CLIMB ha dimostrato, con l’aggiunta di tucatinib, un beneficio di sopravvivenza libera da progressione (PFS) a un anno (33% nel braccio con tucatinib vs 12,3 % nel braccio con placebo) e di sopravvivenza globale (OS), con una riduzione del 34% del rischio di morte a due anni, a fronte di un incremento modesto della tossicità gastroenterica ed epatica. Di particolare rilievo appare il dato osservato nelle pazienti con metastasi encefaliche, che rappresentavano circa la metà delle pazienti incluse nello studio (n = 291). In questo sottogruppo di pazienti, la PFS ad un anno è stata del 24,9% con la combinazione comprendente il tucatinib vs 0% nelle pazienti che hanno ricevuto placebo, trastuzumab e capecitabina. Il rischio di morte o progressione nel gruppo di pazienti con secondarismi encefalici è stato ridotto del 52% con l’aggiunta di tucatinib⁶².

Questo dato assume grande importanza considerando che circa il 15-30% delle pazienti con tumore mammario HER2 positivo avanzato sviluppa metastasi cerebrali con un notevole impatto sfavorevole

sulla prognosi. In un'era di maggiore controllo della malattia sistemica grazie all'introduzione di nuove terapie anti-HER2, il controllo della malattia cerebrale è una componente essenziale per migliorare la sopravvivenza globale e la qualità di vita delle pazienti. Inoltre, spesso, il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) avviene nel contesto di una malattia extracranica stabile o in risposta ai trattamenti sistemici, a testimonianza di una solo parziale penetranza delle terapie ad oggi disponibili nel SNC. In questo caso, lo standard attuale è rappresentato dall'associazione della radioterapia (stereotassica o panencefalica) sulle lesioni encefaliche alla migliore terapia sistemica, ma la combinazione di capecitabina, trastuzumab e tucatinib potrebbe rappresentare un'importante opzione terapeutica per questo subset di pazienti e potenzialmente potrà in futuro cambiare la pratica clinica in tale setting.

Al momento della stesura di queste linee guida, Tucatinib è autorizzato da EMA, in associazione a trastuzumab e capecitabina per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro della mammella localmente avanzato o metastatico HER2-positivo che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2, ma non è rimborsato Servizio Sanitario Nazionale italiano. Tuttavia, dal 2021, Tucatinib è disponibile in Italia nell'ambito di un programma ad uso compassionevole, in combinazione con capecitabina e trastuzumab per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma mammario metastatico HER2+ precedentemente trattato .

Trastuzumab Deruxtecan

Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo immuno-coniugato diretto contro HER2. L'anticorpo è una IgG1 umanizzata anti-HER2 coniugata a deruxtecan, un inibitore della topoisomerasi I (DXd), mediante un linker scindibile tetrapeptidico.

L'efficacia e la sicurezza di trastuzumab deruxtecan sono state valutate nello studio DESTINY-Breast01⁶³, uno studio di fase 2 multicentrico, in aperto, a braccio singolo, che ha arruolato pazienti con tumore della mammella HER2-positivo non resecabile e/o metastatico già sottoposte a due o più linee di terapia a base di anti-HER2, inclusi TDM1 (100%), trastuzumab (100%) e pertuzumab (65,8%). Lo studio ha escluso le pazienti con anamnesi di ILD trattata o ILD allo screening, le pazienti con metastasi cerebrali non trattate o sintomatiche e le pazienti con anamnesi di cardiopatia clinicamente significativa. Le pazienti arruolate avevano almeno una lesione misurabile secondo i criteri RECIST v1.1. L'endpoint

primario era il tasso di ORR nella popolazione ITT, valutato mediante revisione centrale indipendente. L'endpoint secondario era la durata della risposta (Duration of Response, DOR). Un'analisi preliminare (ad un follow-up mediano di 11,1 mesi) ha evidenziato un tasso di ORR del 60,9% (IC al 95%: 53,4; 68,0), di cui il 6,0% ha avuto una risposta completa e il 54,9% una risposta parziale. La durata mediana della risposta in quel momento era di 14,8 mesi (IC al 95%: 13,8; 16,9), dove l'81,3% dei responder ha avuto una risposta ≥ 6 mesi (IC al 95%: 71,9; 87,8). I risultati di efficacia derivati da un cut-off dei dati aggiornato con durata mediana del follow-up di 20,5 mesi hanno mostrato un tasso di ORR confermata del 61,4% (IC al 95%: 54,0; 68,5), di cui il 6,5% ha avuto una risposta completa e il 54,9% una risposta parziale. La durata mediana della risposta era di 20,8 mesi (IC al 95%: 15,0; NR), dove l'81,5% dei responder ha avuto una risposta ≥ 6 mesi (IC al 95%: 72,2; 88,0)⁶³.

Recentemente, sono inoltre stati presentati (ESMO congress 2021) i risultati dello studio di fase III multicentrico, randomizzato 1:1, in aperto, Destiny-Breast-03 che ha confrontato Trastuzumab Deruxtecan (5.4 mg/kg q3w) versus TDM1 (3.6 mg/kg q3w) in 524 pazienti con carcinoma mammario HER2+ non resecabile o metastatico, precedentemente trattati con con trastuzumab e taxano nel setting di malattia avanzato (inclusi pazienti con metastasi cerebrali stabili e trattate). L'endpoint primario dello studio è rappresentato dalla PFS (BICR). L'analisi primaria dello studio ha evidenziato un vantaggio altamente significativo a favore di Trastuzumab Deruxtecan rispetto a TDM1, con PFS (BICR) mediana non raggiunta nel braccio versus 6.8 mesi e tassi di PFS (BICR) a 12 mesi di 75.8% versus 34.1% nel braccio sperimentale versus braccio TDM1, rispettivamente (HR 0.28, 95% CI 0.22-0.37, $p=7.8 \times 10^{-22}$). L'analisi di uno degli endpoint secondari, PFS per valutazione locale dell'investigatore, ha confermato il vantaggio significativo a favore di Trastuzumab Deruxtecan versus TDM1, con PFS mediana di 25.1 mesi versus 7.2 mesi e tassi di PFS a 12 mesi del 76.3% versus 34.9%, nel braccio sperimentale versus braccio di controllo, rispettivamente (HR 0.27, 95% CI 0.20-0.35, $p=6.5 \times 10^{-24}$). L'analisi per sottogruppi evidenzia un vantaggio a favore di Trastuzumab Deruxtecan in tutti i sottogruppi considerati, inclusi i sottogruppi di pazienti con malattia viscerale (n=384), con metastasi cerebrali (n=114), precedentemente trattati con pertuzumab (n=320) e indipendentemente dallo stato dei recettori ormonali⁶⁴. Il principale

effetto avverso emergente al trattamento (TEAE) con trastuzumab-deruxtecan ed associato alla discontinuazione dello stesso è risultato essere malattia interziale polmonare (ILD)/polmonite (8.2%), mentre il TEAE maggiormente associato alla discontinuazione del trattamento con TDM1 è risultato essere la trombocitopenia (2.7%). I TEAE maggiormente associati a riduzione di dose di trastuzumab-deruxtecan sono risultati essere nausea (6.2%) e neutropenia (3.5%), mentre per TDM1 trombocitopenia (4.2%) ed incremento di ALT/AST (2.7%). Va infine segnalato che sono stati osservati tassi simili di tossicità grado ≥ 3 nei due bracci di trattamento e che non sono stati registrati eventi ILD/polmonite di grado 4 o 5 in nessuno dei due bracci di trattamento.

Al momento della stesura di queste linee guida, Trastuzumab deruxtecan è autorizzato da EMA in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto due o più precedenti regimi a base di anti-HER2. Inoltre, con determina AIFA 43/2021 del 29/03/2021, Trastuzumab deruxtecan è stato autorizzato da AIFA in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto due o più precedenti regimi a base di anti-HER2. Tuttavia, Trastuzumab Deruxtecan non è attualmente rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale e, al momento delle stesura di queste linee guida, è disponibile in fascia Cnn, in quanto farmaco non ancora valutato ai fini della rimborsabilità

10.4.3 Farmaci biologici nel trattamento della malattia metastatica HER2-negativa

Bevacizumab

Il Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato contro il VEGF (vascular endothelial growth factor) che inibisce l'angiogenesi dei tumori.

Bevacizumab è stato testato in studi clinici di fase III randomizzati in prima linea metastatica o in linee successive nel carcinoma mammario HER2-negativo. Nel complesso, l'aggiunta di bevacizumab associato a chemioterapia (paclitaxel⁶⁵, docetaxel^{66,67} o terapia a scelta dell'investigatore^{68,69}) ha

determinato un miglioramento dei tassi di PFS, senza tuttavia determinare un vantaggio in termini di OS.

Una metanalisi degli studi RIBBON1 e RIBBON2 ha confermato tale evidenza⁷⁰.

Sulla base di questi dati in Italia Bevacizumab è approvato con la seguente indicazione “in associazione a paclitaxel nel trattamento di prima linea del carcinoma mammario metastatico HER2-negativo e non ha indicazioni in associazione a qualsiasi altro chemioterapico oppure in monoterapia.”

Per quanto riguarda la durata del trattamento con bevacizumab in pazienti in risposta: lo studio E2100, che ha portato alla registrazione del bevacizumab in associazione con il paclitaxel, prevedeva la somministrazione del trattamento combinato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. Inoltre, nelle pazienti in cui veniva interrotto il paclitaxel in assenza di progressione di malattia, era consentita la prosecuzione del solo bevacizumab fino a progressione di malattia o intolleranza.

PARP-inibitori

Gli studi OlympiAd ed EMBRACA hanno valutato PER PRIMI il ruolo degli agenti PARP-inibitori nel carcinoma mammario HER2-negativo in stadio avanzato. Recentemente anche lo studio BROCADE3 ha considerato l'utilizzo di un PARP-inibitore nella stessa popolazione di pazienti. Il ruolo di tali agenti nel sottogruppo di pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo è stato oggetto di quesito clinico con modalità GRADE (quesito clinico GRADE n. 30)

Lo studio di fase III OlympiAd è stato condotto in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 negativo con mutazione germinale del gene BRCA, pretrattate con massimo due linee di chemioterapia per la malattia metastatica⁷¹. Nello studio le pazienti sono state randomizzate a ricevere Olaparib oppure una chemioterapia a scelta dell'investigatore (capecitabina, eribulina, vinorelbina). I risultati hanno mostrato una PFS mediana superiore nelle pazienti HER2-negative trattate con Olaparib rispetto alle pazienti nel braccio di controllo e una riduzione del rischio di progressione o morte del 42% (7 mesi vs 4,2 mesi; HR per progressione o morte 0,58; 95% CI 0,43-0,80; p<0,001). Il trattamento con Olaparib è risultato superiore in termini di risposte obiettive (59,9% vs 28,8%). L'incidenza di eventi avversi di grado 3 o superiore è risultata del 36,6% nel gruppo trattato con Olaparib e del 50,5% nel gruppo di controllo. Il recente aggiornamento con i dati di OS non ha mostrato differenze significative tra i due bracci di trattamento; tuttavia l'analisi per sottogruppi ha rivelato che i pazienti trattati in prima linea

trattati con Olaparib presentavano un vantaggio in termini di OS rispetto a quelli trattati nel braccio di controllo. [HR=0.51, 95% CI 0.29-0.90]⁷².

Lo studio di fase III EMBRACA ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Talazoparib rispetto ad una terapia standard a scelta dello sperimentatore (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina) in pazienti HER2-negative con tumore mammario metastatico e mutazione germline di BRCA1/2. La PFS mediana è risultata di 8.6 mesi per le pazienti trattate con talazoparib e 5.6 mesi nelle pazienti del braccio di controllo (HR = 0.542, P < .0001)⁷³. La probabilità di progressione era del 45.8% in meno per le pazienti trattate con talazoparib. L'ORR a 24 settimane è stata del 62.6% vs 27.2% (HR = 4.99, P < .0001) per le pazienti nel braccio sperimentale rispetto a quelle nel braccio di controllo; il CBR a 24 settimane è stato del 68.6% per le pazienti trattate con talazoparib, a fronte del 36.1% per le pazienti trattate una terapia standard a scelta dello sperimentatore. I dati di OS hanno dimostrato che la terapia con talazoparib rispetto alla chemioterapia non migliora significativamente l'OS (HR 0.848 (95% CI 0.670-1.073; P = 0.17); 19.3 mesi mediani vs 19.5)⁷⁴.

Lo studio di fase III BROCADE3 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Veliparib in associazione e come monoterapia di mantenimento dopo una chemioterapia con carboplatino e taxolo rispetto alla sola chemioterapia e placebo in pazienti HER2-negative con tumore mammario metastatico e mutazione germline di BRCA1/2. La PFS mediana è risultata di 14.5 mesi per le pazienti trattate con Veliparib e 12.6 mesi nelle pazienti del braccio di controllo (HR=0.71, P=0.0016)⁷⁵. La probabilità di progressione era del 29% in meno per le pazienti trattate con Veliparib in associazione e successivamente in monoterapia dopo l'interruzione della chemioterapia. L'ORR e il CBR a 24 settimane erano simili nei due gruppi di trattamento. I dati di OS hanno dimostrato che la terapia con Veliparib rispetto alla sola chemioterapia non migliora significativamente l'OS [HR 0.95 (95% CI 0.73-1.23; P=0.67)]; 33.5 mesi mediani vs. 28.2

Studi di associazione con PARPi e immunoterapici sono stati considerati in pazienti con tumore mammario metastatico e mutazione germline di BRCA1/2. Lo studio di fase II TOPACIO ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Niraparib in associazione con Pembrolizumab in pazienti metastatiche triplo negative. L'ORR è stata del 21%, mentre la Disease Control Rate (DCR) è stata del 49%. La PFS mediana è risultata di 2.3 mesi. I dati di OS non erano ancora maturi al momento della prima analisi⁷⁶.

Lo studio di fase I/II MEDIOLA ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Olaparib e Durvalumab in tumori solidi tra cui pazienti con tumore mammario metastatico e mutazione germline di BRCA1/2. L'ORR a 12 settimane è stata dell'63.3%, mentre la DCR a 12 e 18 settimane è stata dell'80% e 50% rispettivamente. La PFS mediana è stata di 4.9 e 9.9 mesi nelle pazienti triplo negative e a recettori ormonali positivi, rispettivamente. La mediana di OS è stata di 20.5 e 23.4 mesi nelle pazienti triplo negative e a recettori ormonali positivi, rispettivamente⁷⁷.

GRADE Quesito 30: Dovrebbe un trattamento con PARP-I vs una chemioterapia standard essere utilizzato per pazienti portatrici di VP gBRCA con carcinoma mammario metastatico TN, che abbiano ricevuto precedente chemioterapia con A/T e non già resistenti al platino?

RACCOMANDAZIONE: Un trattamento con PARP-I vs una chemioterapia standard può essere preso in considerazione come prima opzione per pazienti portatrici di VP gBRCA con carcinoma mammario metastatico TN, che abbiano ricevuto precedente chemioterapia con A/T e non già resistenti al platino

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Qualità delle evidenze: Outcome di beneficio: Bassa; Outcome di danno: Bassa

Motivazioni commenti al rapporto Beneficio/Danno

Outcome di beneficio. Sono stati presi in considerazione ai fini del quesito 2 studi randomizzati (RCTs), lo studio OlympiAd e lo studio Embraca. Lo studio di fase III OlympiAd è stato condotto in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 negativo con mutazione germinale del gene BRCA 1/2, pretrattate con massimo due linee di chemioterapia per la malattia metastatica. Precedente trattamento con Sali di platino era concesso in assenza di evidenza di progressione in corso di tale trattamento. Nello studio le pazienti sono state randomizzate a ricevere Olaparib oppure una chemioterapia a scelta dell'investigatore (capecitabina, eribulina, vinorelbina). Di 302 pazienti HER2-negativi totali arruolati nello studio OlympiAd, 150 presentavano carcinoma mammario triplo-negativo.

Lo studio di fase III EMBRACA ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Talazoparib rispetto ad una terapia standard a scelta dello sperimentatore (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina) in pazienti con tumore mammario metastatico e mutazione germline di BRCA1/2. Evidenza di progressione di malattia a precedente trattamento con Sali di platino rappresentava criterio di esclusione. Di 431 pazienti HER2-negativi arruolati nello studio EMBRACA, 190 presentavano carcinoma mammario triplo-negativo.

Il Panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di beneficio: progression-free survival (PFS), Overall survival (OS), Overall Response Rate (ORR) e Quality of Life (QoL). Entrambi gli studi riportavano i dati relativi agli outcome di beneficio considerati critici da parte del Panel.

Per l'outcome PFS sono stati considerati 340 pazienti. E' stata riscontrata una differenza significativa a favore del trattamento con PARP-inibitore in termini di PFS (HR 0.51, 95% CI 0.39-0.67). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome PFS è MODERATA per la presenza di imprecisione in quanto l'optimal information size non è stata raggiunta (basso numero di eventi e numerosità campionaria).

Per l'outcome OS sono stati inclusi 340 pazienti. Non sono state riscontrate differenze significative in termini di OS (HR 0.91, 95% CI 0.70-1.19). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome OS è MODERATA per la presenza di imprecisione in quanto l'optimal information size non è stata raggiunta (basso numero di eventi e numerosità campionaria).

Per l'outcome ORR sono stati inclusi 269 pazienti con malattia misurabile. E' stata osservata una differenza significativa in termini di ORR a favore del trattamento con PARP-inibitore (RR 3.63, 95% CI 2.18-6.05). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome ORR è MODERATA per imprecisione in quanto l'optimal

<p>information size non è stata raggiunta (basso numero di eventi e numerosità campionaria). Per l'outcome QoL sono stati inclusi 576 pazienti per la valutazione di GHS7QoL, 431 per la valutazione di QLQ-C30 functional scale (physical functioning), 642 per la valutazione di QLQ-C30 symptom scale: fatigue, 642 per la valutazione di QLQ-C30 symptom scale: dolore, 649 per la valutazione di QLQ-C30 symptom scale: perdita di appetito). La QoL media è risultata essere significativamente maggiore in pazienti trattati con PARP-inibitore in termini di GHS/QoL (MD 8.07 maggiore, 5.03 maggiore-11.11 maggiore), QLQ-C30 functional scale (MD 9.8 maggiore, 5.71 maggiore-13.89 maggiore), QLQ-C30 symptom scale: fatigue (MD 8.77 inferiore, 15.82 inferiore-1.71 inferiore), e QLQ-C30 symptom scale: dolore (MD 10.32 inferiore, 16 inferiore.-4.63 inferiore). Non sono state osservate differenze in termini di QLQ-C30 symptom scale: perdita di appetito (MD 6.57 inferiore, 16.17 inferiore-3.03 maggiore). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome QoL è BASSA per detection e performance bias (studi in aperto ed esito riportato dal paziente), attrition bias (grande perdita di pazienti che hanno compilato il questionario sulla QoL) e mancanza di generalizzabilità (il dato include anche pazienti con carcinoma mammario HR+, corrispondente al 33%). Il Panel ha giudicato come ELEVATA l'importanza degli effetti desiderabili prevedibili derivanti dal trattamento con PARP-inibitori rispetto alla chemioterapia standard.</p> <p>Outcome di danno. Il Panel ha identificato i seguenti outcome di danno: qualsiasi evento avverso (AE) di grado 3/4, anemia grado 3/4, neutropenia grado 3/4, nausea grado 3/4, fatigue grado 3/4, discontinuazione del trattamento per AEs. Gli outcome qualsiasi AE di grado 3/4, anemia grado 3/4, fatigue grado 3/4 e discontinuazione del trattamento per AEs sono stati giudicati come outcome critici. Per ciascuno degli outcome critici di danno sono stati considerati 708 pazienti. Il trattamento con PARP-inibitori è risultato associato ad aumento del rischio di anemia grado 3/4 (6.53, 95% CI 3.52-12.15). Non sono state osservate differenze in termini di qualsiasi AE di grado 3/4 (RR 0.97, 95% CI 0.85-1.11), fatigue grado 3/4 (RR 1.24, 95% CI 0.45-3.39), discontinuazione per AEs (RR 0.74, 95% CI 0.43-1.28). La qualità delle evidenze a supporto dell'outcome di danno qualsiasi AE di grado 3/4 è bassa, mentre è molto bassa per i restanti outcome di danno critici.</p> <p>La qualità dell'evidenza a supporto degli outcome di danno è BASSA per mancanza di generalizzabilità (il dato include anche pazienti con carcinoma mammario HR+), detection bias (esito riportato dal paziente, ad eccezione dell'outcome di danno anemia grado 3/4) e performance bias (studi in aperto). Il Panel, anche alla luce dell'eterogeneità degli schemi di chemioterapia utilizzati nei due studi tale da poter influenzare l'incidenza degli eventi avversi, ha giudicato come BASSA l'importanza degli effetti prevedibili non desiderabili.</p> <p>Nel complesso, il Panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno INCERTO A FAVORE dell'intervento, a fronte dell'impatto favorevole in termini di PFS, ORR e QoL, ad un costo accettabile in termini di profilo di tossicità.</p> <p>Implicazioni per le ricerche future: Appare prioritaria la valutazione del ruolo dei PARP-inibitori come terapia di mantenimento dopo trattamento con Sali di Platino e la conduzione di studi di confronto tra PARP-inibitori verso Sali di Platino.</p> <p>Qualità delle Prove: la qualità delle prove è stata giudicata BASSA per i seguenti motivi: imprecisione, detection bias, performance bias, attrition bias e mancanza di generalizzazione</p> <p>Qualità globale delle evidenze: BASSA</p>

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Octobre 2020

Votanti: Stefania Gori, Maria Vittoria Dieci, Laura Biganzoli, Laura Cortesi, Carmen Criscitiello, Filippo Montemurro, Alberto Zambelli, Pierfrancesco Franco, Federica Miglietta.

Non votanti: Massimo Calabrese, Lucia Del Mastro, Chiara Delle Piane, Lucio Fortunato, Alessia Levaggi, Caterina Marchiò, Bruno Meduri.

Bibliografia

1. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017 Aug 10;377(6):523-533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450. Epub 2017 Jun 4. Erratum in: *N Engl J Med.* 2017 Oct 26;377(17):1700. PMID: 28578601.
2. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019 Apr 1;30(4):558-566. doi: 10.1093/annonc/mdz012. PMID: 30689707; PMCID: PMC6503629.
3. Robson M, Ruddy KJ, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Li W, Tung N, Armstrong A, Delaloge S, Bannister W, Goessl C, Degboe A, Hettle R, Conte P. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *Eur J Cancer.* 2019 Oct;120:20-30. doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.023. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31446213; PMCID: PMC6836724.
4. Robson M, Ruddy KJ, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Li W, Tung MN, Armstrong A, Bannister W, Goessi C, Degboe A, Hettle R, Conte P. EORTC QLQ-C30 (QLQ-C30) symptoms in patients (pts) with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm) receiving olaparib vs chemotherapy treatment of physician's choice (TPC) in OlympiAD. Presented at ASCO 2018 (abstract 1045).
5. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roché H, Im YH, Quek RGW, Markova D, Tudor IC, Hannah AL, Eiermann W, Blum JL. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2018 Aug 23;379(8):753-763. doi: 10.1056/NEJMoa1802905. Epub 2018 Aug 15. PMID: 30110579.
6. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, Diab S, Woodward N, Goodwin A, Yerushalmi R, Roché H, Im YH, Eiermann W, Quek RGW, Usari T, Lanzalone S, Czibere A, Blum JL, Martin M, Ettl J. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1526-1535. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32828825.
7. Hurvitz SA, Gonçalves A, Rugo HS, Lee KH, Fehrenbacher L, Mina LA, Diab S, Blum JL, Chakrabarti J, Elmeliogy M, DeAnnuntis L, Gauthier E, Czibere A, Tudor IC, Quek RGW, Litton JK, Ettl J. Talazoparib in Patients with a Germline BRCA-Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial. *Oncologist.* 2020 Mar;25(3):e439-e450. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0493. Epub 2019 Nov 25. PMID: 32162822; PMCID: PMC7066700.
8. Ettl J, Quek RGW, Lee KH, Rugo HS, Hurvitz S, Gonçalves A, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roché H, Im YH, Markova D, Bhattacharyya H, Hannah AL, Eiermann W, Blum JL, Litton JK. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol.* 2018 Sep 1;29(9):1939-1947. doi: 10.1093/annonc/mdy257. PMID: 30124753.
9. Litton J, Hurvitz S, Mina L, Rugo H, Lee KH, Gonçalves A, Diab S, Woodward N, Goodwin A, Yerushalmi R, Roché H, Im YH, Eiermann W, Quek R, Usari T, Lanzalone S, Czibere A, Blum J, Martin M, Ettl J. Talazoparib (TALA) in germline BRCA1/2 (gBRCA1/2)-mutated human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Final overall survival (OS) results from randomized Phase 3 EMBRACA trial. Presented at AACR 2020 annual meeting (abstract CT071)

Al momento della stesura di queste linee guida, l'utilizzo di Olaparib è stato autorizzato da AIFA (Determina n. DG/1265/2020 del 03/12/2020, Gazzetta Ufficiale serie generale n.308 del 12/12/2020) in pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, HER2-negativo, con mutazione germline di BRCA 1/2, precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero non eleggibili per questi trattamenti. I pazienti con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi, devono inoltre aver progredito durante o dopo una precedente terapia endocrina o devono essere considerati non eleggibili per la terapia endocrina. Tuttavia, **l'indicazione rimborsata è la seguente: Olaparib è indicato, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2 negativo, HR-negativo e con mutazioni della linea germinale BRCA1/2. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano e con platino nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero stati non eleggibili per questi trattamenti (vedi scheda di monitoraggio AIFA - Allegato n. 7).**

L'utilizzo di Talazoparib è stato autorizzato da AIFA (Determina AIFA nella GU n. 158 del 03.07.2021) per la seguente indicazione terapeutica: "Talazoparib è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mutazioni germinali BRCA1/2, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con una antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante, localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti (vedere paragrafo 5.1).I pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con terapia endocrina o ritenuti non idonei alla terapia endocrina..” Tuttavia, l'indicazione rimborsata da parte del SSN è la seguente: "Talazoparib è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mutazioni germinali BRCA1/2, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con una antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante, localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti (vedere paragrafo 5.1).I pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con terapia endocrina o ritenuti non idonei alla terapia

endocrina e devono aver ricevuto una linea di trattamento con inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK4/6). I pazienti con carcinoma mammario negativo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con chemioterapia a base di platino, ad eccezione dei pazienti non idonei per tale trattamento”. (vedi scheda di monitoraggio AIFA-Allegato n.8).

Al momento della stesura di queste linee guida l'impiego della combinazione di Olaparib + Durvalumab per il trattamento di pazienti affette da carcinoma mammario avanzato con mutazione BRCA 1/2 non è autorizzato da EMA e non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale Italiano.

Immunoterapia

Atezolizumab, un immune checkpoint inibitore contro il programmed death ligand 1 (PD-L1), è il primo agente immunoterapico approvato (per l'uso in combinazione con nab-paclitaxel) nel trattamento del tumore mammario. L'approvazione EMA è arrivata (agosto 2019) sulla base dei dati dello studio di fase III IMpassion130 in pazienti con tumore mammario triple-negative avanzato o metastatico, nell'ambito del quale la combinazione di atezolizumab e nab-paclitaxel ha portato ad un prolungamento statisticamente significativo della PFS rispetto a placebo e nab-paclitaxel nella popolazione intent-to-treat (ITT) (PFS mediana 7.2 mesi vs 5.5 mesi; stratified HR: 0.80 [95% CI: 0.69, 0.92]) e nel sottogruppo PD-L1+ (PFS mediana 7.5 mesi vs 5.0 mesi; stratified HR: 0.62 [95% CI: 0.46, 0.78]; popolazione PD-L1 negativa: PFS mediana 5.6 mesi vs 5.6 mesi, stratified HR 0.95 [95% CI: 0.79-1.15]). L'OS, co-primary endpoint, non è risultata statisticamente significativa nella popolazione ITT (OS mediana 21.3 mesi vs 17.6 mesi; stratified HR: 0.84 [95% CI: 0.69, 1.02]). Nella popolazione PD-L1+, la significatività statistica non poteva essere formalmente testata a causa del disegno statistico di tipo ierarchico. Tuttavia, in questo sottogruppo, si è osservato un vantaggio clinicamente rilevante in termini di OS (OS mediana 25.0 mesi vs 15.5 mesi; HR: 0.62 [95% CI: 0.45, 0.86])^{78,79}.

La tollerabilità ed il profilo di sicurezza di atezolizumab in associazione a nab-paclitaxel sono risultati in linea con quelli dei singoli farmaci. Gli eventi avversi più frequenti sono stati neutropenia e neuropatia periferica. Eventi avversi di special interesse sono stati più frequenti in chi ha ricevuto la combinazione e sono stati principalmente di tipo immuno-relato (es. rash, ipotiroidismo ed epatite). La QoL non è stata condizionata significativamente dall'aggiunta di atezolizumab a nab-paclitaxel.

La combinazione di Nab-Paclitaxel+Atezolizumab è autorizzato da AIFA (Determina n. DG 757/2020 del 14/07/2020; Gazzetta Ufficiale serie generale n.188 del 28/07/2020) per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico i cui tumori presentino espressione di PD-L1 \geq 1% e non sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica.

Per le informazioni riguardanti la gestione delle pazienti con carcinoma mammario durante la pandemia COVID-19 e la capacità di resilienza dei Servizi Sanitari Regionali durante l'emergenza COVID-19 fare riferimento alla Special Communication di AIOM "Gestione delle pazienti con carcinoma mammario durante la pandemia COVID-19" del 25/04/2021 e "AGENAS - MeS Scuola Superiore Sant'Anna: la capacità di resilienza dei SSR - Focus 2020", rispettivamente.

10.5 Terapia farmacologica delle metastasi ossee

Per una trattazione più estesa sul tema delle metastasi ossee, consultare Linee Guida AIOM "Trattamento delle Metastasi Ossee".

Le metastasi ossee rappresentano la prima sede metastatica nel 20-30% delle pazienti con tumore della mammella e più dell'80% delle pazienti che muore per tumore della mammella metastatico presenta lesioni ossee.

BIFOSFONATI

Indicazioni terapeutiche:

- Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all'osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti adulti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso.
- Trattamento di pazienti adulti con ipercalcemia neoplastica.

Farmaci e dosi:

- Pamidronato 90 mg in 1-2 ore di infusione ev/ogni 4 settimane

- Zoledronato 4 mg in 15 minuti di infusione ev/ogni 3-4 settimane⁸⁰
- Ibandronato^{81,82}:
 - 6 mg in infusione ev di circa 1 ora/ ogni 3-4 settimane
 - 50 mg al giorno per os. Le compresse devono essere assunte dopo un digiuno notturno (di almeno sei ore) e prima dell'assunzione di cibi e bevande al mattino (almeno 30 minuti prima).

Durata:

Non è stata stabilita una durata ottimale. La durata consigliata del trattamento con bifosfonati è due anni; il trattamento oltre i due anni viene in pratica clinica continuato solo in casi selezionati e sapendo che ci sono solo informazioni aneddotiche sull'efficacia e la tossicità a lungo termine.

Tossicità:

La tossicità più importante è quella renale⁸³; infatti, tutti i pazienti vengono in pratica clinica sottoposti a regolari controlli della funzionalità renale e sono necessari aggiustamenti della dose per chi ha una funzione renale compromessa. Sembra, però, che una semplice misura della creatinina sierica possa non essere sufficiente per identificare una lieve insufficienza renale⁸⁴.

Una seconda tossicità degna di nota, anche se meno frequente, è l'osteonecrosi della mascella-mandibola. I primi casi sono stati segnalati in riviste di chirurgia odontoiatrica già dal 2001 e recentemente sono stati pubblicati altri lavori che riportano una incidenza di osteonecrosi della mandibola del 2,9%^{85,86}. La durata del trattamento sembrerebbe essere il fattore di rischio più importante, ma anche il tipo di difosfonato (acido zoledronico > pamidronato), la contemporanea somministrazione della chemioterapia o di corticosteroidi, la scarsa igiene orale con ascessi dentali e paraodontopatie e procedure dentarie effettuate durante il trattamento avrebbero un ruolo. Sono state anche stilate delle linee guida per la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento di questa complicanza⁸⁷. In linea generale, in pratica clinica, i pazienti candidati a terapia con bifosfonati vengono generalmente sottoposti a visita odontoiatrica di routine prima di iniziare il trattamento (vedi linee guida AIOM Trattamento delle Metastasi Ossee).

Supplementazione:

Alle pazienti con metastasi ossee i difosfonati vengono generalmente prescritti in combinazione con calcio citrato (1000-1500 mg /die) e vitamina D3 (400-800 IU/die).

DENOSUMAB

È un anticorpo monoclonale umano che si lega alla proteina RANK (RANKL), bloccandola. In tal modo viene soppressa la funzione degli osteoclasti ed inibito il riassorbimento osseo. Il farmaco si è dimostrato efficace nei pazienti resistenti ai bifosfonati e in uno studio di confronto con l'acido zoledronico nelle pazienti con tumore della mammella con metastasi ossee ha prolungato significativamente il tempo alla comparsa del primo evento scheletrico e dei successivi con una riduzione del rischio di sviluppare eventi scheletrici multipli del 23%. Denosumab ha ridotto il tasso di morbidità scheletrica media del 22%. Il trattamento con denosumab ha anche determinato una maggiore soppressione dei marcatori del turnover osseo. La OS e la PFS sono state simili nei due bracci, come pure l'incidenza di effetti collaterali e di quelli gravi. L'osteonecrosi della mandibola si è verificata in una bassa percentuale di pazienti, l'ipocalcemia e l'odontalgia sono stati più frequenti con denosumab, mentre l'insufficienza renale, la febbre, i dolori ossei, le artralgie e le reazioni in fase acuta si sono osservate più frequentemente con acido zoledronico⁸⁸.

Denosumab è registrato in Italia per “la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso) negli adulti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso”. La dose raccomandata è di 120 mg somministrati come iniezione sottocutanea singola, una volta ogni quattro settimane. Secondo pratica clinica comune, tutti i pazienti trattati con denosumab ricevono un supplemento di almeno 500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D, eccetto in caso di ipercalcemia.

Va sottolineato che il beneficio di bifosfonati e denosumab si concretizza nella riduzione degli eventi scheletrici, ovvero nel controllo del dolore osseo, nella riduzione del rischio di frattura patologica, nella riduzione dell'utilizzo della radioterapia a scopo antalgico sulle lesioni ossee sintomatiche e infine nella riduzione della necessità di interventi locali quali la decompressione spinale. Non tutte le sedi ossee sono sintomatiche e non tutte sono a rischio di evento scheletrico avverso.

Per questo motivo **il trattamento con bifosfonati e denosumab viene preso in considerazione come pratica clinica assodata in caso di evidenza di metastasi ossee litiche o miste che necessitino di trattamento per la riduzione del rischio di eventi scheletrici avversi oppure in caso di ipercalcemia.**

10.6 Chirurgia

Secondo pratica comune la chirurgia può trovare indicazione nell'ambito del carcinoma mammario metastatico in situazioni particolari.

Il 5-7% circa dei carcinomi della mammella si presenta con metastasi sincrone alla diagnosi, con un aumento recente dell'incidenza probabilmente legato all'utilizzo di metodiche di stadiazione pre-operatoria più sensibili (*stage shift*). Se nella malattia non metastatica la chirurgia del tumore mammario rappresenta una priorità, in presenza di metastasi sincrone il suo ruolo nell'influenzare la prognosi della paziente non è noto. Analisi retrospettive hanno evidenziato che le pazienti sottoposte a chirurgia del tumore primitivo mostravano una prognosi migliore rispetto a quelle trattate con sola terapia sistemica.⁸⁹⁻

⁹¹ Inoltre, una recente analisi di oltre 11.000 casi allo stadio IV de novo tratti dal National Cancer Database negli anni 2004-2013 ha riportato che circa il 44% delle pazienti viene sottoposta a chirurgia, che questa è diminuita percentualmente negli ultimi anni, e che è indipendentemente associata ad un miglioramento della sopravvivenza, anche dopo propensity score matching⁹². A corroborare un possibile ruolo del trattamento locale sulla prognosi della malattia in fase metastatica all'esordio, vi sono anche dati che suggerivano che un approccio locale tendente al miglior controllo loco-regionale (chirurgia + radioterapia, dissezione ascellare) risultasse superiore alla sola chirurgia del nodo mammario/mastectomia⁹³. La forza metodologica di questi studi, tuttavia, è indebolita da potenziali *bias* di selezione; ad esempio, pazienti con più limitata estensione di malattia metastatica e/o responsivi ai trattamenti medici avevano più probabilità di essere sottoposti a chirurgia del tumore primitivo rispetto a pazienti con malattia più avanzata e/o non responsiva ai trattamenti medici. Sono stati pubblicati in letteratura tre studi randomizzati, che hanno valutato l'efficacia della chirurgia del carcinoma della mammella in stadio IV all'esordio:

1) Tata Memorial Hospital⁹⁴: in questo studio sono state arruolate 350 donne, di cui 173 assegnate alla chirurgia del tumore primitivo + terapia medica e 177 a sola terapia medica. Questo studio non ha evidenziato differenze in OS tra le donne assegnate a chirurgia + terapia medica e quelle alla sola

terapia medica. La terapia chirurgica è risultata associata ad una migliore PFS loco-regionale ma anche ad una peggiore DPFS.

- 2) MF07-01⁹⁵: in questo studio, sono state arruolate 274 donne, di cui 138 assegnate a chirurgia del tumore primitivo + terapia sistemica e 136 a sola terapia sistemica. Pazienti con tumori HR+ potevano ricevere ormonoterapia. Il protocollo prevedeva una randomizzazione “upfront” (prima dell’avvio della terapia medica) ed un’opzione di chirurgia del tumore primitivo alla progressione locale nel gruppo assegnato a sola terapia medica. Questo studio ha evidenziato un significativo incremento di sopravvivenza mediana nelle pazienti assegnate a chirurgia upfront (46 vs 37 mesi, HR 0.66, p <0.005). Un’analisi non programmata di sottogruppi ha evidenziato che la sopravvivenza è stata superiore per il trattamento loco regionale in donne con tumori luminali, età < 55 anni, e con metastasi ossee solitarie.
- 3) ECOG-ACRIN E2108⁹⁶: 258 pazienti con carcinoma mammario stadio IV de novo senza evidenza di progressione dopo 4-8 mesi di terapia sistemica sono state randomizzate a prosecuzione del trattamento sistemico o a trattamento locoregionale radicale (chirurgia con margini indenni e successiva radioterapia se indicata). Circa il 60% delle pazienti presentava carcinoma mammario HR+/HER2-, il 26% circa HER2+ e il 15% circa triplo-negativo. Inoltre, il 37% circa delle pazienti presentava malattia metastatica solo ossea. L’analisi di sopravvivenza non ha evidenziato alcuna differenza in termini di OS né PFS tra i due bracci di trattamento nella popolazione generale; l’analisi per sottogruppi suggerisce inoltre un possibile effetto detrimentalmente del trattamento locoregionale nel sottogruppo di pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo. Infine, nonostante sia stato osservato un aumento di circa 2.5 volte del rischio di progressione locoregionale nelle pazienti randomizzate a prosecuzione del trattamento sistemico senza terapia locoregionale, non è stato osservato alcun beneficio in termini di qualità di vita associato al trattamento locoregionale.

Inoltre, un recente studio prospettico di coorte⁹⁷ evidenzia che in pazienti responsive al trattamento di I linea, la chirurgia del tumore primitivo non influisce né sulla PFS, né sull’OS, essendo preponderante il ruolo prognostico della responsività ai trattamenti medici, delle caratteristiche istopatologiche e del carico di malattia.

Attualmente sono in corso altri tre studi randomizzati, uno dei quali ha concluso l’accrua, che potrebbero fornire ulteriori elementi utili a questo quesito.

Particolare attenzione rivestono tre situazioni cliniche particolari:

- Per tumori ER+/PR+ oppure HER2+ al IV stadio de novo, uno studio retrospettivo pubblicato recentemente su circa 13.000 donne trattate degli anni 2010-2015 con ha riportato un vantaggio della chirurgia in aggiunta alla terapia sistemica, con il massimo vantaggio quando la chirurgia è selezionata dopo il trattamento sistemico⁹⁸
- Per donne con malattia al IV stadio de novo, HER2+, uno studio bicentrico di 483 donne ha riportato che il raggiungimento dello stato NED dopo terapia Trastuzumab-based, ed eventualmente l'aggiunta di terapie locali, ha consentito di ottenere una sopravvivenza del 98% a 5 e 10 anni⁹⁹
- In caso di metastasi ascellari controlaterali metacrone, una situazione infrequente, oggi classificata M1, uno studio recente dello IEO ha riportato una sopravvivenza globale del 72% a 5 anni, suggerendo una riclassificazione da malattia M1 a malattia N3 quando queste donne sono trattate con la chirurgia e trattamenti sistemici con intento curativo¹⁰⁰

La chirurgia, inoltre, può trovare applicazione secondo pratica comune nel caso di:

- Metastasi vertebrali con compressione spinale;
- Metastasi viscerale singola (fegato, polmone, cerebrale);
- Fratture patologiche;
- Versamenti pleurici o pericardici.

10.7 Radioterapia

Nella malattia metastatica, la radioterapia riveste un ruolo importante nell'ambito della palliazione e del trattamento di emergenze oncologiche quali la compressione midollare, con lo scopo di migliorare i sintomi e la qualità di vita della paziente, frequentemente in associazione a terapie sistemiche.

Un trattamento radioterapico è di comune impiego, con ruolo palliativo, nel caso di:

- Tumore primitivo sintomatico non operabile;
- Metastasi ossee dolorose o litiche a rischio di frattura;

- Metastasi cerebrali sintomatiche e non;
- Compressione midollare metastatica;
- Consolidamento dopo intervento di decompressione vertebrale;
- Consolidamento dopo fissazione di fratture patologiche;
- Sindrome mediastinica.

In casi selezionati, dopo discussione multidisciplinare, la radioterapia può perseguire un intento “radicale” (radioterapia ablativa)⁹², come nel caso di pazienti con malattia oligometastatica. Sono oggi disponibili alcune evidenze da casistiche miste relative ad impatto favorevole sulla sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale derivante dall’aggiunta di una radioterapia ablativa stereotassica alla terapia standard per pazienti con tumore solido oligometastatico¹⁰¹.

10.8 Terapia Radiometabolica

È stato riportato un possibile ruolo nella palliazione del dolore da localizzazioni ossee diffuse con Stronzio-89 (⁸⁹Sr)¹⁰². Una recente revisione circa il ruolo dei radioisotopi sul controllo del dolore da metastasi ossee ha evidenziato che possono ridurre il dolore nel breve e medio periodo (1-6 mesi), ma con frequenti effetti collaterali severi (leucopenia e trombocitopenia)¹⁰³.

11 Carcinoma mammario nella donna anziana

L’età rappresenta il principale fattore di rischio per il carcinoma mammario. In base ai dati AIRTUM, in Italia, il 22% di nuovi casi di tumore mammario e il 14% dei decessi causati dal carcinoma mammario sono attesi in donne di età ≥ 70 anni¹.

In questo capitolo verranno trattati solo gli argomenti per i quali esistono dati della letteratura specifici per l’anziano. Per gli argomenti non trattati si dovrà far riferimento ai relativi capitoli nella popolazione “generale”

11.1 Cause di morte competitive rispetto al carcinoma mammario

Numerose pazienti anziane con carcinoma mammario in fase iniziale muoiono per cause non legate al tumore. Lo studio americano SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) comprendente donne con cancro della mammella, a un follow-up di 28 anni, ha evidenziato che in donne con età > 70 anni i decessi non dovuti alla patologia tumorale riguardavano l'80 % delle pazienti linfonodi negativi e il 60% delle pazienti linfonodi positivi². Va comunque sottolineato che il carcinoma mammario è la causa di morte in un numero sostanziale di donne anziane. In donne di ≥ 80 anni alla diagnosi, circa il 40% muore a causa del tumore.³ E' quindi fondamentale una corretta valutazione dello stato di salute della paziente in quanto, se da un lato si deve evitare un inutile aggressione terapeutica, dall'altro è noto che il sottotrattamento rappresenta un fattore di rischio per ripresa di malattia e morte.⁴

11.2 Valutazione geriatrica multidimensionale

Per una trattazione più estesa sul tema delle Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) consultare Linee Guida AIOM “Tumori nell’Anziano”.

La valutazione geriatrica multidimensionale (VGM) è una valutazione multidimensionale e interdisciplinare. Nei pazienti anziani con tumore è usata per determinare l'età fisiologica, guidare interventi diagnostici e terapeutici, determinare eventuali deficit reversibili e strutturare interventi atti a eliminare/mitigare questi deficit⁵⁻¹⁰

Le evidenze a supporto del ruolo della VGM nella cura della paziente anziana affetta da carcinoma mammario sono in aumento¹¹⁻¹²

Una revisione dei dati della letteratura focalizzata sull'implementazione di una valutazione geriatrica pre- o postchirurgia in pazienti affetti da carcinoma mammario aveva portato una Task Force della International Society of Geriatric Oncology (SIOG) e della European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) a raccomandare una collaborazione con il geriatra ai fini di ottimizzare gli standard di cura oncologici e a considerare uno strumento di screening come una prima tappa ragionevole per identificare i pazienti candidati a una valutazione geriatrica più estesa^{13,14}.

Recentemente l'American Society of Medical Oncology (ASCO) ha pubblicato delle linee guida per la valutazione e la gestione delle vulnerabilità in pazienti anziani affetti da tumore e candidati a un trattamento chemioterapico¹⁵.

11.3 Trattamenti loco-regionali

CHIRURGIA versus ORMONOTERAPIA PRIMARIA (OP)

Quesito 31: *In donne di età' ≥70 anni fit per chirurgia e con tumore della mammella operabile ER-positivo la terapia endocrina esclusiva può rappresentare un'alternativa alla chirurgia? (Diagramma n. 2)*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Diversi studi clinici hanno valutato una terapia endocrina esclusiva con tamoxifene vs la chirurgia (con o senza tamoxifene) in donne di età' maggiore o uguale a 70 anni con tumori operabili e che erano fit per la chirurgia.

Una revisione sistematica di questi studi (Cochrane review) è stata condotta al fine di valutare l'efficacia clinica della chirurgia rispetto all'OP sia in termini di progressione locale che di mortalità¹⁶.

Sono stati identificati 7 studi clinici randomizzati, 3 di chirurgia vs OP e 4 di chirurgia + terapia endocrina vs OP; globalmente sono state analizzati dati di 1571 donne, follow-up 12 anni.

La revisione ha prodotto i seguenti risultati:

1. Nessuna differenza in termini di sopravvivenza (1081 morti /1571 pazienti); HR per sopravvivenza globale per chirurgia vs terapia primaria: 0.98 (95% IC 0.81 - 1.20, P = 0.85; 3 studi, 495 partecipanti); HR per chirurgia + terapia endocrina adiuvante vs terapia primaria 0.86 (95% IC 0.73 - 1.00, P = 0.06; 3 studi, 1076 partecipanti)
2. Vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza libera da progressione a favore della chirurgia con o senza ormonoterapia. HR per sopravvivenza libera da progressione per chirurgia vs terapia primaria: 0.55 (95% IC 0.39– 0.77, P = 0.0006); HR per chirurgia + terapia endocrina adiuvante vs terapia primaria 0.65(95% IC 0.53 – 0.81, P = 0.0001)

Gli effetti collaterali legati al tamoxifene includevano vampate di calore, rash cutaneo, perdite vaginali, indigestione, dolore alla mammella, insonnia, mal di testa, vertigine, prurito, perdita di capelli, cistiti, tromboflebiti, e nausea.

Gli effetti collaterali legati alla chirurgia includevano parestesia del braccio omolaterale e della parete toracica laterale in quei pazienti che avevano ricevuto una dissezione del cavo ascellare.

Recentemente, un'analisi retrospettiva del database SEER tra il 2008 e il 2013 ha identificato 8784 donne di cui il 91% trattate con la chirurgia e l'ormonoterapia adiuvante e il 9% con la terapia ormonale primaria. Il primo gruppo ha presentato una sopravvivenza e una sopravvivenza cancro-specifica statisticamente migliori (HR 0,52)¹⁷. Infine, è riportato che la compliance con la terapia endocrina primaria, particolarmente in questo gruppo di donne, rimane bassa, con circa il 50% di drop-out dopo un'anno dall'inizio del trattamento.

Limiti: la maggior parte degli studi reclutavano pazienti indipendentemente dallo stato dei recettori ormonali (HR); tuttavia 85-90% delle donne in questo gruppo di età hanno tumori HR-positivi.

In tre studi le pazienti sottoposte a chirurgia non ricevano terapia endocrina adiuvante, oggi considerata uno standard.

La popolazione inserita in studio (donne fit per chirurgia) verosimilmente non riflette la popolazione a cui oggi verrebbe proposta una PO.

Gli studi utilizzavano tamoxifene trattamento oggi ampiamente sostituito dagli inibitori dell'aromatasi.

Bilancio beneficio/danno: Il rischio di complicazioni postoperatorie aumenta con l'età, tuttavia queste complicazioni sono generalmente moderate e non si associano ad un aumento del rischio di mortalità. Inoltre, un non adeguato controllo locale può avere un impatto negativo sulla qualità di vita e sullo stato funzionale della paziente. Il trattamento chirurgico rimane lo standard terapeutico e terapie alternative dovrebbero essere riservate a quelle pazienti con comorbidità severe che le pongono a un rischio elevato di morte per cause competitive rispetto al tumore.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
--------------------------------	-------------------------	-----------------------------

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	In donne anziane, fit per chirurgia, con tumori ER-positivi l'ormonoterapia primaria esclusiva non deve rappresentare un'alternativa alla chirurgia ¹⁶	Forte a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

In un ampio studio di coorte, non si è evidenziata alcuna differenza in termini di sopravvivenza tumore specifica tra OT e chirurgia in pazienti affetti da tumori luminali A in stadio precoce¹⁸. Quando viene usato un inibitore dell'aromatasi, il tempo mediano alla progressione è di circa 5 anni¹⁹. Il beneficio che ci si attende da un'ormonoterapia primaria esclusiva è quindi maggiore nelle donne con un'aspettativa di vita inferiore ai 5 anni

MANAGEMENT DEI LINFONODI ASCELLARI

Due studi clinici randomizzati (IBCSG Trial 10-93: donne ≥ 60 anni cT1a-T3; Martelli et al. ≥ 65 anni, cT1cN0) hanno confrontato lo svuotamento del cavo ascellare con la non esplorazione del cavo ascellare in donne anziane con carcinoma mammario e cavo ascellare clinicamente negativo^{20,21}. La maggioranza delle pazienti aveva tumori ER-positivi e tutte ricevevano tamoxifene per 5 anni. Il mancato svuotamento del cavo ascellare non ha avuto un effetto negativo sulla sopravvivenza ed è stata segnalata una bassa incidenza di recidive ascellari.

Entrambi gli studi sono stati iniziati negli anni 90 e non era prevista la biopsia selettiva del linfonodo sentinella, che ad oggi rappresenta lo standard terapeutico anche nella paziente anziana.

L'omissione della biopsia del linfonodo sentinella in questo setting sta emergendo come opzione chirurgica per donne particolarmente fragili o anziane. La Society of Surgical Oncology (SSO) nell'ambito della "Choosing Wisely Campaign" ha inserito come primo punto la possibilità di non usare la biopsia del linfonodo sentinella in donne con linfonodi clinicamente negativi, di età > 70 anni, con recettori ormonali positivi, ERBB2 negativi, e raccomanda che la stadiazione ascellare dovrebbe essere effettuata su basi individuali, nel caso in cui i risultati possano implicare un cambio di strategia per le terapie adiuvanti, sia sistemiche che radioterapiche loco-regionali²².

Un'analisi di circa 100.000 donne di età > 70 anni, trattate negli anni 2004-2015, estratte da National Cancer database ha evidenziato che circa l'83% delle donne effettua una chirurgia ascellare, un dato questo addirittura in aumento negli ultimi anni. L'omissione della chirurgia ascellare è risultata più frequente nelle donne di età > 85 anni (HR 0,65), tuttavia più della metà di questo gruppo effettua ancora stadiazione ascellare²³. In queste donne anziane, la decisione sull'omissione della stadiazione linfonodale necessita un confronto multidisciplinare stretto, tenuto anche conto della possibilità per queste donne di omettere eventualmente anche la radioterapia post operatoria. Sebbene lo studio CALG 9343 abbia evidenziato una differenza di circa l'8% in termini di recidive loco regionali a lungo termine nel gruppo non trattato con RT, questa differenza è sicuramente superiore nel gruppo N+, e questa informazione è potenzialmente utile nel modulare le terapie più appropriate per queste pazienti. Di contro, nelle pazienti con terapia chirurgica e successiva RT l'incidenza di recidive loco-regionali non è modificata dallo stato linfonodale in donne sottoposte a biopsia del linfonodo sentinella per tumori cN0²⁴.

Tutte queste informazioni sottolineano la necessità di una presa in carico all'interno dei Centri di Senologia con una equipe specializzata per identificare il trattamento più adeguato in ciascuna situazione clinica.

RADIOTERAPIA DOPO INTERVENTO CONSERVATIVO (vedere quesito clinico n. 22).

Quesito 31: *In pazienti di età ≥ 70 anni, che sono state sottoposte a chirurgia conservativa sulla mammella (BCS) per un carcinoma mammario invasivo a basso rischio e che ricevono endocrinoterapia adiuvante, l'omissione della radioterapia può rappresentare un'alternativa alla radioterapia su tutto il corpo mammario (WBI)? (Diagramma n. 2)*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Nella meta-analisi EBCTCG 2005 sono stati analizzati 10 studi (n= 7311 donne) che avevano valutato il ruolo della radioterapia dopo chirurgia conservativa (BCS)²⁵. Un'analisi di sottogruppo ha dimostrato che, in pazienti con linfonodi negativi, l'effetto assoluto della radioterapia sul rischio di recidiva locale era maggiore nelle pazienti più giovani che nelle anziane (riduzione del rischio a 5 anni: 22%, 16%, 12%,

11% rispettivamente in pazienti di età <50, 50-59, 60-69 e ≥ 70 anni). Per quanto riguarda l'impatto del trattamento radiante sulla mortalità tumore specifica e sulla mortalità globale a 15 anni in donne di età ≥ 70 anni e con tumori N0 la meta-analisi mostrava una ratio of annual death rates rispettivamente di 0.98 (SE 0.19) e 1.07 (SE 0.17).

Recentemente due metanalisi hanno confermato evidenziato che l'aggiunta della radioterapia sulla mammella in toto in pazienti in postmenopausa trattati con chirurgia conservativa e terapia endocrina adiuvante aumenta il controllo locale ma non ha un impatto sulla sopravvivenza globale^{26,27}.

In particolare, la meta-analisi di Matuschek et al si focalizzava su tumori a basso rischio di recidiva (T <3 cm, N0, ER o PgR positivi) insorti in donne in postmenopausa (età >50 anni), analizzando 3766 donne inserite in 5 studi clinici randomizzati per valutare il potenziale beneficio dell'aggiunta di WBI al trattamento ormonale adiuvante dopo BCS²⁶.

Questa meta-analisi include, confermandone i risultati, due studi condotti nella popolazione anziana:

1. Lo studio 9343 del CALGB condotto in 636 donne con età ≥ 70 anni con tumori ER-positivi, cT1, cN0 (stadio clinico I), sottoposte a chirurgia conservativa mammaria e poi randomizzate a ricevere tamoxifene oppure WBI + tamoxifene^{28,29}.
2. Lo studio PRIME II nel quale 1326 donne di età ≥ 65 anni affette da carcinoma mammario ER-positivo, fino a 3 cm di diametro, N0, con margini negativi (R0), in trattamento ormonale sono state randomizzate a ricevere o meno radioterapia complementare. Erano eleggibili anche donne con tumori G3 o presenza di invasione vascolare, ma la coesistenza di entrambi i fattori rappresentava un criterio di esclusione. In questo studio tamoxifene 20mg/die per 5 anni era la terapia endocrina adiuvante consigliata.³⁰

Al fine del quesito clinico ci focalizziamo su pazienti 70+ non ritenendo che un cut-off di 65 anni identifichi correttamente una popolazione come anziana. I panelisti di Saint Gallen 2021 si sono espressi in favore della radioterapia nelle donne anziane con aspettativa di vita sopra i 10 anni, specie per tumori superiori a 2.5cm, in caso di positività linfonodale e di fattori biomolecolari avversi³¹.

Nello studio del CALGB-9343 gli endpoint primari erano il tempo alla recidiva locale o regionale, la frequenza di mastectomie per ripresa di malattia, e gli indici di sopravvivenza specifica per carcinoma mammario, libera da metastasi a distanza e globale²⁸. A un follow-up di 12,6 anni non esistono

differenze in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da metastasi a distanza, secondo tumore primitivo, percentuali di mastectomie (comprese quelle eseguite dopo eventuale recidiva) tra i due gruppi di trattamento, ma solo una differenza significativa nella percentuale di recidive loco-regionali (a 10 anni 90% delle pazienti trattate solo con tamoxifene (95% CI, 85% to 93%) vs 98% di quelle trattate anche con radioterapia (95% CI, 96% to 99%) erano libere da recidiva)²⁹.

Va notato che lo studio non ha la potenza per investigare la non- inferiorità tra i due bracci in termini di sopravvivenza assoluta o causa specifica. Solo il 3% di tutte le pazienti randomizzate nello studio è deceduta per carcinoma mammario. Questo studio conferma in maniera prospettica, seppure con le limitazioni statistiche già sottolineate, ciò che era stato già ipotizzabile sulla base dei risultati della metanalisi EBCTCG 2005²⁵ e inoltre evidenzia che, in questo gruppo di pazienti con rischio oncologico limitato, le cause principali di morte sono da attribuire a patologie diverse dal tumore, come peraltro era logico attendersi sulla base dell'età.

Nello studio PRIME II³⁰ ad un follow up mediano di 5 anni, le recidive mammarie ipsilaterali (endpoint primario) sono state 1,3% (95% CI 0,2–2,3; n=5) dopo RT e 4,1% (2,4–5,7; n=26) senza RT (p=0,0002) con HR di 5,19 (95% CI 1,99–13,52). Il numero di pazienti da trattare per evitare un evento locale è stimato essere 31,8 (95% CI 27,4–55,0), che equivale ad una riduzione assoluta del rischio del 3,1%. Non sono state osservate differenze tra i bracci in termini di recidive regionali, metastasi a distanza, tumori controlaterali e sopravvivenza globale. Un aggiornamento dello studio presentato al SABCS 2020³² ha mostrato come incidenza delle recidive locali a 10 anni e' significativamente superiore nel gruppo di pazienti non trattate con radioterapia (9.8% vs. 0.9%). Si conferma simile incidenza di metastasi a distanza, recidive controlaterali e sopravvivenza globale. La maggior parte delle morti non era tumore-correlate. Un limite dello studio e' rappresentato dalla ridotta percentuale di pazienti con tumori G3, per cui risultati dello studio potrebbero non essere applicabili ai pazienti con tumori di alto grado.

Nei due studi non sono stati riportati outcome di danno. Tuttavia, lo studio PRIME I³³ che valutava l'omissione della radioterapia in pazienti di età ≥ 65 anni a basso rischio e che aveva come endpoint principale la qualità di vita ha riportato che in questo gruppo di pazienti il trattamento radiante non impatta negativamente sulla qualità di vita.

Una recente analisi condotta da Herskovic et al³⁴ usando il National Cancer Data Base ha mostrato che il trattamento radiante adiuvante ha migliorato la OS nelle pazienti anziane affette da early breast cancer ER positivo sottoposte a terapia endocrina. Tuttavia, come sottolineato dagli stessi autori esistono delle limitazioni molto importanti legate alla natura retrospettiva dello studio, quindi i risultati devono essere letti con estrema cautela.

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi non sono state riscontrate limitazioni in termini di rischio di bias, imprecisione, inconsistenza, diretta applicabilità dei risultati (indirectness) e publication bias. I due studi randomizzati di fase 3 disponibili sulla popolazione in oggetto sono di fatto due studi negativi per end-point primario, che hanno evidenziato un incremento significativo del tasso di recidiva locale di malattia nel gruppo di pazienti candidate ad omissione del trattamento radiante. I due studi sono inoltre entrambi sotto potenzianti per gli endpoint di sopravvivenza.

Rapporto beneficio/danno: Sulla scorta dei limiti emersi, ed in base al valore che diamo all'evento recidiva locale nelle pazienti, appare ragionevole considerare l'omissione della terapia radiante solo in casi altamente selezionati e dopo valutazione multifunzionale e multifattoriale. Si rende pertanto necessaria una attenta valutazione multifattoriale e multidisciplinare per identificare la strategia terapeutica ottimale, valutando la situazione oncologica e i fattori che possono influenzare il rischio di ricaduta, considerando anche le condizioni psico-fisiche della singola paziente anziana e considerando che esistono tecniche radioterapiche alternative alla WBI da poter proporre alla paziente, per le quali non sono tuttavia disponibili dati di confronto con la WBI stessa.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
ALTA	In pazienti di età ≥ 70 anni, che sono state sottoposte a chirurgia conservativa sulla mammella (BCS) per un carcinoma mammario invasivo a basso rischio e che ricevono endocrinoterapia adiuvante, l'omissione della radioterapia può rappresentare un'alternativa alla radioterapia su tutto il corpo mammario (WBI) ^{28,32}	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

NOTA: La scelta in merito all'omissione della WBI va attentamente discussa con la paziente, in relazione agli obiettivi ed alle aspettative. In particolare, la paziente deve essere informata del possibile maggior rischio di recidive locali (studio PRIME II). **Inoltre, la possibilità di “de-escalare” il trattamento**

radioterapico attraverso la PBI e l'ipofrazionamento appare una possibile alternativa alla omissione della radioterapia (vedi Capitolo "Trattamento del Carcinoma mammario invasivo – Trattamenti locoregionali").

11.4 Terapia sistemica adiuvante

La decisione di sottoporre o meno una paziente anziana a un trattamento adiuvante deve emergere dal bilancio aspettativa di vita /rischio di recidiva del tumore.

Un' attenta valutazione delle comorbidità è indispensabile in quanto oltre ad avere un impatto sulla sopravvivenza (vedi cause competitive di morte) possono condizionare la tollerabilità ai /scelta dei trattamenti.

Se non diversamente specificato, le considerazioni espresse in questo capitolo si riferiscono a pazienti fit.

Ormonoterapia adiuvante (vedere anche paragrafo 5.2.2)

In una donna con diagnosi di carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivo e/o PgR positivo, il beneficio della terapia endocrina adiuvante sia con tamoxifene che con inibitore dell'aromatasi è età indipendente^{35,36}.

Pertanto, nelle pazienti anziane considerate candidate a un trattamento ormonale adiuvante è appropriato seguire lo stesso approccio usato nelle pazienti più giovani in stato menopausale. In assenza di controindicazioni assolute, un inibitore dell'aromatasi dovrebbe essere considerato parte del trattamento adiuvante ormonale con un approccio sequenziale o upfront. **Il QUESITO CLINICO 13 è pertanto estensibile alle pazienti anziane (vedi paragrafo 5.2.2).**

Nello studio MA.17 il vantaggio in DFS (hazard ratio= 0.46; P=.0004) associato all'estensione della terapia con letrozolo dopo 5 anni di tamoxifene era significativo solo nelle donne di età inferiore ai 60 anni.³⁷ Tuttavia, data la mancata interazione tra età e trattamento nell'analisi del tempo libero da malattia o della sopravvivenza globale, la terapia endocrina extended con antiaromatasi dopo completamento di 5 anni di tamoxifene può essere considerata un'opzione in pazienti anziane fit soprattutto per quelle ad alto rischio di recidiva.

Non sono disponibili analisi relative alla paziente anziana sulla strategia extended in pazienti pretrattati con inibitori dell'aromatasi.

Uno studio di popolazione Danese ha evidenziato come pazienti di età ≥ 60 anni affette da carcinoma mammario ER-positivo pT1a-bN0 non trattate con ormonoterapia adiuvante non avessero un rischio di mortalità maggiore rispetto a donne della stessa fascia di età non affette da patologia oncologica.³⁸ Attualmente l'omissione del trattamento ormonale adiuvante può essere un'opzione in donne anziane con tumore a basso rischio di recidiva es. pT1a G1 o in donne con severe comorbidità.³⁹

La tollerabilità del trattamento è un fattore importante perché influenza la compliance al trattamento. Sempre più numerose sono le evidenze che una ridotta compliance/aderenza alla terapia endocrina si associ a una ridotta sopravvivenza^{40,41}. L'età è stata identificata come un fattore di rischio per una precoce interruzione, dovuta a effetti collaterali, della terapia endocrina adiuvante⁴¹.

Gli effetti collaterali del tamoxifene sono età-correlati; il rischio di morte per embolia polmonare e tumore uterino aumentano con l'età³⁵. Pertanto, gli inibitori dell'aromatasi sarebbero da preferire al tamoxifene nella paziente anziana¹³⁻¹⁴.

Tuttavia, l'impatto negativo sulla densità ossea degli inibitori dell'aromatasi è particolarmente problematico negli anziani in cui la demineralizzazione ossea e l'osteoporosi sono prevalenti. Nella metanalisi dell'EBCTCG, nelle pazienti trattate con 5 anni di inibitore dell'aromatasi il rischio assoluto aggiuntivo rispetto al gruppo trattato con tamoxifene per 5 anni di avere una frattura ossea entro 5 anni dall'inizio del trattamento era dell'1% in donne di età < 50 anni, 2% nella fascia di età 55-69, e 4% nelle donne di età ≥ 70 anni³⁶

Chemioterapia adiuvante

La metanalisi dell'EBCTCG ha evidenziato un minor beneficio dalla chemioterapia adiuvante con l'aumentare dell'età. Il beneficio osservato in donne di età > 70 anni era nello stesso range di quello osservato nelle donne di età 50-70, ma non era significativo in rapporto alla limitata numerosità del campione.³⁵

Un beneficio in sopravvivenza derivante dalla chemioterapia adiuvante (vs no chemioterapia), nelle pazienti anziane con tumori mammari non endocrino-responsive, è stato evidenziato da dati derivanti dai

registri SEER, con particolare evidenza di beneficio nelle pazienti con interessamento dei linfonodi ascellari^{42,43}

Piu' limitati sono i dati relativi al ruolo della chemioterapia nelle pazienti anziane con tumori ER-positivi. In uno studio francese, che aveva randomizzato 338 donne di età >65 anni con linfonodi positivi, a ricevere tamoxifene per 3 anni oppure basse dosi settimanali di epirubicina (6 cicli) associata a tamoxifene (per 3 anni), è stato dimostrato ad un follow-up mediano di 6 anni, un miglioramento nella sopravvivenza libera da malattia con l'utilizzo di antraciclina e tamoxifene, correlato ad un basso tasso di ripresa locoregionale.⁴⁴

Sulla scorta di tali evidenze, seguendo gli stessi criteri adottati nelle pazienti più giovani è prassi comune suggerire l'aggiunta della chemioterapia alla terapia endocrina adiuvante, in donne con un'attesa di sopravvivenza superiore ai 10 anni, valutarla in presenza di un'ipotesi di beneficio assoluto > 3% in termini di OS a 10 anni nelle donne con attesa di sopravvivenza tra 5-10 anni e di ometterla in donne con aspettativa di vita < 5 anni.⁴⁵

Quesito 33: *Nelle pazienti anziane "fit" con carcinoma mammario operato e candidate a chemioterapia adiuvante è raccomandabile un trattamento polichemioterapico rispetto ad una monochemioterapia? (Diagramma n.4, Diagramma n.7)*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text due studi sono stati inclusi (3 records). (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Dati importanti sul ruolo della chemioterapia adiuvante nella paziente anziana derivano dallo studio del CALGB 49907 nel quale 633 pazienti di età ≥ 65 anni sono state randomizzate a ricevere una chemioterapia standard (AC o CMF) o capecitabina.⁴⁶ L'end-point primario dello studio era la sopravvivenza libera da recidiva (RFS). A 3 anni, la sopravvivenza libera da recidiva e la sopravvivenza globale erano statisticamente e clinicamente inferiori nel gruppo di donne trattate con capecitabina (sopravvivenza libera da recidiva 68% vs 85%, sopravvivenza globale 86% vs 91%). Un'analisi multivariata ha dimostrato che il tipo di trattamento ha un impatto significativo sia sul end-point primario (capecitabina vs. chemioterapia standard HR 2.09 (95% CI 1.38–3.17) $p < 0.001$) che sulla sopravvivenza (HR 1.85 (95% CI 1.11–3.08) $p = 0.02$). Il beneficio legato al trattamento standard è stato evidenziato

soprattutto nelle donne con tumori ER-negativi. Un update a 10 anni dello studio conferma che il RFS rimane superiore con la chemioterapia standard vs capecitabina (56% and 50%, HR 0.80; P = .03) così come la sopravvivenza tumore specifica (88% and 82%, HR 0.62; P = .03)⁴⁷. I rischi competitivi di morte hanno diluito il vantaggio in termini di sopravvivenza.

Nello studio ELDA che confrontava una chemioterapia adiuvante secondo schema CMF con docetaxel settimanale in pazienti di età 65–79 anni non si sono osservate differenze tra i due regimi nel primary outcome (DFS) ma il trattamento con docetaxel è stato associato a una maggior tossicità e ridotta qualità di vita⁴⁸. Rapporto beneficio/danno a favore del CMF.

Per quanto riguarda gli outcome di danno nello studio del CALGB, le pazienti trattate con la polichemioterapia hanno riportato un'incidenza di tossicità moderata-severa doppia rispetto alle pazienti trattate con capecitabina (64% vs. 33%). Sono state segnalate 2 morti tossiche nel gruppo capecitabina⁴⁶

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi non sono state riscontrate limitazioni in termini di rischio di bias, imprecisione, inconsistenza, diretta applicabilità dei risultati (indirectness) e publication bias.

Bilancio beneficio/danno: Sulla base dei risultati di questi due studi il rapporto costo/beneficio è a favore della polichemioterapia.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
ALTA	Nelle pazienti anziane “fit” con carcinoma mammario operato e candidate a chemioterapia adiuvante è raccomandabile un trattamento polichemioterapico rispetto ad una monochemioterapia. ⁴⁶⁻⁴⁸	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Per quanto riguarda la scelta del regime chemioterapico CMF, AC e TCiclo sono regimi la cui fattibilità è stata dimostrata in donne anziane.⁴⁶⁻⁵¹ Quattro cicli di AC sono da preferire a 6 cicli di CMF scarsamente tollerato nelle pazienti anziane^{13, 14, 51}. La cardiotossicità legata all'utilizzo di antracicline può rappresentare un elemento di riflessione nelle pazienti anziane. Infatti l'utilizzo di regime contenenti antracicline in donne di età compresa tra i 66 e i 70 anni è stato associato ad un'incidenza di scompenso cardiaco a 10 anni del 47% rispetto ad un 33% osservato in donne trattate con CMF e ad un 28% in donne non trattate con chemioterapia.⁵² Una chemioterapia a base di taxani può essere utilizzata in alternativa

alla terapia contenente antracicline in modo di ridurre il rischio di cardiotoxicità^{13,14} La combinazione ciclofosfamide-docetaxel (TCiclo) e' risultata più attiva di 4 cicli di AC in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale anche in un sottogruppo di donne di età ≥ 65 anni (16% della popolazione inserita in studio).⁴⁸ Uno studio retrospettivo che ha coinvolto 110 pazienti trattate con chemioterapia adiuvante secondo schema TCiclo ha dimostrato che la somministrazione di questo regime è fattibile anche in pazienti di età >70 anni.⁵⁰

L'utilizzo di regimi sequenziali (es. antracicline seguiti da taxani) in pazienti anziane non è validato da studi clinici. Pertanto questi regimi dovrebbero essere riservati a pazienti "fit" affette da tumori biologicamente aggressivi.^{13,14} Un'analisi retrospettiva dei dati derivanti da 3 studi randomizzati del CALGB (CALGB 8541: confronto di 3 diversi dosi di chemioterapia secondo schema CAF; CALGB 9344: AC vs AC seguito da paclitaxel; CALGB 9741: AC seguito da paclitaxel ogni 3 o 2 settimane) ha dimostrato come l'incidenza di morti trattamento correlate incrementasse linearmente con l'aumentare dell'età' delle pazienti.⁵³

Le linee guida sull'uso fattori di crescita per i globuli bianchi riconoscono che le persone di un età' superiore a 65 anni rappresentano un gruppo ad alto rischio per lo sviluppo di neutropenia febbrile⁵⁴, rendendo la convenzionale incidenza di neutropenia febbrile $\geq 20\%$ una soglia meno valida per considerare una profilassi primaria. In caso di regimi a rischio intermedio di neutropenia febbrile (10-20%) è consigliata la valutazione di fattori di rischio legati alla paziente che possono associarsi ad un aumento del rischio dell'evento avverso e poiché l'età' ≥ 65 anni è considerata un fattore di rischio, i fattori di crescita devono essere utilizzati.⁵⁴

La polichemioterapia rappresenta lo standard terapeutico nella paziente anziana fit. Nelle pazienti anziane, con carcinoma mammario biologicamente aggressivo e/o in stadio avanzato, che non sono candidabili per condizioni generali/elevato rischio di tossicità a una polichemioterapia, si può considerare un trattamento personalizzato. Nonostante la monochemioterapia con paclitaxel abbia fallito nel dimostrare una non inferiorità rispetto alla combinazione AC, il profilo di tossicità favorevole e una differenza assoluta del solo 1% in termini di OS fa del paclitaxel un'opzione ragionevole per quelle pazienti unfit che "necessitano" di un trattamento chemioterapico.⁵⁵

Trastuzumab adiuvante

Quesito 34: *Nella paziente anziana “fit” con carcinoma mammario operato HER2-positivo di diametro superiore ad 1 cm o N+ è raccomandabile l’utilizzo del trastuzumab in associazione a chemioterapia rispetto a sola chemioterapia adiuvante? (Diagramma n.5, Diagramma n.6)*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l’acquisizione dei full-text 8 studi sono stati inclusi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

L’aggiunta di trastuzumab al trattamento chemioterapico adiuvante nei tumori HER2-positivi aumenta la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale, ma i trial ad oggi condotti hanno incluso solo una piccola percentuale di pazienti di età ≥ 65 anni.

Una STEP analisi condotta all’interno dello studio HERA ha evidenziato che l’efficacia del trastuzumab in adiuvante, espressa in termini di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni, è omogeneo nei diversi gruppi di età’ a partire dai 40 anni.⁵⁶

In una revisione sistematica di studi clinici è stata osservata una riduzione del 47% del rischio di recidiva nei pazienti anziani ricevanti trastuzumab+chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia (pooled Hazard Ratio: 0.53; 95% CI, 0.36–0.77).⁵⁷

Dati derivanti da uno studio osservazionale tedesco, che ha coinvolto 3940 pazienti, di cui 507 di età’ compresa tra 65 e 69 anni e di età’ ≥ 70 anni ha mostrato che il beneficio a lungo termine di un trattamento adiuvante comprendente trastuzumab e’ comparabile nelle diverse classi di età’(analisi multivariata: ETA’ , continuous: Sopravvivenza libera da recidiva (HR 1.01 per anno; p = 0.24) .⁵⁸

Outcome di danno: L’età’ >50 anni rappresenta un fattore di rischio di tossicità cardiaca (scompenso cardiaco sintomatico) in pazienti trattati con antracicline e trastuzumab. ⁵⁹ Studi retrospettivi “population based” hanno dimostrato che l’incidenza di scompenso cardiaco/cardiomiopatia associato all’uso di antracicline piu’ trastuzumab aumenta con l’aumentare dell’età anche oltre la soglia dei 50 anni e che l’incidenza di eventi cardiaci in pazienti anziane trattati con regimi contenenti trastuzumab è generalmente maggiore di quella osservata negli studi clinici che hanno arruolato pazienti più giovani e più selezionati dal punto di vista delle comorbidità’.⁶⁰⁻⁶³

In particolare, in uno studio di circa 10.000 donne di età >65 anni affette da carcinoma mammario in stadio I-III trattate con chemioterapia e di cui 2.203 avevano ricevuto trastuzumab, si è evidenziata un'incidenza maggiore di scompenso cardiaco nelle pazienti trattate con trastuzumab (29,4%) rispetto alle pazienti non trattate con l'anti HER2 (18,9%), $p < 0,001$.⁶¹ L'età avanzata (>80 anni; HR 1,24 95% CI, 1.16 to 2.10), la presenza di coronaropatie (HR 1,82, 95% CI, 1.34 to 2.48) e di ipertensione (HR 1,24, 95% CI, 1.02 to 1.50) e la somministrazione settimanale di trastuzumab (HR 1,33, 95% CI, 1.05 to 1.68) sono emersi come fattori di rischio per l'evento cardiaco.⁶²

C'è da sottolineare una maggiore incidenza di eventi cardiaci in pazienti trattati con trastuzumab nella "real practice" rispetto agli studi clinici è stata osservata anche nella popolazione generale.⁶⁴⁻⁶⁷

Limiti: la qualità delle evidenze appare nel complesso bassa, in quanto derivante da sottoanalisi di studi prospettici e da studi retrospettivi. Inoltre, nella valutazione degli studi, è stata riscontrata eterogeneità in termini di definizione degli eventi cardiaci e nei trattamenti somministrati.

Bilancio beneficio/danno: nel complesso il bilancio beneficio/danno appare in favore del trattamento adiuvante con trastuzumab in associazione alla chemioterapia in pazienti anziani "fit" con carcinoma mammario HER2-positivo in relazione all'efficacia di trastuzumab adiuvante che appare omogenea nei diversi gruppi di età. Tuttavia, in relazione all'aumento del rischio di tossicità cardiaca associato all'uso di trastuzumab e chemioterapia (a base di antracicline) con l'aumentare dell'età, un'attenta analisi del rapporto costo/beneficio legato al trattamento adiuvante è richiesta nelle pazienti anziane con tumori HER2-positivi a basso rischio ie. $T < 1$ cm.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nella paziente anziana "fit" con carcinoma mammario operato HER2-positivo di diametro superiore ad 1 cm o N+ dovrebbe essere preso in considerazione l'utilizzo del trastuzumab in associazione a chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia ⁵⁶⁻⁶³	Forte a favore
COI: Dr.ssa Stefania Gori astenuta dalla votazione della raccomandazione		

L'aumento del rischio di eventi cardiaci età-dipendente evidenziato sia con le antracicline che con il trastuzumab e i dati di efficacia del braccio "senza antracicline" nello studio BCIRG 006 devono essere

presi in considerazione nella scelta dello schema chemioterapico da associare al trastuzumab nelle pazienti anziane.

L'associazione paclitaxel + trastuzumab⁶⁸ può essere considerata oltre che nelle pazienti a basso rischio, analogamente a quanto avviene per le pazienti più giovani, anche nelle pazienti anziane con carcinoma mammario ad alto rischio di recidiva considerate ad alto rischio di tossicità da parte dell'associazione polichemioterapia-anti HER2.

In casi selezionati, in cui esiste per comorbidità un elevato rischio di tossicità da parte di un trattamento chemioterapico, la somministrazione di trastuzumab in monoterapia o in combinazione a una terapia endocrina, può rappresentare un'opzione ragionevole che controbilancia il profilo di alto-rischio associato ai tumori HER2 positivi.⁶⁹ Recentemente lo studio RESPECT, in cui pazienti di età compresa tra i 7-80 anni con tumori HER2+ sono stati randomizzati a ricevere trastuzumab +/- chemioterapia, ha fallito nel dimostrare una non inferiorità per il trastuzumab in monoterapia⁷⁰. Tuttavia la perdita osservata in sopravvivenza senza chemioterapia era <1 mese a 3 anni. Per quanto riguarda l'associazione trastuzumab-pertuzumab nello studio Aphinity il 13% (n=315) delle pazienti randomizzate nel braccio "doppio blocco" aveva un'età ≥ 65 anni. Un'analisi di sottogruppo non ha mostrato una differenza in termini di sopravvivenza libera da malattia età dipendente.⁷¹

SIOG raccomanda l'utilizzo di una chemioterapia adiuvante in combinazione con un anno di terapia con trastuzumab come standard terapeutico in pazienti anziane senza disfunzione cardiaca e carcinoma mammario HER2+ pT >0.5 cm, escalando al doppio blocco con trastuzumab in un gruppo limitato di pazienti fit e ad alto rischio.^{72,14}

11.5 Terapia sistemica della malattia metastatica

Agenti target nel carcinoma ER+HER2-

Nello studio BOLERO 2 in cui pazienti in stato menopausale affette da carcinoma mammario avanzato ER-positivo e HER2-negativo sono state randomizzate a ricevere exemestane +/- everolimus l'aggiunta di everolimus alla terapia endocrina ha portato ad un incremento della sopravvivenza libera da progressione età-indipendente (hazard ratio (HR), 0,59 $[\geq 65$ anni] e 0,45 $[\geq 70$ anni]).⁷³

Le pazienti anziane tratte con everolimus hanno presentato un tasso maggiore di morti dovuti ad effetti collaterali. Globalmente, considerando i due bracci di trattamento (EE /E) l'incidenza di morti dovute ad eventi avversi è stata uguale nei pazienti di età <70 anni (1.3% per braccio) e 7.7% / 0% negli over 70. Il trattamento con everolimus è stato discontinuato in seguito a eventi avversi nel 17.4% delle pazienti ≥ 70 anni contro il 6.3 % nelle pazienti più giovani.

Un'analisi di sottogruppo è stata condotta anche nello studio Ballet, uno studio di expanded-access, che quindi ha arruolato pazienti meno selezionate rispetto al Bolero-2. Nel Ballet sono state inserite pazienti di età ≥ 70 anni. Lo studio ha confermato che il trattamento è generalmente meno tollerato nelle pazienti anziane nelle quali si sono registrati una maggior incidenza di interruzione del trattamento dovuto a eventi avversi (23.8% vs 13.0%) e riduzioni di dose (37.7% vs 26.7%).⁷⁴

Utile quindi nella paziente anziana un attento monitoraggio della tossicità e un trattamento proattivo degli effetti collaterali. L'utilizzo preventivo di sciacqui con desametasone risulta molto efficace nel ridurre l'incidenza di stomatite.⁷⁵

Studi di farmacocinetica hanno mostrato che non è necessario un adattamento della dose iniziale di everolimus nelle pazienti anziane.

Un'analisi congiunta di tre studi clinici (PALOMA 1, PALOMA 2 e PALOMA 3) che ha coinvolto 872 pazienti (di cui 221 (25%) avevano un'età $\geq 65-74$ anni, 83 (10%) ≥ 75 anni) trattati con palbociclib più letrozolo o fulvestrant ha mostrato che l'aggiunta del palbociclib all'ormonoterapia aumenta la PFS in modo età indipendente.⁷⁶ Dal punto di vista della tollerabilità si è osservata una maggior incidenza di mielosoppressione nei pazienti di età ≥ 75 anni con però una simile distribuzione degli eventi di grado ≥ 3 nelle diverse fasce di età. Per quanto riguarda il confronto terapia endocrina verso terapia endocrina più palbociclib si è osservato un incremento di infezioni, astenia, nausea, stomatite, diarrea e calo dell'appetito essenzialmente di grado 1-2 nelle pazienti trattate con inibitori di ciclina. Va segnalato comunque che una tossicità di grado 2 può avere un impatto importante sulla funzionalità e qualità di vita di una paziente anziana, e quindi sarebbe auspicabile in questa popolazione avere un'analisi separata per le tossicità di grado 2. Il trattamento è stato sospeso per tossicità nel 9% delle pazienti trattate con palbociclib con un tasso di sospensioni del 13% nelle pazienti di età $\geq 65-74$ anni e del 19% in quelle ≥ 75 anni.

Un'analisi di sottogruppo dello studio Monaleesa-2 ha mostrato che i pazienti di età ≥ 65 anni (n=295 trattati con letrozolo+ribociclib) presentavano simile efficacia e tollerabilità rispetto alla popolazione generale dello studio.⁷⁷

Un'analisi di sottogruppo degli studi MONARCH 3 e MONARCH 2 che hanno valutato l'abemaciclib in associazione rispettivamente a un inibitore dell'aromatasi non steroideo e al fulvestrant ha dimostrato un vantaggio in termini di PFS dall'aggiunta dell'inibitore di CDK 4/6 all'ormonoterapia età'-indipendente.

L'incidenza di diarrea di grado 2-3 è stata maggiore nei pazienti over 65, ed è stata generalmente gestita con aggiustamenti di dose, senza un incremento dell'utilizzo di antidiarroici. Si è osservata inoltre un aumento di nausea e perdita di appetito che ha portato ad un incremento dell'uso di farmaci antiemetici.⁷⁸

Studi di farmacocinetica hanno mostrato che non è necessario un adattamento della dose iniziale di inibitori di CDK 4/6 nelle pazienti anziane.

Non esistono analisi di sottogruppo per età' per quanto riguarda lo studio SOLAR-1⁷⁹. Dato il profilo di *safety* di alpelisib, un'accurata selezione del paziente anziano (valutare presenza di trend diabetico) e un accurato monitoraggio e proattiva gestione degli avversi, sono raccomandati. Data l'attuale collocazione del farmaco in combinazione al fulvestrant in fascia Cnn in pazienti con carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo, PIK3CA-mutato, avanzato o metastatico dopo progressione di malattia successiva a terapia endocrina in monoterapia, il trattamento rappresenta un'opzione utilizzata in pratica clinica in donne anziane fit con controindicazione a trattamento con inibitore di CDK 4/6

Chemioterapia

La chemioterapia è utilizzata nelle pazienti con carcinoma mammario ER-negativo, o ormono-resistente o rapidamente evolutivo.

Le pazienti di età > 70 anni che sono trattate con chemioterapia ricavano lo stesso beneficio dal trattamento che le pazienti più giovani.⁷⁵ La Piedmont Oncology Association ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità di diversi regimi chemioterapici somministrati nel contesto di cinque studi clinici in pazienti di differenti gruppi di età'. In particolare, 70 pazienti ≥ 70 anni sono stati confrontati con 60 pazienti di 60-69 anni e con 40 pazienti < 50 anni. Tutti i pazienti erano ambulatoriali o capaci di autogestirsi e avevano un'adeguata funzionalità ematologica, epatica e renale. I tassi di risposte obiettive

nei tre gruppi di età (dai più giovani ai più vecchi) sono stati rispettivamente 40%, 31%, e 29% ($P = .53$). Non si sono osservate differenze né in termini di tempo alla progressione né in termini di sopravvivenza globale.⁸⁰

La monochemioterapia è generalmente preferibile alla polichemioterapia che è associata a più effetti collaterali. Agenti chemioterapici caratterizzati da un buon profilo di tossicità quali i taxani settimanali, incluso nab-paclitaxel, la doxorubicina liposomiale, capecitabina e vinorelbina ed eribulina, sono comunemente preferiti, anche alla luce del fatto che sono stati valutati nella popolazione anziana.^{14,81-89}

Ci sono pochi dati sulla polichemioterapia nelle pazienti anziane affette da carcinoma mammario avanzato. Una combinazione di citotossici orali (vinorelbina e capecitabina) è stata valutata in una popolazione di pazienti con età ≥ 70 anni, affetti da patologia tumorale in fase avanzata, molti con carcinoma della mammella, e si è dimostrata attiva e ben tollerata.⁹⁰

La chemioterapia metronomica per la buona tollerabilità ed evidenza di un ragionevole livello di efficacia potrebbe essere comunemente considerata un'opzione terapeutica di interesse nella paziente anziana non candidabile a o che rifiuta un trattamento chemioterapico classico⁹¹.

Per quanto riguarda l'associazione paclitaxel con bevacizumab un'analisi condotta all'interno dello studio E2100, che confrontava paclitaxel con paclitaxel in associazione al farmaco antiangiogenico, ha mostrato che la combinazione conferisce un beneficio in termini di sopravvivenza libera da progressione età indipendente, anche se questo beneficio sembra essere meno rilevante nelle pazienti anziane. L'effetto del bevacizumab si riduceva in maniera significativa in rapporto all'età delle pazienti, trattata come variabile continua ($p=.04$)⁹² Dal punto di vista della tollerabilità nello studio ATHENA, è stata riportata una maggior incidenza di eventi avversi di grado 3-4 nelle pazienti anziane (≥ 70 anni) trattate con bevacizumab e chemioterapia rispetto alle giovani, in particolare ipertensione, ma non incremento degli eventi trombo-embolici.⁹³ L'età anagrafica non viene generalmente considerata criterio di esclusione in una paziente altrimenti candidata a ricevere un trattamento di prima linea contenente bevacizumab.

Terapia anti-HER2

I dati sulla terapia con agenti anti-HER2 nell'anziana sono limitati.

Lo studio osservazionale regisHER ha analizzato per fascia di età (<65 anni, 65-74, ≥ 75 anni) l'efficacia e la tollerabilità di un trattamento di prima linea con trastuzumab in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HER2-positivo.⁹⁴ Globalmente le pazienti anziane presentavano una maggior incidenza di malattie cardiovascolari e quelle trattate con trastuzumab ricevevano meno frequentemente il farmaco in associazione alla chemioterapia che le pazienti più giovani (distribuzione di ER simile tra i diversi gruppi di età). All'analisi multivariata il trattamento di prima linea con trastuzumab era associato a un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione età indipendente. Un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione si osservava in tutte le fasce di età ma era statisticamente significativo solo nelle pazienti <65 anni. L'incidenza di scompenso cardiaco era maggiore nelle pazienti ≥ 75 anni (3.2% versus rispettivamente 1.9% e 1.5% nei gruppi di età <65 e 65-74).

Ancora più limitati, sono i dati riguardanti il lapatinib. Solo 12% (n=37) dei pazienti inseriti nello studio registrativo del lapatinib in combinazione con la capecitabina aveva un'età ≥65 anni rendendo impossibile un'analisi per sottogruppo di età. In un'analisi combinata di nove studi (fase I-II-III) che includevano differenti tipi di neoplasie, e nei quali il lapatinib era stato somministrato come agente singolo (=929), oppure in combinazione con capecitabina (=198) o con taxani (=687) il 13% dei pazienti trattati con lapatinib aveva ≥70 anni.⁹⁵ Diarrea è stata riportata nel 7% dei pazienti anziani con caratteristiche di severità, insorgenza e risoluzione simile a quella dei pazienti <70 anni. Il sottogruppo delle pazienti anziane con carcinoma della mammella hanno presentato tuttavia un più elevato tasso di tossicità di grado 3 rispetto alle pazienti <70 anni (33% vs 19%).

In un'analisi retrospettiva atta a valutare l'incidenza di rash, diarrea e tossicità epatica secondaria alla somministrazione di lapatinib e la loro associazione con l'età nello studio di terapia neoadiuvante NeoALTTO, si è osservato che l'incidenza e la significatività clinica del rash cutaneo era età dipendente.⁹⁶

E' stata condotta un'analisi retrospettiva pre-programmata atta a valutare per gruppo di età (<65 vs ≥65 anni) l'efficacia e la tollerabilità dell'associazione docetaxel, trastuzumab e pertuzumab nello studio CLEOPATRA.⁹⁷ Sul un totale di 808 pazienti inseriti in studio 127 avevano un'età ≥65 anni (braccio placebo n=67; braccio pertuzumab n=60). In entrambi i gruppi d'età l'aggiunta del pertuzumab al

trattamento standard si è associata ad un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione (<65 anni: HR 0.65, 95% IC 0.53-0.80; ≥65 anni: HR 0.25, 95% IC 0.31-0.86).

Diarrea, astenia, fatigue, ridotto appetito, vomito e disgeusia sono stati riportati più frequentemente nelle donne anziane che nelle giovani. C'è da segnalare una maggiore incidenza di neurotossicità periferica di grado 3 (n= 5 vs 1) e di diarrea di grado 3 (n o % non riportati) nelle pazienti anziane trattate con pertuzumab rispetto alle coetanee che avevano ricevuto il placebo. L'incidenza di neutropenia e neutropenia febbrile è stata riportata con maggior frequenza nelle donne giovani che nelle over65; una maggior frequenza di riduzioni di dosi del docetaxel e un minor numero mediano di cicli di docetaxel somministrati nelle pazienti anziane potrebbe spiegare questa inattesa distribuzione della tossicità ematologica. L'associazione del doppio blocco con paclitaxel è comunemente considerata una possibile alternativa per le pazienti anziane che si ritengono non candidabili a un trattamento con docetaxel.

Un'analisi di sottogruppo dello studio EMILIA e dello studio TH3RESA, che hanno confrontato il TDM1 rispettivamente con capecitabina-lapatinib e terapia di scelta del medico, ha mostrato che l'attività del farmaco è età indipendente. Un'analisi integrata del profilo di tossicità di 884 pazienti trattate con TDM-1 nel contesto di studi clinici ha suggerito una maggior incidenza di effetti collaterali di grado ≥3 in pazienti di età ≥65 anni (n=122)⁹⁸. Questo dato è stato recentemente confermato da Barrios et al che hanno valutato la "safety" di TDM-1 in un più largo numero di pazienti (n= 373) trattati all'interno dello studio Kamilla⁹⁹. In rapporto a pazienti di età <65 anni nella popolazione anziana si è verificata una maggior incidenza di tossicità di grado ≥3 (43% vs 33%) e di interruzioni del trattamento legati alla tossicità (14% vs 9.5%).

Nessun dato di *safety* specifico per la popolazione anziana è disponibile per tucatinib, trastuzumab deruxtecan e neratinib.

Alla luce delle evidenze disponibili, in pazienti anziane fit con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, un trattamento mirato anti-HER2 viene comunemente impiegato, seguendo gli stessi criteri utilizzati nella terapia della paziente più giovani¹⁴.

Nelle pazienti anziane fragili, e quindi non candidabili a un trattamento chemioterapico, con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo e recettori ormonali negativi un trattamento di prima linea con solo trastuzumab (con un beneficio clinico del 40%) può rappresentare una possibile strategia.¹⁰⁰

Nelle pazienti anziane con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo e recettori ormonali positivi, nelle quali la chemioterapia è controindicata l'associazione di un agente anti-HER2 con un antiaromatase (trastuzumab + anastrozolo o lapatinib + letrozolo) rappresenta una strategia terapeutica comunemente impiegata.

È stato infine riportato che l'aggiunta di un trattamento metronomico con ciclofosfamide orale al doppio blocco con trastuzumab e pertuzumab determini un allungamento mediano della sopravvivenza libera di progressione di 7 mesi rispetto al solo doppio blocco, con un profilo di safety accettabile, in pazienti di età ≥ 70 anni, o ≥ 60 anni con limitazioni funzionali.¹⁰¹

12 Situazioni cliniche particolari

12.1 Carcinoma mammario bilaterale

L'incidenza di carcinoma bilaterale della mammella risulta di poco superiore al 3% di tutti i tumori mammari: più esattamente i tumori sincroni (bilateralità contemporanea) rappresentano lo 0,6% mentre i metacroni costituiscono il 2,2%.

Sebbene uno studio abbia evidenziato come donne con diagnosi bilaterale concomitante sia più raramente trattata con la chirurgia conservativa la sopravvivenza non sembra influenzata dalla concomitanza diagnostica rispetto ai tumori metacroni bilaterali¹.

Pertanto, sia per i tumori bilaterali sincroni, sia per il tumore controlaterale metacrono, il trattamento viene in pratica clinica programmato considerando i due tumori separatamente tenendo conto del risultato estetico e tenuto conto del desiderio della paziente.

12.2 Carcinoma mammario maschile

Il carcinoma della mammella maschile rappresenta circa lo 0,5-1% di tutti i tumori della mammella^{2,3}, e secondo alcuni dati questa incidenza sta aumentando⁴. Secondo i dati AIRTUM⁵, 2020 sono state stimate 55.000 nuove diagnosi di tumori maligni della mammella nelle donne, a fronte di 500 nuove diagnosi di tumori mammari maligni negli uomini.

I fattori di rischio principali sono: l'età, la razza nera, la familiarità, malattie testicolari, malattie benigne della mammella, iperstrogenismo e condizioni ad esso legate (ginecomastia, epatopatie, obesità), la sindrome di Klinefelter ed esposizione a radiazioni. ³ Quanto alle mutazioni genetiche, si segnala che lo 0-4% degli uomini con neoplasia mammaria mostra una mutazione di BRCA1 e tra il 4 e il 16% mostra una mutazione di BRCA2; sono inoltre stati descritti casi di mutazioni del gene CHEK2 e PALB2 e PTEN^{6,7}. In pratica clinica comune si consiglia pertanto counselling genetico in tutti gli uomini con neoplasia mammaria, laddove la mutazione non sia già nota.

Uomini con una mutazione BRCA2 hanno un rischio stimato nella propria vita di sviluppare un cancro della mammella del 6,9%, che è circa 100 volte superiore a quello della popolazione maschile in generale⁸.

I tumori nel sesso maschile sembrano presentarsi ad uno stadio più avanzato (con un diametro mediano ed incidenza di metastasi linfonodali di un terzo superiore), per la maggior parte di istologia duttale, meno frequentemente di istologia lobulare e di basso grado⁹.

Generalmente le neoplasie della mammella maschili sono più frequentemente positive ai recettori ormonali; uno studio dell'International Male Breast Cancer Program recentemente pubblicato, attraverso una revisione patologica di campioni provenienti da 1483 uomini con neoplasia mammaria, ha evidenziato che il 99% dei tumori erano positivi per i recettori degli estrogeni, l'82% per i recettori del progesterone ed il 97% per i recettori degli androgeni; solo il 9% dei tumori mostrava positività HER2. Inoltre, il 42% dei tumori era luminal A, il 49% luminal B HER2- negativo, il 9% HER2-positivo, e meno dell'1% triplo negativo.¹⁰

Fino a poco tempo fa, pazienti di sesso maschile non erano inseriti nei trial clinici controllati, e pertanto il management ha tradizionalmente seguito le raccomandazioni per il cancro della mammella femminile.

I fattori prognostici sono sovrapponibili a quelli della donna e la sopravvivenza è simile a quella di donne di pari età e stadio.

Circa l'85% dei pazienti maschili con malattia in stadio iniziale esegue un intervento di mastectomia¹¹, mentre il 15% circa un intervento di resezione locale. Dopo intervento chirurgico, le indicazioni alla radioterapia non differiscono da quelle poste per il carcinoma della mammella femminile.

Terapia ormonale adiuvante

L'evidenza disponibile sulla miglior terapia ormonale adiuvante nei pazienti uomini deriva esclusivamente da studi osservazionali¹²⁻¹⁴. Non sono disponibili a oggi studi clinici randomizzati. Le attuali evidenze riportano un vantaggio in sopravvivenza associato con tamoxifene rispetto agli inibitori dell'aromatasi in monoterapia.

Nei pazienti con tumori mammari metastatici ormonopositivi, l'inibizione della produzione di estrogeni con inibitore dell'aromatasi sembra essere paragonabile a quella osservata nelle donne in post-

menopausa^{15,16}. Tuttavia, la riduzione dei livelli di estrogeni circolanti può determinare un incremento dei livelli di FSH e testosterone, con aumento del substrato dell'enzima aromatasi e conseguente aumentata sintesi estrogenica. Per tale motivo, con Determinazione del 9 dicembre 2008, AIFA ha approvato l'uso degli inibitori dell'aromatasi in associazione a LH-RH analoghi nel trattamento del carcinoma della mammella maschile ormonopositivo.

Pertanto, ad oggi, il tamoxifene rappresenta lo standard in pratica clinica. Se controindicato, il tamoxifene è sostituibile con LHRH analoghi+Inibitori delle aromatasi¹⁷.

Non abbiamo a disposizione evidenza derivante da trial clinici in merito alla durata ottimale della terapia ormonale in uomini con carcinoma mammario. Sulla base degli studi clinici di ormonoterapia adiuvante nel carcinoma mammario femminile, il trattamento ormonale adiuvante nel carcinoma mammario maschile viene effettuato per almeno 5 anni, ed è eventualmente proseguito per ulteriori 5 anni sulla base dei fattori di rischio iniziali e del grado di tolleranza al trattamento¹⁴. Tuttavia la tollerabilità del trattamento con tamoxifene appare inferiore negli uomini rispetto alle donne, con tassi di discontinuazione correlati alla presenza di eventi avversi (prevalentemente in termini di vampate di calore, disfunzioni sessuali e tromboembolismo venoso) di circa 5 volte superiore^{18,19}.

Il follow up dei pazienti con neoplasia mammaria maschile non differisce da quello femminile. Nei pazienti con una mutazione germinale di BRCA 1/2 è indicato lo screening con mammografia annuale, mentre la RM mammaria non è indicata come esame di routine^{20,17,18}.

Setting di malattia avanzato

Le indicazioni terapeutiche del carcinoma mammario metastatico maschile dovrebbero attenersi il più possibile alle indicazioni terapeutiche del carcinoma mammario metastatico femminile.

Nei pazienti con carcinoma mammario metastatico a recettori ormonali positivi/HER2-negativo la terapia standard in prima linea è rappresentata dall'ormonoterapia con tamoxifene (o inibitore dell'aromatasi associato a LHRH-analogo) associata ad un inibitore delle cicline CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib o abemaciclib), mentre la chemioterapia è da riservare ai pazienti con crisi viscerale o con malattia ormonoessistente^{7,18}.

Per quanto riguarda il fulvestrant, le recenti linee guida ASCO sulla gestione del carcinoma mammario maschile¹³ includono tale agente endocrino tra le opzioni per il trattamento della malattia metastatica, sulla base dei promettenti risultati di una pooled-analysis di 5 case report/raccolte di casi pubblicati²¹. Tuttavia, in Italia Fulvestrant presenta indicazione registrativa ristretta a donne post-menopausali.

Per quanto riguarda l'associazione di terapia ormonale ed inibitori di CDK 4/6, non sono disponibili studi che ne abbiano valutato efficacia e tollerabilità specificatamente nel carcinoma mammario maschile. Tuttavia, sulla base dell'estrapolazione di dati derivanti da trial clinici randomizzati condotti in popolazioni di sesso femminile^{22,23}, supportati dai risultati di studi real-world derivati da revisione di cartelle cliniche elettroniche e indennizzi assicurativi, nell'Aprile 2019 FDA, ha esteso le indicazioni registrative di palbociclib al carcinoma mammario maschile in stadio avanzato in associazione a un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant²⁴. **In Italia, l'indicazione registrativa AIFA per il carcinoma mammario maschile prevede la rimborsabilità di palbociclib in associazione ad inibitori dell'aromatasi per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HR positivo/HER2 negativo (Determina AIFA del 6 dicembre 2017).**

Per quanto riguarda il carcinoma mammario metastatico maschile HER2-positivo e triplo negativo, i trattamenti devono attenersi il più possibile alle indicazioni terapeutiche del carcinoma mammario femminile. Non sono attualmente disponibili studi clinici che abbiano valutato l'efficacia nei pazienti uomini delle terapie a bersaglio molecolare (nello specifico: terapie anti-HER2 nel carcinoma mammario HER2-positivo, immunoterapia con anti PD-L1/anti PD1 nel carcinoma mammario triplo negativo, alpelisib nel carcinoma mammario ormonopositivo/HER2-negativo con mutazione di PIK3CA, e inibitori di PARP nel carcinoma mammario con mutazione germinale di BRCA1/BRCA2). La percentuale di soggetti di sesso maschile inclusa nei principali trial clinici di trattamenti a bersaglio molecolare attualmente approvati per il carcinoma mammario avanzato nel sesso femminile è riportata in Tabella 22). Attualmente, l'utilizzo di tali trattamenti nel carcinoma mammario maschile segue le medesime indicazioni adottate nel carcinoma mammario femminile.

Tabella 22. Popolazione di sesso maschile inclusa nei principali trial clinici di trattamenti a bersaglio molecolare attualmente approvati per il carcinoma mammario avanzato nel sesso femminile

Trattamento	Trial clinico	Soggetti di sesso maschile %	Indicazione <i>Stato autorizzazione AIFA per il carcinoma mammario maschile</i>
Pertuzumab-Trastuzumab-Paclitaxel	Cleopatra ²⁵	0%	Carcinoma mammario HER2-positivo non trattato in precedenza con terapia anti-HER2 + chemioterapia per malattia metastatica <i>Indicazione rimborsata</i>
TDM1	Emilia ²⁶	0.5%	Carcinoma mammario HER2-positivo sottoposto in precedenza a trattamento trastuzumab + taxano per malattia metastatica o con recidiva nel corso o entro 6 mesi dal completamento della terapia adiuvante <i>Indicazione rimborsata</i>
Atezolizumab + Nab-Paclitaxel	Impassion130 ²⁷	0.7%	Carcinoma mammario triplo-negativo PD-L1 positivo <i>Indicazione rimborsata</i>
Olaparib	OlympiAd ²⁸	2.4%	Carcinoma mammario HER2-negativo, HR-negativo, e mutazione germinale di BRCA 1/2 e precedente trattamento con antracicline e taxani nel setting (neo)adiuvante o metastatico. <i>Indicazione rimborsata</i>
Talazoparib	Embraca ²⁹	1.4%	Carcinoma mammario HER2-negativo e mutazione germinale di BRCA 1/2 e precedente trattamento con antracicline e taxani e progressione a precedente terapia ormonale in caso di recettori ormonali positivi e nessun'altra opzione terapeutica autorizzata. <i>Indicazione rimborsata</i>
Palbociclib + Letrozolo	Paloma 2 ²²	0%	Carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo localmente avanzato o metastatico <i>Indicazione rimborsata</i>
Palbociclib + Fulvestrant	Paloma 3 ²³	0%	Carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo localmente avanzato o metastatico <i>Non rimborsato nel carcinoma mammario maschile</i>
Abemaciclib + Letrozolo	Monarch 3 ³¹	0%	Carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo localmente avanzato o metastatico <i>Non rimborsato nel carcinoma mammario maschile</i>
Abemaciclib + Fulvestrant	Monarch 2 ³²	0%	Carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo localmente avanzato o metastatico in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente <i>Non rimborsato nel carcinoma mammario maschile</i>
Ribociclib + Letrozolo	Monaleesa 2 ³³	0%	Carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo localmente avanzato o metastatico <i>Non rimborsato nel carcinoma mammario maschile</i>
Ribociclib + Fulvestrant	Monaleesa 3 ³⁴	0%	Carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo localmente avanzato o metastatico <i>Non rimborsato nel carcinoma mammario maschile</i>

12.3 Carcinoma mammario in gravidanza

Il carcinoma mammario rappresenta il tumore più frequentemente diagnosticato durante la gravidanza (PABC: pregnancy associated breast cancer) con una incidenza di 1 caso ogni / 10000 gravidanze ³⁵

Negli ultimi anni l'incidenza sembra essere sensibilmente aumentata nelle donne che vivono in paesi sviluppati, e tale aumento è verosimilmente legata ad un aumento dell'età alla prima gravidanza. ³⁶⁻⁴⁰

Diversi studi hanno dimostrato che, a parità di stadio e biologia, non c'è differenza nella prognosi delle pazienti con PABC rispetto alle donne con carcinoma mammario insorto non in gravidanza. ⁴⁰⁻⁴⁹

Per quanto riguarda la presentazione clinica, il PABC è spesso diagnosticato in stadi più avanzati rispetto al carcinoma mammario insorto non in gravidanza. Inoltre, il PABC presentano generalmente caratteristiche biologiche e istologiche più aggressive, e sono più frequentemente recettori ormonali positivi ed HER2-negativi rispetto ai tumori mammari non in gravidanza ^{48,50,51}.

Diagnosi e stadiazione

In caso di riscontro di tumefazione mammaria sospetta in gravidanza, è indicato effettuare una **visita specialistica senologica** e una **ecografia mammaria** con eventuale **biopsia** in caso di conferma della presenza di lesioni sospette ⁵². È anche possibile eseguire la **mammografia** utilizzando un'appropriata schermatura dell'addome, al fine di ridurre al minimo l'esposizione fetale alle radiazioni ionizzanti ⁵³.
⁵⁶.L'uso della **risonanza magnetica nucleare (RMN)** delle mammelle non è stato studiato adeguatamente in questo setting, e non è pertanto considerato un esame standard nelle donne in gravidanza..

Gli esami di stadiazione sono limitati alla **radiografia del torace**, eseguita con schermatura dell'addome, e all'**ecografia addomino-pelvica**. La **scintigrafia ossea** e la **TAC** sono controindicati perché associate a malformazioni congenite. In caso di forte sospetto clinico di metastasi a distanza, può essere indicata l'esecuzione di **RMN senza mezzo di contrasto** dei distretti corporei interessati (encefalo se sospetto di metastasi cerebrali, addome se sospette metastasi epatiche, etc)

Trattamento

Il trattamento del PABC dovrebbe attenersi il più possibile alle indicazioni terapeutiche del carcinoma mammario non in gravidanza.

Non esiste nessuna evidenza scientifica che l'interruzione di gravidanza migliori la prognosi delle pazienti⁵⁵. Pertanto, l'interruzione di gravidanza dovrebbe essere discussa con la paziente solo nei casi in cui la prosecuzione della stessa determini rischi significativi per il feto e/o un ritardo nell'inizio dei trattamenti oncologici. Questa situazione si verifica generalmente nei tumori diagnosticati nel primo trimestre di gravidanza, in quanto la chemioterapia (neo)adiuvante è controindicata in questa età gestazionale⁵⁷.

Inoltre, il PABC NON costituisce in alcun modo una indicazione all'induzione di un parto prematuro, in quanto l'anticipazione iatrogena del parto è risultata associata a un'aumentato rischio di complicazioni fetali e di ritardo nello sviluppo cognitivo^{58,59}.

Chirurgia e radioterapia

La chirurgia mammaria può essere eseguita durante tutto il periodo di gravidanza senza che l'anestesia provochi conseguenze negative per il feto. Alcuni studi osservazionali riportano un rischio dell'1-2% di aborto durante il primo trimestre o di induzione di parto prematuro (rischio relativo 1.5-2.0) nel secondo-terzo trimestre correlati alla chirurgia⁶⁰.

La gravidanza non dovrebbe modificare di per sé le indicazioni al tipo di chirurgia (radicale vs conservativa). Tuttavia, la radioterapia mammaria è assolutamente controindicata per tutta la durata della gravidanza, e pertanto la scelta del tipo di terapia chirurgica deve essere presa anche in base all'età gestazionale. Sulla base delle evidenze attualmente disponibili, la chirurgia conservativa può essere presa in considerazione a partire dalla fine del secondo e nel terzo trimestre⁶¹⁻⁶³ con posticipazione della radioterapia dopo il parto, senza che questa posticipazione abbia un impatto significativo sulla prognosi.

La biopsia del LS può essere effettuata in gravidanza⁶⁴⁻⁷⁰.

E' attualmente sconsigliato eseguire la mappatura solo con il colorante blu per rischio, seppur basso (1%), di reazione anafilattica materna.⁷¹

Il trattamento radioterapico viene praticato solo al termine della gestazione poiché la gravidanza è controindicazione assoluta associata alla radioterapia⁷¹⁻⁷⁴.

Terapia medica

Le indicazioni all'effettuazione della chemioterapia durante la gravidanza dovrebbero attenersi il più possibile a quelle seguite nelle donne non in gravidanza.⁴³⁻⁴⁶

L'utilizzo della chemioterapia durante il primo trimestre aumenta il rischio di aborto spontaneo, morte intrauterina e malformazioni gravi, con un'incidenza di malformazioni del feto del 10 -20%⁷⁵⁻⁷⁶. Pertanto, in caso di prosecuzione della gravidanza, l'inizio della chemioterapia deve sempre essere pianificato al completamento della 14a-16a settimana di gestazione⁷⁵⁻⁷⁹. Nel secondo e terzo trimestre la chemioterapia NON si associa a un aumentato rischio di complicanze fetali e gestazionali, mentre non sono attualmente disponibili molti dati a lungo termine⁸⁰⁻⁹². Un recente studio osservazionale su 70 bambini esposti in utero a trattamento chemioterapico ha mostrato chela crescita dei bambini nati da donne trattate con chemioterapia durante la gestazione, così come le funzioni cardiaca, uditiva e del sistema nervoso centrale, non differiscono significativamente dalla normale popolazione pediatrica⁸³

Dopo la 35esima settimana la chemioterapia NON viene somministrata, al fine di ridurre al minimo il rischio di complicanze ematologiche al momento del parto.

Tuttavia, è stato osservato un maggior numero di nati pretermine, che presentavano alterazioni nello sviluppo cognitivo: pertanto in pratica clinica comune il parto prematuro iatrogeno viene, quando possibile, evitato⁸³.

Il trattamento del carcinoma mammario in gravidanza prevede l'utilizzo di schemi e dosi di chemioterapia quanto più possibile simili a quelli usati nelle donne non in statao di gravidanza. L'utilizzo di schemi a base di antracicline e taxani dopo il primo trimestre e non determina un aumento dei rischi per la gravidanza e/o per il feto⁸⁴. Uno degli schemi maggiormente utilizzati è lo schema FAC → taxolo⁶¹. Il CMF è controindicato in gravidanza poiché il methotrexate è associato a un aumentato rischio di malformazioni gravi⁸⁵.

Per quanto riguarda le pazienti con tumore HER2-positivo, il profilo di tossicità del Trastuzumab durante gravidanza non è noto e i dati clinici disponibili sono basati su pochissimi casi pubblicati^{86,87}. In una recente review sono stati descritti 18 casi di pazienti in gravidanza trattate con trastuzumab con 19 neonati: le complicazioni più frequenti sono state in ordine oligoidramnios (33%), parto prematuro, e morte del feto⁸⁷. L'oligoidramnios e si associa a sua volta a un aumentato rischio di parto prematuro e mortalità fetale^{88,89}. Ad un successivo aggiornamento⁹⁰, sono stati inclusi 28 studi (per un totale di 30 pazienti e 32 feti esposti a trastuzumab durante la gravidanza). L'esposizione media e mediana a trastuzumab è risultata essere 15.7 e 17.5 settimane, rispettivamente. La principale complicanza durante la gravidanza è risultata essere l'anidramnios o l'oligodramnios (58.1%) e la complicanza più frequente alla nascita era rappresentata da distress respiratorio e dispnea (30%). È stata osservata una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di oligodramnios/anidramnios in pazienti trattate con trastuzumab solo nel primo trimestre di gravidanza rispetto alle pazienti esposte a trastuzumab durante il secondo e/o terzo trimestre (16.7% versus 70.8% rispettivamente, $p=0.026$). Nel 43.3% dei casi sono nati neonati completamente sani; nei restanti casi i neonati presentavano: ipoplasia/agenesia renale (2 casi), tachipnea lieve e transitoria (3 casi), sindrome da distress respiratorio (6 casi), insufficienza respiratoria (2 casi), insufficienza renale (3 casi), insufficienza respiratoria transitoria ipercreatininemia (1 caso), ipoplasia polmonare severa (1 caso), enterocolite necrotizzante + capillary leak syndrome (1 caso), disordini correlati alla prematurità (2 casi), perdita dell'udito + iper-riflessia/ipertonie lievi (1 caso), sepsi batterica (1 caso), arresto cardiorespiratorio (1 caso). Nel 41.1% dei casi esposti a trastuzumab nel corso del secondo/terzo trimestre di gravidanza, sono nati neonati completamente sani, rispetto al 75% dei casi esposti a trastuzumab solo nel primo trimestre (differenza non statisticamente significativa). Per quanto riguarda l'outcome materno, dopo un follow up mediano di 47.0 mesi, tutte le pazienti si presentavano vive, e 2 pazienti hanno sviluppato recidiva in corso di follow up. Pertanto, nel complesso, alla luce di tali dati, nonostante l'esposizione a trastuzumab nelle fasi più precoci della gravidanza si associa a minori tassi di complicanze gravidiche e fetali, la somministrazione di Trastuzumab durante la gravidanza può causare complicanze gravidiche, fetali e neonatali e pertanto deve essere rinviata a dopo il parto.

Durante la gravidanza è controindicata qualsiasi terapia endocrina.

Per quanto riguarda le terapie di supporto, pochi dati sono disponibili sulla sicurezza dell'uso sia del G-CSF (fattore di crescita granulocitario) sia dell'eritropoietina. Alcune evidenze suggeriscono che essi sono sicuri, ma data la scarsità di dati, il loro uso viene generalmente limitato a quelle situazioni dove sono realmente necessari⁹¹.

Per quanto riguarda la terapia antiemetica, nel secondo e terzo trimestre l'uso degli steroidi e dell'ondansetron non sembra essere correlato alla comparsa di malformazioni fetali. Tra gli antagonisti del 5-HT₃, l'ondansetron è quello con più dati in gravidanza⁹²⁻⁹⁴ e quindi viene comunemente preferito agli altri agenti della stessa classe. Quanto agli steroidi, il metilprednisolone e l'idrocortisone, essendo metabolizzati massivamente dalla placenta, rappresentano gli steroidi di prima scelta⁸³.

In corso di chemioterapia, il monitoraggio fetale viene in dovrebbe essere eseguito almeno ogni 3-4 settimane con l'ultrasonografia dell'arteria ombelicale.

Infine, la chemioterapia e la terapia endocrina rappresentano controindicazioni associate all'allattamento, dato che la maggior parte dei farmaci usati possono essere escreti nel latte materno^{40,43}.

Di seguito sono riassunti i punti principali nella gestione clinica pratica del carcinoma mammario in gravidanza⁹⁵.

Gestione clinica pratica del carcinoma mammario in gravidanza

- Il trattamento delle pazienti con carcinoma mammario in gravidanza deve attenersi quanto più possibile alle indicazioni di trattamento delle pazienti non gravide.
- Non esiste nessuna evidenza che l'interruzione di gravidanza migliori la prognosi del carcinoma mammario diagnosticato in gravidanza. Pertanto, l'IVG viene proposta solo nei casi in cui la gestazione comporti un ritardo significativo nelle terapie con un possibile impatto sulla prognosi. Questa situazione si verifica in genere quando il tumore è diagnosticato nel primo trimestre e richiede l'inizio tempestivo di una chemioterapia (neo)adiuvante.
- La chirurgia mammaria in corso di gravidanza è sicura e non comporta rischi per il feto, e il trattamento chirurgico del carcinoma mammario in gravidanza deve essere quanto più possibile aderente alle linee guida del trattamento del carcinoma mammario non in gravidanza.

- La gravidanza rappresenta una controindicazione assoluta alla radioterapia, che deve essere pertanto posticipata a dopo il parto.
- la chemioterapia è controindicata prima della 14-16 settimana di gravidanza. La somministrazione della chemioterapia nel primo trimestre è associata ad un'amentata incidenza di aborto spontaneo e malformazioni fetali (10-20%).
- Dopo la 14-16 settimana di gravidanza la chemioterapia non comporta rischi per il feto. Lo standard è rappresentato da schemi a base di antracicline e taxani (FAC/FEC → taxano, AC/EC → taxano).
- in corso di chemioterapia è necessario uno stretto monitoraggio fetale.
- la chemioterapia non dovrebbe essere somministrata dopo la 34-35 settimana di gestazione per evitare che il momento del parto coincida col nadir ed esponga la madre e il feto a un rischio aumentato di infezioni. Per lo stesso motivo, il parto viene comunemente evitato nelle prime tre settimane dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia.
- Non esiste nessuna evidenza a favore dell'induzione di un parto prematuro. Al contrario, è assodato che il parto prematuro iatrogeno debba essere evitato in quanto associato ad una aumentata mortalità e morbilità fetale. Dovrebbe essere compiuto il massimo sforzo ai fini di rinviare il parto fino almeno alla 35-37 settimana di gestazione.

12.4 Carcinoma mammario ad istologia rara

Nel presente capitolo vengono riportati i dati ad oggi disponibili circa le caratteristiche clinico-patologiche e le indicazioni al trattamento locoregionale e sistemico per istotipi speciali rari di carcinoma mammario e per le neoplasie non epiteliali a bassa prevalenza.

Tuttavia, è importante sottolineare l'assenza di solida evidenza a disposizione in questo contesto, derivante prevalentemente da studi retrospettivi di piccole dimensioni o case reports. Pertanto, non è

possibile formulare chiare ed univoche raccomandazioni sulla gestione clinica di tali entità ad istologia speciale.

Le raccomandazioni per i trattamenti locoregionali dei carcinomi ad istotipo speciale seguono generalmente quelle del carcinoma infiltrante di istotipo non speciale, tenendo in considerazione il fattore di prognosi derivante dall'istotipo descritto da studi presenti in letteratura.

In generale, come gruppo di neoplasie i carcinomi mammari ad istotipo speciale sono descritti come a più buona prognosi rispetto al carcinoma NST⁹⁶. Tuttavia negli anni è stata dimostrata una certa eterogeneità tra i vari istotipi con distinzioni in termini di impatto prognostico.

Il capitolo non tratta tutti gli istotipi speciali riconosciuti dalla classificazione OMS, alcuni dei quali con prevalenza molto bassa, sotto l'1%. È buona norma quando ci si imbatte in una diagnosi di istotipo raro discutere in sede multidisciplinare con il collega Anatomopatologo per valutare l'evidenza disponibile al momento in termini di biologia della lesione e impatto clinico della diagnosi.

CARCINOMA PURO TUBULARE, MUCINOSO, CRIBRIFORME

Gli istotipi di carcinoma puro tubulare⁹⁷, cribriforme⁹⁸ (puro o misto), puro mucinoso⁹⁹, rientrano nelle istologie a prognosi favorevole e tipicamente presentano positività dei recettori ormonali (Tabella 23) e negatività di HER2⁹⁹.

Le raccomandazioni per i trattamenti locoregionali seguono generalmente quelle del carcinoma infiltrante di istotipo non speciale, tenendo in considerazione il fattore di buona prognosi derivante dall'istotipo.

In accordo alle linee guida statunitensi NCCN¹⁰⁰, il solo trattamento endocrino adiuvante viene generalmente omesso in caso di neoplasie <1 cm e viene generalmente preso considerazione in caso di neoplasia pT1-T3. L'aggiunta di chemioterapia viene talvolta presa in considerazione in caso di coinvolgimento linfonodale ascellare (N+).

CARCINOMA PAPILLARE INCAPSULATO E CARCINOMA SOLIDO-PAPILLARE

Queste due entità meritano un discorso lievemente differente perchè sono carcinomi in situ¹⁰¹ che possono non presentare lo strato di cellule mioepiteliali e possono portare a difficoltà di interpretazione diagnostica. Sono lesioni tipicamente nodulari e ben circoscritte che si presentano spesso in Q5¹⁰¹.

Il carcinoma papillare incapsulato presenta un vallo fibrosclerotico periferico, che deve essere superato per poter considerare la presenza di una componente infiltrante che è spesso nella forma di un carcinoma NST¹⁰¹.

Il carcinoma solido-papillare è anch'esso tipicamente una lesione ben circoscritta e pur in assenza di mioepitelio (può essere presente o meno) è diagnosticato e stadiato come carcinoma in situ¹⁰¹. Può essere presente invasione nella forma di un carcinoma NST o di un carcinoma solido-papillare invasivo che perde la caratteristica di lesione ben definita e si presenta con profilo periferico spiccatamente irregolare e infiltrativo¹⁰¹.

Queste lesioni si caratterizzano tipicamente per positività dei recettori ormonali (Tabella 23) e la prognosi ad esse associata è eccellente^{101,102}.

In accordo alle linee guida statunitensi NCCN¹⁰⁰, il solo trattamento endocrino adiuvante viene generalmente omissso in caso di neoplasie <1 cm e viene generalmente preso considerazione in caso di neoplasia pT1b-T3. L'aggiunta di chemioterapia viene talvolta presa in considerazione in caso di coinvolgimento linfonodale ascellare (N+).

CARCINOMA MICROPAPILLARE

Il carcinoma micropapillare viene generalmente classificato tra gli istotipi rari a prognosi sfavorevole, caratterizzato da elevata tendenza al coinvolgimento linfonodale ed elevati tassi di recidiva su cute e parete toracica¹⁰³⁻¹⁰⁵. In circa i due terzi dei casi presenta positività per i recettori ormonali e in circa la metà dei casi iperespressione di HER2. Questo carcinoma presenta una particolare facilità ad invadere gli spazi vascolari linfatici portando a una spiccata embolizzazione neoplastica vascolare e a metastasi linfonodali in maniera precoce, anche con lesioni di piccole dimensioni¹⁰¹. Paragonato però a carcinomi NST di pari stadio (stesso T e stesso N) non presenta una prognosi più sfavorevole rispetto a questi¹⁰⁶.

Le raccomandazioni per i trattamenti locoregionali e sistemici seguono generalmente quelle del carcinoma infiltrante di istotipo non speciale. Date le caratteristiche di presentazione descritte ci si aspetta di diagnosticare tali carcinomi in stadio piu' avanzato.

CARCINOMA LOBULARE INFILTRANTE DI TIPO PLEOMORFO E ALTRE VARIANTI

Il carcinoma lobulare infiltrante pleomorfo⁹⁷ rappresenta una variante particolarmente aggressiva del carcinoma lobulare infiltrante. Rispetto al carcinoma lobulare infiltrante classico è piu' frequentemente ER-negativo (Tabella 23) e puo' presentare overespressione di HER2 fino al 30% dei casi; sono spesso carcinomi G3 con prognosi peggiore rispetto alla forma classica^{97,107}.

Al di là della variante pleomorfa è stato anche descritto che i pattern non classici di carcinoma lobulare infiltrante hanno un impatto prognostico negativo, in particolare le forme solide e le forme miste non classiche¹⁰⁸.

CARCINOMA APOCRINO

Il carcinoma apocrino^{97,109} viene generalmente classificato tra gli istotipi a prognosi intermedia. Si presenta tipicamente come neoplasia con negatività dei recettori ormonali (Tabella 23), e positività per il recettore per l'androgeno. HER2 risulta overespresso in più del 50% dei casi.

Le raccomandazioni per i trattamenti locoregionali e sistemici seguono generalmente quelle del carcinoma infiltrante di istotipo non speciale.

CARCINOMA ADENOIDEO-CISTICO e CARCINOMA RICCO IN LINFOCITI (ex carcinoma midollare)

Gli istotipi di carcinoma adenoidocistico e il cosiddetto carcinoma midollare – da ultima classificazione identificato come carcinoma ricco in linfociti/con caratteristiche midollari - si caratterizzano generalmente da prognosi favorevole con tassi di sopravvivenza libera da recidiva a 10 anni superiori al

90%^{110,111}. Si presentano tipicamente come neoplasie triplo-negative (Tabella 23). Il carcinoma midollare si associa tipicamente a mutazione a carico del gene *BRCA1*¹¹², rappresentando più del 15% dei casi nella popolazione con carcinoma mammario BRCA1-correlato.

Le raccomandazioni per i trattamenti locoregionali seguono generalmente quelle del carcinoma infiltrante di istotipo non speciale. In accordo alle linee guida statunitensi NCCN¹⁰⁰, il trattamento sistemico viene generalmente preso in considerazione in caso di positività dei linfonodi locoregionali.

Va segnalato che per il carcinoma adenoideo cistico esistono forme classiche e forme a crescita solida (variante solida/basaloide), più scarsamente differenziate e con maggiori caratteristiche di aggressività (atipia nucleare, elevata attività mitotica). Tali forme, seppure i lavori presenti in letteratura siano scarsi, sono stati descritte come maggiormente associati a recidive, pertanto questo elemento istopatologico va tenuto in considerazione durante la discussione multidisciplinare.

CARCINOMA SECRETORIO

Il carcinoma secretorio rappresenta una neoplasia mammaria estremamente rara con una predilezione per bambini e giovani adulti, tuttavia, il carcinoma secretorio può presentarsi a qualsiasi età distintive¹⁰¹.

La maggior parte dei casi di carcinoma secretorio sono di fenotipo triplo negativo (Tabella 23), tuttavia il decorso clinico dei pazienti affetti da carcinoma secretorio è tipicamente indolente, con una prognosi eccellente anche nei pazienti con metastasi linfonodali ascellari omolaterali¹¹³. Sebbene notevolmente rare¹¹⁴, possono verificarsi metastasi a distanza ed i pazienti in stadio avanzato hanno una prognosi infausta.

A livello molecolare, la presenza di una traslocazione bilanciata, t(12;15)(p13;q25), che porta al gene di fusione *ETV6-NTRK3* è patognomonica dei carcinomi secretori, sia della mammella che delle ghiandole salivari¹¹⁵. È importante ricordarlo perché, sebbene la maggior parte dei pazienti con carcinoma secretorio presenti una malattia locale e sia trattata chirurgicamente, questa alterazione genetica può essere di interesse per quei rari pazienti che sviluppano metastasi a distanza. Gli inibitori TRK hanno

mostrato risposte sostanziali e durature e sono approvati dalla FDA e dall'EMA per i pazienti metastatici e per i pazienti con malattia locale non resecabile¹¹⁶.

CARCINOMA METAPLASTICO

Il carcinoma metaplastico¹¹⁷ viene generalmente classificato tra gli istotipi rari a prognosi sfavorevole. Infatti, nonostante il coinvolgimento linfonodale ascellare sia evenienza relativamente rara, tale istotipo si caratterizza per una spiccata aggressività con elevata tendenza alla diffusione metastatica, con tassi di recidiva a distanza fino al 50%. Si presenta tipicamente come neoplasia triplo-negativa.

Le raccomandazioni per i trattamenti locoregionali e sistemici seguono generalmente quelle del carcinoma infiltrante di istotipo non speciale a biologia triplo-negativa (Tabella 23).

Vi sono però tra i carcinomi metaplastici due varianti che presentano eccezioni in termini di prognosi (prognosi favorevole): il carcinoma adenosquamoso di basso grado e il carcinoma fibromatosis-like¹⁰¹.

TUMORI FILLOIDI MALIGNI

I tumori filloidi (TF) sono delle neoplasie fibroepiteliali composte da due componenti epiteliale e stromale, e classificati come benigni, borderline e maligni. La componente neoplastica è stromale e pertanto quando maligni sono classificati come sarcomi.

In accordo alla classificazione della WHO i TF maligni sono caratterizzati dalla presenza di un aumento della cellularità stromale e atipia, > 10 mitosi per 10 campi ad alto ingrandimento, crescita stromale esuberante e margini infiltrativi. L'incidenza stimata annuale è di 2.1 casi per un milione di donne¹¹⁸. Questi tumori tendono a manifestarsi in età giovanile (età mediana 45 anni), tendono ad essere diagnosticati con dimensioni importanti (4-5cm) e metastatizzano in 10-30% dei casi.

Le linee guida NCCN prevedono in questi casi l'escissione radicale con > 1cm di margine negativo. Tuttavia, uno studio multicentrico francese su 212 pazienti trattate nel periodo 2000-2016, ha suggerito

che 3mm di margini sono sufficienti a garantire un buon controllo locale¹¹⁹. Metastasi ai linfonodi ascellari sono rare.

I TF Maligni sono circa il 12% di tutti i TF e la DFS a 5 e 10 anni è riportata nel 75% e 70% dei casi¹²⁰. Nel 2019, una metanalisi di 54 studi con 9234 pazienti ha evidenziato un rischio di recidiva locale dell'8% per i TF benigni, del 13% per quelli borderline, e del 18% per quelli maligni¹²¹.

La radioterapia adiuvante rimane una questione controversa, tuttavia la riportata alta incidenza di recidive locali e un'analisi su 3120 pazienti estrapolati dal NCDB che descrive un beneficio del controllo locale, senza vantaggio per la sopravvivenza suggerisce che ogni caso venga adeguatamente discusso in Conferenza Multidisciplinare per la decisione finale a questo riguardo¹²².

L'uso della chemioterapia adiuvante in questo setting è stato analizzato solo in pochi, limitati numericamente, studi retrospettivi e non vi sono studi prospettici a riguardo. Pertanto, la chemioterapia non è incoraggiata e viene generalmente considerata solo in casi particolari.

Tabella 23

Risultato ER-positivo altamente probabile	Risultato ER-positivo altamente improbabile
Carcinoma invasivo NST di basso grado	Carcinoma metaplastico (tutti i sottotipi)
Carcinoma lobulare infiltrante di tipo classico	Carcinoma adenoideo-cistico, carcinoma ricco in linfociti (ex midollare)
Carcinomi tubulare, cribriforme, o mucinoso	Carcinoma secretorio
Carcinomi papillare incapsulato e papillare solido	Carcinoma con differenziazione apocrina

13 Counseling genetico

Circa un 18% di tutte le neoplasie mammarie sono dovute alla sola familiarità, mentre un 13% dipende da una predisposizione ereditaria correlata a geni ad alta^{1,2} e moderata penetranza³.

I due geni principalmente coinvolti nella predisposizione ereditaria di tali neoplasie sono il gene *BRCA1*¹ posto sul cromosoma 17 ed il gene *BRCA2*² posto sul cromosoma 13. Le mutazioni a carico di questi geni conferiscono un aumentato rischio di sviluppare un tumore della mammella e/o un tumore dell'ovaio. Mutazioni genetiche a carico del gene *BRCA2*, inoltre, conferiscono un aumentato rischio di tumore della mammella maschile. In uno studio caso-controllo condotto su più di 113000 soggetti, il gene *BRCA1* è risultato conferire il rischio maggiore rispetto alla popolazione generale pari a 10.5 volte in più, mentre il gene *BRCA2* sembra indurre un aumento del rischio di 5.8 volte superiore³. Altri geni valutati nello stesso studio e ritenuti responsabili di un incremento di rischio di sviluppare tumori della mammella pari a 1.5-7.5 volte in più rispetto alla popolazione generale sono stati *MSH6*, *BARD1*, *ATM*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D*, e *PALB2*³

Le stime di rischio riportate sono eterogenee. Uno studio prospettico di coorte⁴ condotto su una popolazione di quasi 10000 *BRCA1/2* carriers ha stimato il rischio cumulativo medio di cancro mammario e dell'ovaio all'età di 80 anni, come riportato nella Tabella 24.

Tabella 24. Rischio cumulativo medio di carcinoma mammario e dell'ovaio a 80 anni in donne con mutazione di BRCA 1-2 (Modificata da Kuchenbaecker KB, JAMA 2017⁴).

	Mutazione di BRCA1	Mutazione di BRCA2
Rischio di carcinoma mammario	72% (95% CI, 65% - 79%)	69% (95% CI, 61% - 77%)
Rischio di carcinoma ovarico	44% (95% CI, 36% - 53%)	17% (95% CI, 11% - 25%)

Inoltre, lo stesso lavoro ha stimato il rischio di tumore mammario controlaterale nei *BRCA1/2* carriers dopo la prima diagnosi, come riportato in Tabella 25.

Tabella 25. Rischio età specifico di tumore della mammella controlaterale dopo la prima diagnosi (Modificata da Kuchenbaecker KB, JAMA 2017⁴)

Anni dopo la prima diagnosi	Rischio di tumore mammario controlaterale	
	BRCA1(DS)	BRCA2 (DS)
< 5	0,13 (0,06)	0,08 (0,06)
>5-10	0,23 (0,07)	0,16 (0,09)
>10-15	0,32 (0,08)	0,21 (0,09)
>15-20	0,40 (0,10)	0,26 (0,13)
>20-45	0,53 (0,18)	0,65 (0,73)

DS. Deviazione Standard

La possibilità di identificare portatori di mutazioni predisponenti o individui appartenenti a famiglie con multipli casi di neoplasia, ha avuto importanti ripercussioni sul piano clinico assistenziale e ha posto le basi per lo sviluppo della Consulenza Genetica Oncologica.

In accordo con le attuali linee guida statunitensi⁵ (www.nccn.org) ed inglesi⁶ (www.nice.org.uk/guidelines), i test genetici devono essere esclusivamente offerti dopo un'adeguata consulenza oncogenetica durante la quale gli individui o i membri di una famiglia possano comprendere pienamente il significato di ciò che viene loro proposto, le determinanti ereditarie, le opzioni di gestione clinica e possano scegliere autonomamente il percorso più appropriato.

Il processo di consulenza deve favorire e promuovere una scelta informata autonoma e consapevole rispetto sia al test genetico (quando indicato) sia alle scelte di sorveglianza e/o prevenzione (sorveglianza intensificata, farmacoprevenzione, chirurgia profilattica).

Durante lo svolgimento di tale percorso si possono definire quattro livelli di rischio oncologico per il tumore della mammella e/o ovaio:

1. Basso o assimilabile a quello della popolazione generale;
2. Moderatamente aumentato rispetto a quello della popolazione generale;
3. Alto senza mutazione genetica accertata;
4. Alto con mutazione genetica accertata.

Criteri per l'invio alla consulenza genetica oncologica

I criteri per l'invio alla consulenza genetica oncologica del/della paziente con carcinoma mammario sono riportati nella Tabella 26⁷.

Tabella 26. Criteri per l'invio alla consulenza genetica oncologica del/della paziente con carcinoma mammario

Storia personale di:
Variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare
Uomo con carcinoma mammario
Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico
Donna con carcinoma mammario < 36 anni
Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni
Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni

Storia personale di carcinoma mammario <50 anni e familiarità di primo grado* per:
Carcinoma mammario <50 anni
Carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età
Carcinoma mammario bilaterale
Carcinoma mammario maschile
Carcinoma del pancreas
Carcinoma della prostata
Storia personale di carcinoma mammario >50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico, pancreatico in 2 o più parenti in primo grado* tra loro (di cui uno in primo grado con lei)

**Presenza di un familiare di primo grado (genitore, fratello/sorella, figlio/a) con le caratteristiche di malattia specificate. Per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie).*

Il test genetico deve essere parte di un percorso di valutazione genetica che richiede una conoscenza esperta dell'argomento che derivi da una formazione non episodica. Tale conoscenza è indispensabile per molti momenti del percorso di consulenza genetica pre-test e post-test. Il test BRCA a fini prognostici e predittivi di risposta alle terapie può essere prescritto dal genetista, dall'oncologo, dai chirurghi senologi con competenze oncologiche, che diventano responsabili anche di informare adeguatamente il paziente sugli aspetti genetici collegati ai risultati.

Il test genetico deve essere effettuato prima di tutto su di un componente della famiglia che abbia già sviluppato la malattia (caso indice). Alternativamente, in caso di non disponibilità ad eseguire il test da parte del caso indice, si può offrire l'analisi ad un parente sano che abbia una probabilità di mutazione maggiore del 10%.

Dal test genetico è possibile ottenere:

-Un risultato informativo (la mutazione predisponente è stata identificata),

oppure

-Un risultato non informativo (la mutazione predisponente non è stata identificata ma non si può escluderne la presenza; è stata identificata una mutazione di significato incerto cui non è possibile attribuire un valore di rischio).

Per la classificazione delle mutazioni si utilizza la suddivisione in 5 classi proposta dal gruppo ENIGMA⁸:

- Classe 1: non patogenetica
- Classe 2: probabilmente non patogenetica
- Classe 3: di significato incerto
- Classe 4: probabilmente patogenetica
- Classe 5: patogenetica

Il test genetico è perciò realmente negativo, solamente quando una mutazione precedentemente identificata in un individuo della famiglia, non viene identificata nel soggetto in analisi.

Solo se il risultato è informativo, il test genetico può essere esteso agli altri membri della famiglia che desiderino effettuarlo, a partire dai 18 anni di età.

Non è indicata l'esecuzione del test nei minorenni, poiché l'aumento del rischio di tumori inizia con l'età adulta.

In caso di mutazioni di significato incerto non si deve proporre l'estensione del test ai familiari del caso indice, se non nell'ambito di progetti di ricerca e la proposta di sorveglianza deve essere basata sulla storia familiare o su altri fattori di rischio accertati.

A- GESTIONE DEL RISCHIO AUMENTATO IN DONNE SANE CON MUTAZIONE BRCA1/2

Quando il risultato del test è informativo possiamo gestire l'aumentato rischio di sviluppare neoplasie mammarie od ovariche nelle portatrici di mutazione BRCA1/2 siano esse sane o affette, attraverso tre diversi approcci che vanno dalla sorveglianza intensiva agli studi di farmacoprevenzione fino alla chirurgia profilattica.

Poiché le acquisizioni scientifiche relative alla suscettibilità ereditaria alle neoplasie mammarie sono molto recenti, attualmente, non sono ancora disponibili evidenze conclusive sulla corretta gestione delle portatrici di mutazione patogenetica nei geni *BRCA1-2*.

Un modello probabilistico sviluppato da Kurian et al. evidenzia che senza alcun intervento (cioè non screening e non mastectomia profilattica) la probabilità di sopravvivenza a 70 anni è pari al 53% per le

BRCA-1 carriers e pari al 71% per le BRCA-2 carriers, rispetto all'84% della sopravvivenza della popolazione generale femminile USA, mentre la combinazione di mastectomia profilattica a 25 anni e di ovariectomia profilattica a 40 anni aumenta la sopravvivenza globale a 70 anni d'età delle BRCA-1 carriers fino al 79% e delle BRCA-2 carriers fino all'83%, simile a quella della popolazione femminile generale (84%)⁹.

È stata messa a punto a tal fine anche una piattaforma online per l'utilizzo da parte dei pazienti e dei loro medici (<http://brcatool.stanford.edu>)¹⁰.

Una metanalisi recentemente pubblicata sull'efficacia della mastectomia profilattica nelle donne BRCA1/2 considera 5 studi retrospettivi, di cui 2 dimostrano una riduzione del rischio di morte per carcinoma mammario significativa, che varia dal 99.5% all'80.9%, un terzo dimostra una riduzione del 78% però in associazione con la salpingo-ooforectomia bilaterale e due mostrano una riduzione non significativa¹¹ L'ultima revisione sistematica dell'US Preventive Services Task Force, che aveva l'obbiettivo di rivedere i benefici e i rischi del counseling genetico e del test BRCA1/2 nelle donne, ha considerato che la mastectomia bilaterale profilattica si associava in 6 studi prospettici ad una riduzione dell'incidenza di tumori mammari pari al 90-100%, e in un solo studio la riduzione di mortalità specifica per tumore mammario andava dall'81 al 100%.¹²

MASTECTOMIA BILATERALE PROFILATTICA

L'unico approccio che si è dimostrato efficace nel ridurre significativamente il rischio di sviluppare il tumore mammario è quello della chirurgia profilattica: si calcola che la mastectomia bilaterale profilattica, cioè l'asportazione delle ghiandole mammarie, sia in grado di ridurre del 90-100%¹⁴⁻¹⁷ il rischio di sviluppare una neoplasia mammaria.

Il tipo di mastectomia profilattica può variare dalla mastectomia totale alla mastectomia skin sparing o nipple-skin sparing che forniscono risultati cosmetici superiori e, sebbene i dati al riguardo siano limitati, non sembrano essere associate ad un aumentato rischio di recidiva locale, anche se permane una minima percentuale di rischio residuo a carico del prolungamento ascellare e in regione retroareolare^{18,19}.

Un recente studio condotto in 9 istituzioni negli Stati Uniti non ha riportato a 3 anni recidive (rispetto alle 22 predicibili da alcuni modelli di rischio) in 346 donne BRCA mutate (età mediana 41 anni) trattate con mastectomia profilattica nipple sparing²⁰.

È quindi pratica comune discutere le diverse opzioni chirurgiche con la paziente unitamente ai rischi e benefici di una ricostruzione immediata. L'eventuale ricostruzione mammaria precede generalmente la salpingo-ovariectomia per evitare complicanze²¹

La biopsia del linfonodo sentinella nelle pazienti sottoposte a una mastectomia profilattica non viene comunemente eseguita²².

SALPINGO-OVARIECTOMIA PROFILATTICA

Sebbene in una donna portatrice di mutazione BRCA il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico sia inferiore rispetto a quello di sviluppare un carcinoma mammario, la mancanza di metodi affidabili di diagnosi precoce e la prognosi infausta del carcinoma ovarico diagnosticato in fase avanzata portano a considerare l'intervento di annessiectomia bilaterale profilattica. Una metanalisi di 10 studi condotti in pazienti BRCA mutate ha mostrato una riduzione del rischio di carcinoma ovarico di circa l'80% dopo salpingo-ovariectomia bilaterale²⁴. Analogamente in un ampio studio prospettico condotto su 1.079 donne BRCA mutate, la salpingo-ovariectomia bilaterale porta ad una riduzione di rischio di tumori ginecologici (carcinomi ovarici, delle tube di Falloppio, peritoneali) dell'85% rispetto al gruppo di controllo ad un follow mediano di tre anni²⁴.

In uno studio retrospettivo l'ovariectomia profilattica era associata con una riduzione dell'80% di rischio di neoplasia ovarica, delle tube di Falloppio o del carcinoma primitivo peritoneale nelle BRCA1 o BRCA2 mutate e un 77% di riduzione di morte per tutte le cause.²⁵

Dopo salpingectomia e ovariectomia profilattica residua comunque un rischio pari al 5% di sviluppare un tumore primitivo del peritoneo¹².

L'intervento di salpingo-ovariectomia bilaterale in donne BRCA mutate è inoltre correlato anche con una riduzione del rischio di carcinoma mammario del 50% circa in relazione alla diminuita esposizione ormonale che segue la rimozione chirurgica delle ovaie²⁷⁻²⁹. La maggiore riduzione del rischio di

carcinoma mammario è stata osservata in donne con mutazione *BRCA1* sottoposte all'intervento di salpingo-ovariectomia ad un'età inferiore o uguale a 40 anni³⁰⁻³².

La salpingo-ovariectomia profilattica viene comunemente proposta come un'opzione associata di riduzione del rischio a tutte le donne portatrici di mutazioni *BRCA1* e *BRCA2* a partire dall'età di 35-40 anni, e comunque dopo avere completato il desiderio di prole. L'asportazione chirurgica comprende le ovaie e le tube sino al loro impianto nell'utero. Allo scopo di identificare carcinomi occulti delle tube di Falloppio viene comunemente applicato un protocollo patologico di dissezione delle tube specifico³³. Successivamente, in considerazione del rischio residuo, anche se basso, di sviluppare un tumore primitivo del peritoneo (legato alla possibile presenza di isole di tessuto ovarico peritoneale che potrebbero evolvere in carcinoma), si è dimostrato vantaggioso il dosaggio del CA125 anche dopo l'intervento.

La rimozione dell'utero generalmente non è indicata, anche se nelle *BRCA1* mutate è stato visto un incremento statisticamente significativo di tumori dell'endometrio di tipo sieroso e questa informazione andrebbe fornita durante la consulenza genetica oncologica per questo tipo di donne³⁴. Un'analisi di costo-beneficio relativa all'istero-annessiectomia condotta in donne *BRCA1* mutate all'età di 40 anni dimostra un guadagno di 4.9 mesi di vita ed è ritenuta cost-effective³⁵.

Per evitare la menopausa anticipata indotta dalla salpingo-ovariectomia profilattica e migliorare la qualità di vita, alcuni studi stanno valutando la possibilità di eseguire una salpingectomia in giovane età con ovariectomia ritardata, come procedura alternativa nelle donne *BRCA1/2* mutate³⁶⁻³⁸. In attesa di conoscere i risultati degli studi in corso sulla salpingectomia e successiva ovariectomia, nelle donne *BRCA1* mutate sottoposte a salpingo-ovariectomia profilattica è talvolta preso in considerazione l'utilizzo di una terapia ormonale sostitutiva estrogenica fino all'età della menopausa naturale per evitare sintomatologia menopausale, senza che questa determini un aumentato rischio di sviluppare neoplasie mammarie³⁹. Una revisione sistematica della terapia ormonale sostitutiva dopo salpingo-ovariectomia profilattica in queste donne dimostra un basso grado di accettazione⁴⁰.

PROGRAMMA DI SORVEGLIANZA CLINICO-STRUMENTALE

Per quanto riguarda le strategie di sorveglianza consigliate in donne portatrici di mutazione *BRCA* non sottoposte a chirurgia profilattica, sono recentemente state pubblicate le linee guida della US preventive Task Force americana che definiscono alcune raccomandazioni sulla base di una revisione sistematica³⁰ la quale non mostra vantaggi nell'effettuare uno screening intensivo in donne a rischio genetico. La RM annuale può dare una maggiore percentuale di falsi positivi ma in associazione alla mammografia mostra una sensibilità prossima al 100%⁴¹⁻⁴⁵ (Tabella 27).

Comunque, l'impatto della RM mammaria sulla mortalità per carcinoma mammario nella strategia di sorveglianza è ancora da dimostrare^{46,47}

Tabella 27. Donne ad alto rischio comprese le *BRCA*-mutate: confronto tra mammografia e Risonanza Magnetica (*Modificata da Nelson HD, Jama 2019¹²*).

Author	MRI		Mammography		Combined MRI and Mammography	
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
Vreemann S et al., 2018 ⁴¹	63%	95%	45%	98%	66%	94%
Cortesi L et al, 2006 ⁴²	100%	NR	50%	NR	NR	NR
Leach MO et al, 2005 ⁴³	77%	81%	40%	93%	94%	77%
Le-Petross HT et al, 2011 ⁴⁴	92%	87%	NR	82%	NR	NR
Rijnsburger AJ et al, 2010 ⁴⁵	77%*	89.7%	35.5%*	94.6%	NR	NR

*Only Invasive cancer

L'aggiunta dell'ecografia mammaria alla mammografia rispetto alla sola mammografia è stata valutata in uno studio prospettico su 2809 donne a rischio dimostrando un incremento pari ad 1.1 per 1000 persone anno di detection rate, anche se questo ha prodotto un contestuale aumento di falsi positivi⁴⁸

L'ecografia mammaria ogni 2 anni è stata valutata in tre diverse categorie di donne (*BRCA* mutate, rischio alto e rischio intermedio) in uno studio prospettico (n=2313), dimostrando una sensibilità del 29.4%. In associazione alla mammografia la sensibilità è risultata del 100% nelle donne ad alto rischio⁴⁹.

Una recente revisione della letteratura che ha valutato gli studi comprendenti l'uso dell'ecografia mammaria nelle pazienti *BRCA* mutate ha mostrato una sensibilità media di tale metodica del 32%, una specificità del 96% e un positive predictive value del 29%, rispettivamente⁵⁰

In Italia, alcune regioni hanno deliberato le linee guida per la sorveglianza dei soggetti con mutazione genetica e in Tabella 28 sono riportate le procedure consigliate dalla Regione Emilia- Romagna⁷.

Tabella 28. Procedure consigliate per la sorveglianza delle *BRCA1/2* carriers
(Modificata da Cortesi L., 2020⁷)

Metodica
Ecografia mammaria semestrale dal momento della detection mutazionale fino ai 69 anni.
Mammografia annuale dai 35 anni fino ai 69 anni poi biennale fino ai 74 anni.
Risonanza magnetica (MRI) mammaria annuale a partire dall'età di 25 anni fino ai 74 anni
Ecografia transvaginale e CA-125 ogni 6 mesi a partire dall'età di 30 anni.

CHEMIOPREVENZIONE

L'ASCO⁵¹ ha confermato il ruolo del tamoxifene (20 mg/die per 5 anni) quale agente chemiopreventivo per le donne a rischio di insorgenza di carcinoma mammario (indice ≥ 2) nei confronti delle forme estrogeno-dipendenti, ma i dati relativi alle portatrici di mutazioni *BRCA1/2* sono molto limitati. Tutti gli studi prospettici ad oggi condotti in questa popolazione hanno fallito nel dimostrare un effetto statisticamente significativo nel ridurre il rischio di neoplasia mammaria per l'esiguo numero di donne valutate^{52,53}

Come riportato da una recente metanalisi⁵⁴, il tamoxifene ha evidenziato una significativa riduzione del rischio di carcinoma mammario controlaterale in pazienti portatrici di mutazione *BRCA*⁵⁵⁻⁵⁷, pari al 53% nei *BRCA1* carriers e al 61% nei *BRCA2* carriers, ma al momento ulteriori studi sono necessari per valutare i pro e i contro del Tamoxifene in questi pazienti.

In Italia, con la determina del 29.11.2017, AIFA ha inserito il tamoxifene (20 mg/die) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale istituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento preventivo del carcinoma mammario in donne ad alto rischio (donne con rischio di sviluppare un tumore della mammella nei futuri 5 anni $\geq 1.66\%$ secondo il modello di Gail – Allegato 5 - o con un rischio $> 8\%$ a 10 anni nella decade 40-50 o $>30\%$ lifetime secondo il modello Tyrer-Cuzick – Allegato 5 -).

Inoltre, con la medesima determina del 29.11.2017 AIFA ha inserito raloxifene nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per il trattamento preventivo del carcinoma mammario in donne in postmenopausa ad alto rischio (rischio di sviluppare un carcinoma mammario nei futuri 5 anni $\geq 1.66\%$ secondo il modello Gail – Allegato 5 -o con un rischio $>8\%$ a 10 anni nella decade 40-50 o $>30\%$ lifetime secondo Tyrer-Cuzick – Allegato 5 -).

Ad oggi l'indicazione all'uso degli inibitori dell'aromatasi per la chemioprevenzione del cancro della mammella non è registrata in alcun Paese ed il loro utilizzo è quindi off-label.

Comunque le linee guida del National Institute of Health Care Excellence (NICE) raccomandano di offrire il Tamoxifene e l'anastrozolo per donne ad alto/moderato rischio, rispettivamente in pre e postmenopausa. Nella categoria donne ad alto rischio vengono incluse le donne con mutazione germinale nota a carico dei geni BRCA1, BRCA2, TP53 e le condizioni rare che comportano un aumento del rischio di carcinoma mammario come la sindrome di Peutz-Jeghers (STK11), di Cowden (PTEN) e il carcinoma gastrico diffuso familiare (E-caderina)⁶.

-MODIFICAZIONE DELLO STILE DI VITA (dieta e attività fisica)

Per quanto riguarda in particolare le donne portatrici di mutazione BRCA, l'eventuale impatto dello stile di vita e della dieta sul rischio di carcinoma mammario è stato valutato in alcuni studi. Infatti l'introito calorico totale e il sovrappeso in età adulta si correlano ad un maggior rischio di carcinoma mammario⁵⁸

È stata dimostrata una correlazione inversa tra dieta sana e rischio di carcinoma mammario⁵⁹ e l'attività fisica effettuata durante l'adolescenza sembra associarsi ad una riduzione del rischio di carcinoma mammario⁶⁰.

Uno studio caso-controllo in famiglie con tumori mammari ed ovarici⁶¹ ha dimostrato che livelli sierici elevati di IGF-1 si associano ad una aumentata penetranza dei geni BRCA. Pertanto, è stato attivato uno studio randomizzato controllato in donne BRCA mutate rivolto a valutare gli effetti della dieta e dell'attività fisica sulla riduzione dei livelli di IGF-1⁶².

FATTORI ORMONALI E RISCHIO DI CARCINOMA MAMMARIO IN *BRCA1/2* MUTATE

Riguardo l'uso della pillola anticoncezionale una metanalisi non ha mostrato un significativo aumento di rischio di sviluppare un tumore mammario sia nei *BRCA1* sia nei *BRCA2* carriers, a fronte di una significativa riduzione del rischio di tumore ovarico⁶³. I dati sono stati confermati anche in uno studio retrospettivo condotto su 2547 donne con mutazione accertata o con profilo di rischio alto, nelle quali l'utilizzo della pillola non aumentava il rischio di tumore mammario indipendentemente dalla durata del trattamento⁶⁴.

Non ci sono studi conclusivi sull'impatto della gravidanza come fattore di rischio in donne *BRCA1/2* carriers. In uno studio condotto su 1601 donne affette e sane non si evidenziano differenze significative tra nullipare e multipare e addirittura gravidanze in età avanzata (40 anni) ridurrebbero il rischio di neoplasia mammaria⁶⁵.

Più recentemente uno studio retrospettivo condotto su 2522 donne a rischio genetico o familiare di tumore mammario ha dimostrato che la gravidanza e l'allattamento riducono il rischio di tumore mammario nelle *BRCA* mutate del 73% e 76% rispettivamente⁶⁶. Studi meglio disegnati sarebbero comunque necessari per stabilire l'impatto di una gravidanza in questa specifica popolazione.

Infine, per quanto attiene le tecniche di riproduzione assistita uno studio caso-controllo non sembrerebbe dimostrare un aumentato rischio di tumore mammario in *BRCA1/2* carriers che fanno uso di terapie di fecondazione in vitro⁶⁷ anche se i numeri sono troppo piccoli.

B-TRATTAMENTO DELLE PAZIENTI CON MUTAZIONE PATOGENETICA *BRCA1/2* E DIAGNOSI DI CARCINOMA MAMMARIO

CHIRURGIA E RADIOTERAPIA

Ancora dibattuta è l'opzione chirurgica da riservare a pazienti con mutazione *BRCA1/2* e diagnosi di carcinoma mammario: chirurgia conservativa e radioterapia oppure chirurgia radicale.

Una metanalisi ha confrontato 526 pazienti *BRCA* mutati con 2320 controlli dimostrando che il rischio di recidiva ipsilaterale a 10 anni è pari al 17%, simile a quello osservato in pazienti non portatrici di mutazione (11%). Prolungando il follow-up oltre i 7 anni si dimostra un rischio di sviluppare un secondo

evento mammario ipsilaterale a 15 anni intorno al 24%, ma nella maggior parte dei casi si tratta di un secondo tumore primitivo e non di recidiva⁶⁸. Una recente metanalisi⁶⁹ non ha mostrato aumenti significativi del rischio di sviluppare secondi tumori ipsilaterali conseguenti alla radioterapia, fino a 4.5 volte rispetto alla mastectomia, anche se non appare evidente un aumento di mortalità ad esso correlato. A scopo profilattico, è stata utilizzata l'irradiazione della mammella controlaterale in uno studio di fase II caso/controllo su 162 pazienti BRCA mutate, con una riduzione dell'80% del rischio di neoplasia controlaterale⁷⁰. Si ritiene opportuno, in donne affette in età inferiore a 30 anni, offrire un trattamento radicale in assenza di RT alla luce di alcuni studi sull'uso della mammografia diagnostica che sembra aumentare il rischio di prime neoplasie in giovani donne^{71,72}. Sebbene con risultati diversi attraverso i vari studi, la radioterapia, la chemioterapia, l'ovariectomia e il tamoxifene si associano ad una diminuzione del rischio di eventi omolaterali, così come avviene nel carcinoma della mammella sporadico.. Infine, nessuna differenza in OS a 15 anni è stata osservata tra pazienti BRCA1/BRCA2 mutate che scelgono di sottoporsi a mastectomia rispetto a chirurgia conservativa⁷³.

Per quanto riguarda il rischio di sviluppare un tumore contro laterale, abbiamo visto come esso può arrivare fino al 53% e al 65% rispettivamente, nelle donne BRCA1 e BRCA2 carriers, dopo 25 o più anni dalla prima diagnosi⁴. Tale rischio è più elevato anche in donne BRCA mutate sottoposte ad annessiectomia⁷⁴ e dipende dall'età al momento della diagnosi iniziale⁷⁶. A causa di un rischio aumentato di sviluppare un secondo tumore primitivo, molte pazienti portatrici di mutazione scelgono di sottoporsi ad una mastectomia bilaterale al momento della diagnosi di carcinoma mammario. La scelta di effettuare una mastectomia profilattica bilaterale al momento dell'intervento chirurgico per la prima neoplasia suggerisce la necessità di eseguire un test genetico rapido (entro 4 settimane). Inoltre, è ormai dimostrato che l'offerta di una mastectomia bilaterale all'esordio della prima neoplasia è maggiormente accettata rispetto alla proposta di una chirurgia controlaterale ritardata (41,7% vs. 4,7%)⁷⁶.

Infine, alcuni dati suggeriscono che possa migliorare la sopravvivenza libera da malattia e globale⁷⁷⁻⁸².

Recentemente, uno studio multicentrico ha generato evidenza che la mastectomia profilattica controlaterale in donne con cancro unilaterale e documentata mutazione BRCA1 o BRCA2 comporta una diminuzione della mortalità da cancro della mammella (HR =0,52). La riduzione appare più consistente nella seconda decade dall'intervento (HR= 0,20)⁸³.

QUESITO GRADE 35: Nelle pazienti con carcinoma mammario operato e mutazione BRCA la mastectomia contro laterale profilattica è indicata?

RACCOMANDAZIONE: Nelle pazienti con carcinoma mammario operato e mutazione BRCA la mastectomia contro laterale profilattica potrebbe essere effettuata

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/ commenti al bilancio Beneficio/Danno

Outcome di beneficio. Il Panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di beneficio: (breast cancer mortality, disease free interval, breast cancer incidence, quality of life, PROs). Le evidenze a supporto derivano da studi di natura osservazionale; la mastectomia profilattica controlaterale è risultata associata ad una riduzione significativa della breast cancer mortality (HR 0.46, 95% CI 0.20-0.71) e della breast cancer incidence (OR 0.08, 95% CI 0.03-0.19) e ad un miglioramento significativo in termini di disease free interval (HR 0.42, 95% CI 0.26-0.69) rispetto alla non effettuazione di tale procedura. L'intervento è risultato inoltre globalmente ben accettato (PROs) e con ripercussioni giudicate poco rilevanti in termini di qualità di vita. Tenuto conto di tali evidenze l'impatto dell'intervento sugli outcome di beneficio è stato definito grande da 9 votanti e moderato da 2 votanti (votanti totali 11). Tale giudizio è stato influenzato dalla qualità molto bassa dell'evidenza a causa di limitazioni nel disegno dello studio dei lavori inclusi (selection, detection, recall e attrition bias) e dell'imprecisione dei risultati di alcuni esiti.

Outcome di danno. Il Panel ha identificato i seguenti outcome di danno: long term coping with cosmetic results, early e late physical morbidity. Cinque studi osservazionali hanno riportato gli effetti della mastectomia profilattica controlaterale sulla reazione a lungo termine circa i risultati cosmetici. Nessuno studio ha riportato gli effetti in termini di early e late physical morbidity. Tenuto conto di quest'ultimo aspetto e della qualità molto bassa dell'evidenza, l'impatto dell'intervento sugli outcome di danno è stato giudicato moderato dalla totalità dei votanti (votanti totali 10).

Considerati i limiti derivanti dalla natura osservazione degli studi inclusi e della qualità molto bassa dell'evidenza, il Panel ha giudicato il bilancio beneficio danno incerto a favore della mastectomia contro laterale profilattica.

Implicazioni per le ricerche future: si rendono necessarie evidenze derivanti da studi prospettici

Qualità delle prove: Outcome di beneficio: Molto bassa; Outcome di danno: Molto bassa

Qualità globale delle evidenze:

COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato

Aggiornato marzo 2021

Votanti: Stefania Gori, Maria Vittoria Dieci, Laura Biganzoli, Laura Cortesi, Chiara Dellepiane, Carmen Criscitiello, Alessia Levaggi, Lucio Fortunato, Caterina Marchiò, Filippo Montemurro, Alberto Zambelli.

Non votanti: Massimo Calabrese

Bibliografia

1. Alschuler A, Nekhlyudov L, Rolnick SJ, et al. Positive, negative, and disparate--women's differing long-term psychosocial experiences of bilateral or contralateral prophylactic mastectomy. *Breast Journal* 2008;14(1):25–32.
2. Evans DG, Ingham SL, Baidam A, et al. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2013;140(1):135–42.
3. Frost MH, Hoskin TL, Hartmann LC, et al. Contralateral prophylactic mastectomy: long-term consistency of satisfaction and adverse effects and the significance of informed decision-making, quality of life, and personality traits. *Ann Sur Oncol* 2011;18(11):3110–6.

4. Frost MH, Slezak JM, Tran NV, Williams CI, Johnson JL, Woods JE, et al. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7849–56.
5. Geiger AM, West CN, Nekhlyudov L, Herrinton LJ, Liu IL, Altschuler A, et al. Contentment with quality of life among breast cancer survivors with and without contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol* 2006;24(9):1350–6.
6. Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, Tilanus-Linthorst MM, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. *Ann Oncol* 2013;24(8):2029–35.
7. Hwang ES, Locklear TD, Rushing CN, et al. Patient-reported outcomes after choice for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1518–27.
8. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ* 2014;348:g226.
9. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2328–35.
10. Montgomery LL, Tran KN, Heelan MC, et al. Issues of regret in women with contralateral prophylactic mastectomies. *Ann Sur Oncol* 1999;6(6):546–52.
11. Unukovych D, Sandelin K, Liljegren A et al. Contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer patients with a family history: a prospective 2-years follow-up study of health related quality of life, sexuality and body image. *Eur J Cancer* 2012;48(17):3150–6.
12. Van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2005;93(3):287–92.

TERAPIE SISTEMICHE

Come avviene per tutte le neoplasie ereditarie anche il carcinoma mammario BRCA correlato si manifesta più frequentemente in giovani donne rispetto alle forme sporadiche^{84,85}. Rispetto alle forme BRCA2 correlate e a quelle sporadiche, il carcinoma mammario BRCA1 mutato è spesso associato a caratteristiche istopatologiche indicative di una prognosi sfavorevole, (tumori ad alto grado, con alto tasso di proliferazione, triplo negativi)⁸⁶⁻⁹⁰. Tuttavia, le correnti evidenze suggeriscono che la prognosi sia sovrapponibile a quella dei tumori insorti sporadicamente⁹¹⁻⁹⁶. Una prima metanalisi condotta su 66 studi retrospettivi ha concluso che le evidenze correnti non supportano una peggiore prognosi delle pazienti BRCA1/2 carriers nel setting adiuvante⁹⁵ mentre una successiva che ha suddiviso gli studi in esami per sottotipo BRCA1 e BRCA2 mostra un aumento significativo del rischio di morte per le pazienti BRCA1 mutate⁹⁶. Esistono inoltre alcuni studi retrospettivi che sembrerebbero addirittura mostrare una migliore sopravvivenza⁹⁹; inoltre è stato recentemente pubblicato lo studio prospettico di coorte POSH in cui sono stati confrontati tumori BRCA correlati con una popolazione di controllo, dimostrando nei primi due anni dopo la diagnosi che le pazienti BRCA mutate avevano una sopravvivenza significativamente migliore⁹⁸. Un recente lavoro di confronto tra diversi fenotipi tumorali (TNBC, HER2+, luminali) ha mostrato un vantaggio significativo in DFS e DSS (disease-specific survival) solo per i fenotipi TNBC mutati⁹⁹.

Sono necessari comunque ulteriori studi. Per quanto riguarda il trattamento oncologico, esistono dati che dimostrano un'aumentata chemiosensibilità delle pazienti con carcinoma mammario *BRCA* correlato ai derivati del platino¹⁰⁰⁻¹⁰³. Per le forme triplo-negative *BRCA* mutate l'utilizzo della chemioterapia neoadiuvante con regimi contenenti anche derivati del platino ha prodotto percentuali di risposte complete patologiche variabili tra il 58% e il 77%^{102,104}. Una metanalisi recente di studi che hanno valutato l'aggiunta di sali di platino per le pazienti con carcinoma mammario triplo negativo ha mostrato un beneficio significativo in termini di risposte patologiche complete, vantaggio che appariva però meno importante nel sottogruppo di pazienti *BRCA* mutate. Tuttavia, solo due studi randomizzati sono stati inclusi nell'analisi delle pazienti *BRCA* mutate¹⁰⁵.

Recentemente lo studio randomizzato di fase II TBCRC 031 ha valutato 117 pazienti *BRCA* mutate (70 TNBC e 47 luminali) che hanno ricevuto 4 cicli di chemioterapia neoadiuvante secondo lo schema AC oppure 4 cicli di cisplatino a 75 mg/mq¹¹⁶. La risposta completa patologica è risultata pari al 18% con platino e al 24% con antraciclina e ciclofosfamide, sia nelle pazienti TNBC sia nelle pazienti a recettori ormonali positivi. Alla luce anche di questo studio, la più recente metanalisi condotta su pazienti *BRCA* sottoposti a chemioterapia neoadiuvante ha dimostrato che l'aggiunta dei derivati del platino non aumenta il rate di pCR in questo setting di pazienti.

Per quanto riguarda la descrizione dei trial clinici che hanno valutato il trattamento con PARP-inibitori, fare riferimento al paragrafo 10.4.3 (Trattamento della malattia metastatica - Terapie biologiche nel carcinoma mammario HER2-). Come già riportato, **l'utilizzo di Olaparib è stato autorizzato da AIFA (Determina n. DG/1265/2020 del 03/12/2020, Gazzetta Ufficiale serie generale n.308 del 12/12/2020) in pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, HER2-negativo, con mutazione germline di *BRCA* 1/2, precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero non elegibili per questi trattamenti. I pazienti con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi, devono inoltre aver progredito durante o dopo una precedente terapia endocrina o devono essere considerati non elegibili per la terapia endocrina. Tuttavia, l'indicazione rimborsata è la seguente: Olaparib è indicato, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2 negativo, HR-negativo e con mutazioni della linea**

germinale BRCA1/2. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano e con platino nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero stati non eleggibili per questi trattamenti (vedi Allegato n. 7). L'utilizzo di Talazoparib è stato autorizzato da AIFA (Determina AIFA nella GU n. 158 del 03.07.2021) per la seguente indicazione terapeutica: “Talazoparib è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mutazioni germinali BRCA1/2, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con una antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante, localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti (vedere paragrafo 5.1).I pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con terapia endocrina o ritenuti non idonei alla terapia endocrina..” Tuttavia, l’indicazione rimborsata da parte del SSN è la seguente: “Talazoparib è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mutazioni germinali BRCA1/2, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con una antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante, localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti (vedere paragrafo 5.1).I pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con terapia endocrina o ritenuti non idonei alla terapia endocrina e devono aver ricevuto una linea di trattamento con inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK4/6).I pazienti con carcinoma mammario negativo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con chemioterapia a base di platino, ad eccezione dei pazienti non idonei per tale trattamento”. (vedi scheda di monitoraggio AIFA-Allegato n.8).

Al momento della stesura di queste linee guida l’impiego di Veliparib (in associazione a chemioterapia e come monoterapia di mantenimento) per il trattamento di pazienti affette da carcinoma mammario avanzato HER2-negativo con mutazione BRCA 1/2 non è autorizzato da EMA e non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale Italiano.

Al momento della stesura di queste linee guida l'impiego della combinazione di Olaparib + Durvalumab per il trattamento di pazienti affette da carcinoma mammario avanzato con mutazione BRCA 1/2 non è autorizzato da EMA e non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale Italiano.

14 Cure palliative

Le Cure Palliative rappresentano l'insieme degli interventi di cura globale rivolti sia alla persona malata che ai suoi familiari e si propongono come obiettivo principale la qualità di vita del malato, anche nelle fasi di fine vita, salvaguardando la dignità della persona.

La legge 38 del 15 marzo 2010 "Disposizioni per garantire l'accesso alle Cure Palliative e alla terapia del dolore" e il documento d'intesa in Conferenza Stato-Regioni del 25/07/2012 sulla definizione dei requisiti minimi e delle modalità organizzative necessari per l'accreditamento delle strutture di assistenza definiscono che nella rete locale di Cure Palliative operano equipe multiprofessionali con personale dedicato e che il medico di medicina generale ne è parte integrante.

Attraverso le Dichiarazioni Anticipate di Trattamento (DAT) disciplinate dalla Legge 22 dicembre 2017, n. 219, da depositare presso la struttura comunale deputata, è possibile stabilire quale trattamento si desidera e dove si vuole essere assistiti.

Il seguente quesito relativo all'integrazione delle cure palliative precoci è stato elaborato dal WG AIOM Cure Palliative Precoci, a cui si raccomanda di fare riferimento per eventuali approfondimenti.

Quesito 36: *Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?*

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?	Forte a favore (ove disponibile un team di cure palliative) Condizionata a favore (ove non disponibile un team di cure palliative)
COI: nessun conflitto dichiarato		

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Aprile 2017

15 Bibliografia

1. Dati epidemiologici

1. I numeri del cancro in Italia 2020. AIOM-AIRTUM-Siapec-Iap. Available from: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori_web.pdf
2. I numeri del cancro in Italia 2019. AIOM-AIRTUM-Fondazione AIOM. Available from: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf

2. Fattori di rischio e prevenzione

3. Buja A, Pierbon M, Lago L, et al. Breast Cancer Primary Prevention and Diet: An Umbrella Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jul 1;17(13):4731. doi: 10.3390/ijerph17134731. PMID: 32630215; PMCID: PMC7369836.
4. Berrino F, Micheli A. Ormoni, fattori costituzionali, dieta e carcinoma mammario. *Attualità in Senologia* 2005; 44:12-21.
5. Beral V, Million Women Study Collaborators, Bull D, et al. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007;369:1703-10.
6. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
7. Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in Unites States. *N Engl J Med*. 2007;356:1670-4.
8. Petracci E, Decarli A, Schairer C, et al. Risk factor modification and projections of absolute breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1037-48.
9. Chen S, Parmigiani G. Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007; 25:1329-33.
10. Melchor L, Benitez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet*. 2013; 132:845-63.
11. Cybulski C, Wokołorczyk D, Jakubowska A, et al. Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:3747-52.
12. Tung N, Silver DP. Chek2 DNA damage response pathway and inherited breast cancer risk. *J Clin Oncol*. 2011; 29:3813-5.
13. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014;371:497-506.
14. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol*. 2017;27(7):2737-43.
15. Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, et al. Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. *Insights Imaging*. 2017;8(1):11-8.
16. Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med*. 2020;172(1):46-56.
17. European guidelines on breast cancer screening and diagnosis. Available from: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines>
18. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(17):1784-92
19. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen*. 2012;19(1):S42-56.
20. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Breast-cancer screening viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2353-8.
21. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, et al. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients. *BMJ*. 2015;351:h4901.
22. Paci E1; EUROSCREEN Working Group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen*. 2012;19(1):S5-13.
23. Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, et al. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;155:481-92. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2014 160:658.

24. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA* 2015;314(15):1599–1614.
25. Vedantham S, Karellas A, Vijayaraghavan GR, et al. Digital breast tomosynthesis: state of the art. *Radiology*. 2015;277:663–84.
26. Houssami N, Skaane P. Overview of the evidence on digital breast tomosynthesis in breast cancer detection. *Breast* 2013;22:101–8.
27. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology* 2013;267:47–56.
28. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al. Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in a population-based screening programme using independent double reading with arbitration. *Eur Radiol*. 2013;23:2061–71.
29. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breastcancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol*. 2013;14:583–9.
30. Lang K, Andersson I, Rosso A, et al. Performance of one-view breast tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality: results from the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, a population-based study. *Eur Radiol*. 2015;26:184–90.
31. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA* 2014;311:2499–2507.
32. Cornford EJ, Turnbull AE, James JJ, et al. Accuracy of GE digital breast tomosynthesis vs supplementary mammographic views for diagnosis of screen-detected soft-tissue breast lesions. *Br J Radiol* 2016;89(1058):20150735.
33. Whelehan P, Heywang-Köbrunner SH, Vinnicombe SJ, et al. Clinical performance of Siemens digital breast tomosynthesis versus standard supplementary mammography for the assessment of screen-detected soft-tissue abnormalities: a multireader study. *Clin Radiol* 2017;72:95.
34. Mall S, Noakes J, Kossoff M, Lee W, et al. Can digital breast tomosynthesis perform better than standard digital mammography work-up in breast cancer assessment clinic? *Eur Radiol*. 2018;28(12):5182-94.
35. Bernardi D, Belli P, Benelli E, et al. Digital breast tomosynthesis (DBT): recommendations from the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by the Italian Society of Medical Radiology (SIRM) and the Italian Group for Mammography Screening (GISMa). *Radiol Med*. 2017;122(10):723-30.
36. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guide- lines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:75-89.
37. Phi XA, Saadatmand S, De Bock GH, et al. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer*. 2016;114(6):631-7.
38. Colin C, Foray N, Di Leo G, et al. Radiation induced breast cancer risk in BRCA mutation carriers from low-dose radiological exposures: a systematic review, *Radioprotection* 2017;52:231–40.
39. Sardanelli F, Podo F, Santoro F, et al. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian I study): final results. *Invest Radiol*. 2011;46(2):94-105.
40. Kuhl C, Weigel S, Schrading S, et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1450-7.
41. 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;152:444–55.
42. Mariscotti G, Belli P, Bernardi D, et al. Mammography and MRI for screening women who underwent chest radiation therapy (lymphoma survivors): recommendations for surveillance from the Italian College of Breast Radiologists by SIRM. *Radiol Med*. 2016;121:891-6.
43. Nelson HD, Fu R, McDonagh M, et al. Medication use for the risk reduction of primary breast cancer in women: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2019. Report No.: 19-05249-EF-1.
44. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2013 ;381:1827-34.
45. Goss PE, Ingle JN, Alès-Martinez JE, et al. Exemestane for breast cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2381-91.
46. Decensi A, Dunn BK, Puntoni M, et al. Exemestane for breast cancer prevention: a critical shift? *Cancer Discov*. 2012;2:25-40.
47. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial *Lancet*. 2020 ;395:117-22.
48. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004;23:1111-1130. Erratum in: *Stat Med* 2005;24:156.

49. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1371-88.
50. DeCensi A., Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol* 2019;37(19):1629-37.
51. DeCensi A, Puntoni M, Johansson H, et al., Effect Modifiers of Low-Dose Tamoxifen in a Randomized Trial in Breast Noninvasive Disease *Clin Cancer Res* 2021 Feb 19
52. Visvanathan K, Fabian CJ, Bantug E et al., Use of Endocrine Therapy for Breast Cancer Risk Reduction: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2019 Nov 20;37(33):3152-65.

3. Inquadramento diagnostico

1. Tavassoli FA, Devilee P editors. World Health classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC press, Lyon 2003.
2. Lakhani S, Ellis IO, Schnitt SJ, et al, editors. WHO classification of tumour of the breast, 4th edition. IARC: Lyon 2012.
3. Eltson CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer.I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-10.
4. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(19):10869-74.
5. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(14):8418-23.
6. Van de Vijver MJ, He YD, van 't Veer LJ, et al. A Gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1999-2009.
7. Carey LA. Directed therapy of subtypes of triple-negative breast cancer. *Oncologist* 2010;15:49-56.
8. Prat A, Parker JS, Karginova O. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010;12(5):R68.
9. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157368.
10. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011;121:2750-67.
11. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:736-50.
12. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24:2206-23.
13. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Clin Oncol.* 2010;28:3271-7.
14. Adaniel C, Jhaveri K, Heguy A, et al. Genome-based risk prediction for early stage breast cancer. *Oncologist.* 2014;19(10):1019-27.
15. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol.* 2008; 26:721-8.
16. Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E, et al. Clinical application of the 70 gene-profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol.* 2008;26:729-35.
17. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:2005-14.
18. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):111-21.
19. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(8):717-29.
20. Kevin Kalinsky, William E Barlow, Funda Meric-Bernstam, Julie R Gralow, Kathy S Albain, Daniel Hayes, Nancy Lin, Edith A Perez, Lori J Goldstein, Stephen Chia, Subkhinder Dhesy-Thind, Priya Rastogi, Emilio Alba, Suzette Delaloge, Miguel Martín, Miguel Gil Gil, Claudia Arce-Salinas, Etienne Brain, In Hae Park, Jean-Yves Pierga, Ana Hernandez Lluch, Manuel Ramos Vasquez, Manuel Ruiz Borrego, Kyung Hae Jung, Jean-Marc Ferrero, Anne Schott, Steve Shak, Priyanka Sharma, Danika L Lew, Jieling Miao, Debu Tripathy, Gabriel Hortobagyi, Lajos Pusztai. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder) [abstract]. In: Proceedings of the 2020 San Antonio Breast Cancer Virtual Symposium; 2020 Dec 8-11; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2021;81(4 Suppl):Abstract nr GS3-00.

- 21.
22. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1134.
23. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, Senn HJ, Winer EP, Gnani M; Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021 Oct;32(10):1216-1235. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.023. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34242744.
24. Amin B, Edge SB, Greene F, editors. American Joint Committee on cancer (AJCC). *Cancer Staging manual.* Eighth edition. New York, Springer 2017.
25. Weiss A, Chavez-MacGregor M, Lichtensztajn DY, et al. Validation study of the American Joint Committee on Cancer eighth edition prognostic stage compared with the anatomic stage in breast cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):203-9.
26. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):290-303.
27. Giuliano A, Hawes D, Ballman KV, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA.* 2011;306(4):385-93.
28. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:297-305.
29. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:966-78.
30. Meattini I, Desideri I, Saieva C, et al. Impact of sentinel node tumor burden on outcome of invasive breast cancer patients. *European Journal of Surgical Oncology* 2014;40(10): 1195-202.
31. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:262-72.
32. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2010;28:509-18.
33. Dowsett M, Nielsen TO, Roger AH, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the international Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1656-64.
34. Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 WHO Classification of Tumors of the Breast. *Histopathology* 2020;10.1111/his.14091. doi:10.1111/his.14091
35. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, et al. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 years of follow up. *Cancer* 1997;40:1365-85.
36. Rody A, Holtrich U, Pusztai L, et al. T-cell metagene predicts a favorable prognosis in estrogen receptor-negative and HER2-positive breast cancers. *Breast Cancer Res.* 2009;11:R15.
37. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, et al. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107:309-30.
38. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol.* 2007;18:1632-40.
39. Ejlertsen B, Jensen M-B, Rank F, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:729-35.
40. Banerji U, van Herpen CML, Saura C, Thistlethwaite F, Lord S, Moreno V, Macpherson IR, Boni V, Rolfo C, de Vries EGE, Rottey S, Geenen J, Eskens F, Gil-Martin M, Mommers EC, Koper NP, Aftimos P. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol.* 2019 Aug;20(8):1124-1135. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30328-6. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31257177.
41. Modi S, Park H, Murthy RK, Iwata H, Tamura K, Tsurutani J, Moreno-Aspitia A, Doi T, Sagara Y, Redfern C, Krop IE, Lee C, Fujisaki Y, Sugihara M, Zhang L, Shahidi J, Takahashi S. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study. *J Clin Oncol.* 2020 Jun 10;38(17):1887-1896. doi: 10.1200/JCO.19.02318. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32058843; PMCID: PMC7280051.
42. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, Link T, Blohmer JU, Just M, Wimberger P, Forberger A, Tesch H, Jackisch C, Schmatloch S, Reinisch M, Solomayer EF, Schmitt WD, Hanusch C, Fasching PA, Lübke K, Solbach C, Huober J, Rhiem K, Marmé F, Reimer T, Schmidt M, Sinn BV, Janni W, Stickeler E, Michel L, Stötzer O, Hahnen E, Furlanetto J, Seiler S, Nekljudova V, Untch M, Loibl S. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):1151-1161. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00301-6. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34252375.

43. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer *J Clin Oncol.* 2010;28:2784-95.
44. Pekar G, Hofmeyer S, Tabár L, et al. Multifocal breast cancer documented in large-format histology sections: long-term follow-up results by molecular phenotypes. *Cancer* 2013;119:1132-9.
45. Villegas SL, Nekljudova V, Pfarr N, et al. Therapy response and prognosis of patients with early breast cancer with low positivity for hormone receptors: an analysis of 2765 patients from neoadjuvant clinical trials. *Eur J Cancer.* 2021;148:159-170.
46. Dieci MV, Griguolo G, Bottosso M, Tsvetkova V, Giorgi CA, Vernaci G, Michieletto S, Angelini S, Marchet A, Tasca G, Genovesi E, Cumerlato E, Lo Mele M, Conte P, Guarneri V. Impact of estrogen receptor levels on outcome in non-metastatic triple negative breast cancer patients treated with neoadjuvant/adjuvant chemotherapy. *NPJ Breast Cancer.* 2021 Aug 2;7(1):101. doi: 10.1038/s41523-021-00308-7. PMID: 34341356; PMCID: PMC8329161.
47. Viale G, Regan MM, Maiorano E, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol.* 2007;25:3846-3852.
48. Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M, et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3063-9.
49. Loi S, Sirtaine N, Piette F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):860-7.
50. Dieci MV, Mathieu MC, Guarneri V, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1698-704.
51. Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: A systematic review. *JAMA Oncol.* 2016;2(10):1354-60.
52. Adams S, Gray RJ, Demaria S, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):2959-66.
53. Loi S, Drubay D, Adams S, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):559-69.
54. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol.* 2015;26(2):259-71.
55. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2010 May; 46(8):1296-316.
56. Bansal GJ, Young P. Digital breast tomosynthesis within a symptomatic “one-stop breast clinic” for characterization of subtle findings. *Br J Radiol* 2015; 88(1053).
57. Alabousi M, Zha N, Salameh JP et al., Digital Breast Tomosynthesis for Breast Cancer Detection: A Diagnostic Test Accuracy Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Radiol* 2020;30(4):2058-71.
58. Zhu X.,Huang JM, Zhang K et al., Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Spectral Mammography for Screening Breast Cancer: Systematic Review and Meta-analysis *Clin Breast Cance* 2018 Oct;18(5):e985-e995
59. Iotti V., Ravaioli S.,Vacondio R., et al., Contrast-enhanced spectral mammography in neoadjuvant chemotherapy monitoring: a comparison with breast magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res* 2017 Sep 11;19(1):106.
60. Ciatto S, Pacini P, Azzini V, et al. Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study. *Cancer* 1988;61(5):1038-40.
61. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;72(1):53-60.
62. Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. *Breast.* 2012;21(2):112-23.
63. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer, further evidence of their limited indications. *Ann Oncol.* 2005; 16:263-6.
64. Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Aukema TS, et al. 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131: 117-26.
65. Carr CE, Conant EF, Rosen MA, et al. The impact of FDG PET in the staging of breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(17S):abstract 530.
66. Khan QJ, O’Dea AP, Dusing R, et al. Integrated FDG-PET/TC for initial staging of breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(18S):abstract 558.
67. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, et al. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast cancer Res Treat.* 2006;98:267-74.

68. Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5 (1S).
69. Rose EL, Eubank WB, Mankoff DA, et al. FDG PET, PET/TC and breast cancer imaging. *Radiographics* 2007; 27(1S):S215-29.
70. Fuster D, Duch J, Paredes P, et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with (18F)fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol* 2008;26:4746-51.
71. Groheux D, Moretti JL, Baillet G, et al. Effect of 18F-FDG PET/TC imaging in patients with clinical stage II e III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71;695-704.
72. Van der Hoeven JJM, Krak NC, Hoekstra OS, et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1253-9.
73. Nikura N, Costelloe CM, Madewell JE, et al FDG-PET/TC compared with conventional imaging in the detection of distant metastases of primary breast cancer. *Oncologist* 2011;16:1111-9.
74. Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet.* 2011;378(9805):1804-1811.
75. Mann RM, Loo CE, Wobbes T, et al. The impact of preoperative breast MRI on the re-excision rate in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 119(2):415-22.
76. Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg.* 2013 Feb; 257(2):249-55.
77. Di Leo G, Trimboli RM, Benedek A, et al. Magnetic resonance imaging for selecting patients for partial breast irradiation: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015;277(3):716-26.
78. Turnbull L, Brown S, Harvey I, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:563-71.
79. Peters NH, van Esser S, van den Bosch MA, et al. Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MONET - randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2011;47:879-86.
80. Sakakibara M, Nagashima T, Sangai T, et al. Breast-conserving surgery using projection and reproduction techniques of surgical-position breast MRI in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *J Am Coll Surg.* 2008;207:62-8.
81. Gonzalez V, Sandelin K, Karlsson A, et al. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer: a prospective, randomized, multicenter study. *World J Surg.* 2014;38:1685-93.
82. Parker A, Schroen AT, Brenin DR. MRI utilization in newly diagnosed breast cancer: a survey of practicing surgeons. *Ann Surg Oncol.* 2013 Aug;20(8):2600-6.
83. Lee J, Tanaka E, Eby PR, et al. Preoperative Breast MRI: Surgeons' patient selection patterns and potential bias in outcomes analyses. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(4):923-32.
84. Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, et al. Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy, and comparison with alternative tests: individual patient data meta-analysis. *BMC Cancer.* 2015;15:662.
85. Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, et al. Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy, and comparison with alternative tests: individual patient data meta-analysis. *BMC Cancer.* 2015;15:662.
86. Gu YL, Pan SM, Ren J, et al. Role of magnetic resonance imaging in detection of pathologic complete remission in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(4):245-55.

4. Trattamento del carcinoma in situ e microinvasivo

1. Mannu GS, Wang Z, Broggio J, et al. Invasive breast cancer and breast cancer mortality after ductal carcinoma in situ in women attending for breast screening in England, 1988-2014: population based observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1570.
2. Ward W, Demora L, Handorf E, et al. Preoperative delays in the treatment of DCIS and the associated incidence of invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 386-96.
3. Ernster VL, Barclay J. Increases in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast in relation to mammography: a dilemma. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997;22:151-6.
4. Bobo JK, Lee NC, Thames SF. Findings from 752,081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:971-6.
5. Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Annals of Internal Medicine* 1997;127:1013-22.
6. Subhedar P, Olcese C, Patil S, et al. Decreasing recurrence rates for ductal carcinoma in situ: Analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery over 30 years. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(10):3273-81.
7. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1233-41.

8. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 years follow up of EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:412-9.
9. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomised study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1227-32.
10. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1996;14:1558-64.
11. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer.* 2003;98:697-702.
12. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992;(11):19-25
13. Erbas B, Provenzano E, Armes J, et al. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a Review. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 97:125-44.
14. Katz SJ, Lantz PM, Janz NK, et al. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *Cancer.* 2005;103:1137-46.
15. Dunne C, Burke JP, Morrow M, et al. Effects of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol.* 2009;27:1615-20.
16. Visser LL, Groen EJ, van Leeuwen FE, et al: Predictors of an invasive breast cancer recurrence after DCIS: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28: 835-845
17. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, et al. The association of surgical margins and local recurrence in women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016 ;23(12):3811-21.
18. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(5):287-95.
19. Kuerer H, Smith B, Chavez-MacGregor M, et al. DCIS margins and breast conservation: Md Anderson Cancer Center multidisciplinary practice guidelines and outcomes. *J of Cancer* 2017;8:2653-62.
20. Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, et al. relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years. *Ann Surg.* 2015;262:623-3.
21. Morrow M. De-escalating and escalating surgery in the management of early breast cancer. *Breast.* 2017;34(Suppl 1):S1-4.
22. Lamb, L, Mercaldo S, Tawakalitu O.O. et al *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 1390-1397 – Mamtani A, Romanoff A, Baser R, et al: Adoption of SS=ASTRO Margin guidelines for ductal carcinoma in situ: What is the impact on use of additional surgery= *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 295-302
23. Meattini I, Pasinetti N, Meduri B, et al. A national multicenter study on 1072 DCIS patients treated with breast-conserving surgery and whole breast radiotherapy (COBCG-01 study). *Radiother Oncol.* 2019;131:208-14.
24. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(41):162-77.
25. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:478-88.
26. Donker M, Litière S, Werutsky G, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma In Situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial . *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4054-9.
27. Riou O, Lemanski C, Guillaumon V, et al. Role of the radiotherapy boost on local control in ductal carcinoma in situ. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:748196.
28. Moran MS, Zhao Y, Ma S, et al. Association of radiotherapy boost for ductal carcinoma in situ with local control after whole-breast radiotherapy. *JAMA Oncol.* 2017;3(8):1060-8.
29. Vapiwala N, Hwang WT, Kushner CJ, et al. No impact of breast magnetic resonance imaging on 15-year outcomes in patients with ductal carcinoma in situ or early-stage invasive breast cancer managed with breast conservation therapy. *Cancer.* 2017;123:1324-32.
30. Scoggins ME, Fox PS, Kuerer HM, et al. Correlation between sonographic findings and clinicopathologic and biologic features of pure ductal carcinoma in situ in 691 patients. *AJR American journal of roentgenology.* 2015; 204: 878-88.
31. Rauch G, Hobbs B, Kuerer H, et al. microcalcifications in 1657 patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast: correlation with clinical, histopathologic, biologic features, and local recurrence. *Ann Surg Oncol* (2016); 23:482-9.

32. Hwang ES, Hyslop T, Lynch T, et al. The COMET (Comparison of Operative versus Monitoring and Endocrine Therapy) trial: a phase III randomised controlled clinical trial for low-risk ductal carcinoma in situ (DCIS). *BMJ Open*. 2019;9(3):e026797. Published 2019 Mar 12. doi:10.1136/bmjopen-2018-026797
33. Francis A, Thomas J, Fallowfield L, et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS; the LORIS trial. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2296-303.
34. Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, et al. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ - The LORD study. *Eur J Cancer*. 2015;51(12):1497-510.
35. Grimm LJ, Ryser MD, Partridge AH, et al. Surgical Upstaging Rates for Vacuum Assisted Biopsy Proven DCIS: Implications for Active Surveillance Trials. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(12):3534-40.
36. Pilewskie M, Stempel M, Rosenfeld H et al. Do LORIS trial eligibility criteria identify a ductal carcinoma in situ patient population at low risk of upgrade to invasive carcinoma? *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3487-93.
37. Onega T, Weaver DL, Frederick PD, et al. The diagnostic challenge of low-grade ductal carcinoma in situ. *Eur J Cancer*. 2017;80:39-47.
38. Monica Morrow MD. Will surgery be a part of breast cancer treatment in the future?. *Breast*. 2019;48 Suppl 1:S110-S114. doi:10.1016/S0960-9776(19)31136-1.
39. Muhsen S, Barrio AV, Miller M, et al. Outcomes for women with minimal-volume ductal carcinoma in situ completely excised at core biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(13):3888-95.
40. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:170-8.
41. Silverstein MJ. The university of southern california/van nuys prognostic index. In: Silverstein MJ (ed) *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, (2002) USA, pp 459–473.
42. McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):709-15.
43. Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol*. 2006;24:1031-6.
44. Hughes LL, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5319-24.
45. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, et al. Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-year results from the ECOG-ACRIN E5194 study. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3938-44.
46. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C, Cherbavaz DB, Shak S, Page DL, Sledge GW Jr, Davidson NE, Ingle JN, Perez EA, Wood WC, Sparano JA, Badve S. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst*. 2013 May 15;105(10):701-10. doi: 10.1093/jnci/djt067. Epub 2013 May 2. PMID: 23641039; PMCID: PMC3653823.
47. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, et al. A large prospectively designed study of the DCIS score: Recurrence risk after local excision for ductal carcinoma in situ patients with and without irradiation. *Cancer Res*. 2015;75S:SABCS #S5.
48. Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Sutradhar R, Baehner FL, Miller DP, Fong C, Gu S, Tuck A, Sengupta S, Elavathil L, Jani PA, Bonin M, Chang MC, Slodkowska E, Anderson JM, Cherbavaz DB, Shak S, Paszat L. Multigene Expression Assay and Benefit of Radiotherapy After Breast Conservation in Ductal Carcinoma in Situ. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Apr 1;109(4):djw256. doi: 10.1093/jnci/djw256. PMID: 30053207; PMCID: PMC6233855.
49. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993–2000.
50. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol*. 2001;28:400–18.
51. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP Protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012;30:1268-73.
52. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(1):21-29. doi:10.1016/S1470-2045(10)70266-7
53. Petrelli F, Barni S. Tamoxifen added to radiotherapy and surgery for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: a meta-analysis of 2 randomized trials. *Radiother Oncol*. 2011;100:195-9.
54. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol*. 2019;37(19):1629-37.
55. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2016;387(10021):849-56.

56. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011;364:2381-91.
57. Nakhilil F, Gilmore L, Gelman R, et al. Incidence of adjacent synchronous invasive carcinoma and/or ductal carcinoma in-situ in patients with lobular neoplasia on core biopsy results from a prospective multi-institutional registry (TBCRC 020). *Ann Surg Oncol*. 2016;23(3):722-8.
58. De Mascarel I, MacGrogan G, Mathoulin-Pèlissier S, et al. Breast ductal carcinoma in situ with microinvasion: a definition supported by a long-term study of 1248 serially sectioned ductal carcinomas. *Cancer* 2002;94:2134-42.
59. Monhollen L, Morrisen C, Ademuyiwa FO, et al. Pleomorphic lobular carcinoma: a distinctive clinical and molecular breast cancer type. *Histopathology* 2012;61:365-77.
60. Murray L, Reintgen M, Akman K, et al. Pleomorphic lobular carcinoma in situ: treatment options for a new pathologic entity. *Clin Breast Cancer* 2012;12:76-9.
61. Wazir U, Wazir A, Wells C, et al. Pleomorphic lobular carcinoma in situ: Current evidence and a systemic review. *Oncol Lett*. 2016;12(6):4863-8.
62. Adamovich TL, Simmons RM. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg*. 2003;186:112-6.
63. Amin B, Edge SB, Greene F, editors. American Joint Committee on cancer (AJCC). *Cancer Staging manual*. Eighth edition. New York, Springer 2017.
64. Solin LJ, Fowble BL, Yeh IT, et al. Microinvasive ductal carcinoma of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23:961-8.
65. Padmore RF, Fowble B, Hoffman J, et al. Microinvasive breast carcinoma: clinicopathologic analysis of a single institution experience. *Cancer* 2000;88:1403-9.
66. Wong SL, Chao C, Edwards MJ, et al. Frequency of sentinel lymph node metastases in patients with favorable breast cancer histologic subtypes. *Am J Surg* 2002;184:492-8.
67. Gojon H, Fawunmi D, Valachis A. Sentinel lymph node biopsy in patients with microinvasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(1):5-11
68. Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, et al. Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol*. 2000; 7:636-42.
69. Zavagno G, Belardinelli V, Marconato R, et al. Sentinel lymph node metastases from mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Breast* 2007;16:146-51.
70. Vieira CC, Mercado CL, Cangiarella JF, et al. Microinvasive ductal carcinoma in situ: clinical presentation, imaging features, pathologic findings, and outcome. *Eur J Radiol*. 2010;73(1):102-7.
71. Gooch J, Schnabel F, Chunn J, et al. A Nomogram to Predict Factors Associated with Lymph Node Metastasis in Ductal Carcinoma In Situ with Microinvasion. *Ann Surg Oncol* (2019) 26:4302-4309
72. Flanagan MR, Stempel M, Brogi E, et al. Is sentinel lymph node biopsy required for a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(9):2738-2746.,
73. Magnoni F, Massari G, Santomauro G, Bagnardi V, Pagan E, Peruzzotti G, Galimberti V, Veronesi P, Sacchini VS. Sentinel lymph node biopsy in microinvasive ductal carcinoma in situ. *Br J Surg*. 2019 Mar;106(4):375-383. doi: 10.1002/bjs.11079. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30791092; PMCID: PMC6393177.
74. Costarelli L, Cianchetti E, Corsi F, et al. Microinvasive breast carcinoma: An analysis from ten Senonetwork Italia breast centres. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(2):147-52.
75. Magnoni F, Massari G, Santomauro G, Bagnardi V, Pagan E, Peruzzotti G, Galimberti V, Veronesi P, Sacchini VS. Sentinel lymph node biopsy in microinvasive ductal carcinoma in situ. *Br J Surg*. 2019 Mar;106(4):375-383. doi: 10.1002/bjs.11079. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30791092; PMCID: PMC6393177.
76. Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, et al. Atypical hyperplasia of the breast--risk assessment and management options. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):78-89.
77. Amin B, Edge SB, Greene F, editors. American Joint Committee on cancer (AJCC). *Cancer Staging manual*. Eighth edition. New York, Springer 2017.
78. Fisher ER, Land SR, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* 2004;100:238-44.
79. Fisher B, Costantino JB, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1652-62.
80. Wong SM, King T, Boileau JF, et al. Population-based analysis of breast cancer incidence and survival outcomes in women diagnosed with lobular carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol*. 2017 ;24(9):2509-17.
81. Mooney KL, Bassett LW, Apple SK. Upgrade rates of high-risk breast lesions diagnosed on core needle biopsy: a single-institution experience and literature review. *Mod Pathol* 2016;29:1471-84.
82. Mooney KL, Bassett LW, Apple SK. Upgrade rates of high-risk breast lesions diagnosed on core needle biopsy: a single-institution experience and literature review. *Mod Pathol* 2016;29:1471-84.
83. Schmidt H, Arditi B, Wooster M, et al. Observation versus excision of lobular neoplasia on core needle biopsy of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168

84. Shehata M, Rahbar H, Flanagan M, et al: Risk for Upgrade to Malignancy After Breast Core Needle Biopsy Diagnosis of Lobular Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis *J Am Coll Radiol* 2020; 17: 1207-1219
85. Nakhilis F, Harrison B, Giess C, et al: Evaluating the Rate of Upgrade to Invasive Breast Cancer and/ or Ductal Carcinoma In Situ Following a Core Biopsy Diagnosis of Non-classic Lobular Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol* 2019;;26:55-61
86. The American Society of Breast Surgeons Consensus Statements. Available at: https://www.breastsurgeons.org/new_layout/about/statements/index.php#consensus_statements.
87. Taylor LJ, Steiman J, Schumacher JR, et al. Surgical management of lobular carcinoma in situ: analysis of the national cancer database. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(8):2229-34.
88. Desai A, Jimenez F, Hoskin T, et al. Treatment outcomes for pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2018;25(10):3064-8.
89. Nakhilis F, Harrison BT, Giess CS, et al. Evaluating the rate of upgrade to invasive breast cancer and/or ductal carcinoma in situ following a core biopsy diagnosis of non-classic lobular carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(1):55-61.
90. Lien HC, Chen YL, Juang YL, et al. Frequent alterations of HER2 through mutation, amplification, or overexpression in pleomorphic lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150(2):447-55.

5. Trattamento del carcinoma infiltrante operabile

5.1 Trattamenti loco-regionali

1. Hanna T, Kink W, Thibodeau S, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 371:m4087).
2. Ward W, DeMora L, Handorf E, et al: Preoperative Delays in the Treatment of DCIS and the Associated Incidence of Invasive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 386-396
3. Decreto Ministeriale 70/2015 e Documento Conferenza Stato regioni sulla Revisione delle Linee Guida organizzative e delle Raccomandazioni per la Rete Oncologica . Available from: <http://www.statoregioni.it/it/conferenza-stato-regioni/sedute-2019/seduta-del-17042019/atti/repertorio-atto-n-59csr/> & <https://www.camera.it/temiap/2016/09/23/OCD177-2353.pdf>
4. Biganzoli L, Marotti L, Hart C, et al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. *EJC*. 2017; 86:59-81.
5. van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM, et al.: Reoperation after breast-conserving surgery for cancer in Australia: statewide cohort study of linked hospital data. *BMJ Open*. 2018;8(4):e 020858.
6. Coromilas EJ, Wright JD, Huang Y, et al. The influence of hospital and surgeon factors on the prevalence of axillary lymph node evaluation in ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol*. 2015;1:323-32.
7. McDermott AM, Wall DM, Waters PS. Surgeon and breast unit volume-outcome relationships in breast cancersurgery and treatment. *Ann Surg*. 2013;258(5):808-13.
8. Riba LA, Gruner RA, Fleishman A, et al. Surgical risk factors for the delayed initiation of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(7):1904-11.
9. Gooiker GA, van Gijn W, Post PN, et al. A systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in the surgical treatment of breast cancer. Are breast cancer patients better off with a high volume provider? *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(Suppl 1):S27-35.
10. Amato, Fusco D, Acampora A, et al. Volume and health outcomes: evidence from systematic reviews and from evaluation of Italian hospital data. *Epidemiol Prev*. 2017;41(5-6 (Suppl 2)):1-128.
11. Morche J, Mathes T, Pieper D. Relationship between surgeon volume and outcomes: a systematic review of systematic reviews. *Systematic Reviews* 2016;5:2014.
12. Greenup RA, Obeng-Gyasi S, Thomas S, et al. The effect of hospital volume on breast cancer mortality. *Ann Surg*. 2018;267:375-81.
13. Siesling S, Tjan-Heijnen V, de Roos M, et al. Impact of hospital volume on breast cancer outcome. A population-based study in the Neatherlands. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;147:177-88.
14. Vrijens F, Stourdeur S, Bairens K, et al. Effect of hospital volume on processes of care and 5-year survival after breast cancer: a population-based study of 25000 woman. *Breast* 2012;21:261-6.
15. Peltoniemi P, Peltola M, Hakulinen T, et al. The effect of hospital volume on the outcome of breast cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1684-90.

16. Gilliugan MA, Neuner J, Zhang X, et al: Relationship between number of breast cancer operations performed and 5-year survival after treatment for early-stage breast cancer. *Am J Public Health.* 2007;97(3):539-44.
17. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1233-41.
18. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 years follow up of EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:412-9.
19. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomised study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1227-32.
20. Van Maaren M, de Munck L, de Bock GH, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study *Lancet Oncol.* 2016;17:1158-70.
21. De Lorenzi F, Loschi P, Bagnardi V, et al. Oncoplastic breast-conserving surgery for tumors larger than 2 centimeters: is it oncologically safe? a matched-cohort analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:1852-9.
22. Winters ZE, Horsnell J, Elvers KT, et al. Systematic review of the impact of breast-conserving surgery on cancer outcomes of multiple ipsilateral breast cancers. *BJS Open.* 2018;2(4):162-174.
23. Rosenkranz KM, Ballman K, McCall L, et al. The Feasibility of Breast-Conserving Surgery for Multiple Ipsilateral Breast Cancer: An Initial Report from ACOSOG Z11102 (Alliance) Trial. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(10):2858-2866.
24. Survival After Breast Conservation vs Mastectomy Adjusted for Comorbidity and Socioeconomic Status A Swedish National 6-Year Follow-up of 48 986 Women. *JAMA Surgery* Published online May 5, 2021. doi:10.1001/jamasurg.2021.1438)
25. Giaj-Levra N, Sciascia S, Fiorentino A, et al. Radiotherapy in patients with connective tissue diseases. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):e109-17.
26. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9804):1707-16.
27. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(3):704-16.
28. Nandikolla AG, Venugopal S, Anampa J. Breast cancer in patients with Li-Fraumeni syndrome - a case-series study and review of literature. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2017 Mar 23;9:207-215. doi: 10.2147/BCTT.S134241. PMID: 28356770; PMCID: PMC5367777.
29. McGuire A, Lowery A, Kell M, et al. Locoregional recurrence following breast cancer surgery in the trastuzumab era: a systematic review by subtype. *Ann Surg Oncol.* 2017;24: 3124-32.
30. Lowery A, Kell M, Glynn R, et al. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 133: 831-41.
31. Chen Q, Wan X, Lyn P, et al. The different outcomes between breast-conserving surgery and mastectomy in triple-negative breast cancer: a population-based study from the SEER 18 database. *Oncotarget* 2017;8: 4773-80.
32. Zumsteg Z, Morrow M, Arnold B, et al. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:3469-76.
33. Biganzoli L, Marotti L, Hart CD, et al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2017;86:59-81.
- 34.
35. Gschwantler-Kaulich D, Leser C, Salama M, et al. Direct-to-implant breast reconstruction: Higher complication rate vs cosmetic benefits. *Breast J.* 2018;24(6):957-64.
36. Lee KT, Mun GH. Updated Evidence of Acellular Dermal Matrix Use for Implant-Based Breast Reconstruction: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(2):600-610.
37. Chan BK, Wiseberg-Firtell JA, Jois RH, et al Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009206.pub2>
38. Garzotto F, Comoretto R, Michieletto S, et al: Pre-operative non-palpable breast lesion localization, innovative techniques and clinical outcomes in surgical practice: a systematic review and meta-analysis. *The Breast* 2021; 58: 93-105
39. Basta MN, Gerety PA, Serletti JM, Kovach SJ, Fischer JP. A Systematic Review and Head-to-Head Meta-Analysis of Outcomes following Direct-to-Implant versus Conventional Two-Stage Implant Reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(6):1135-1144.
40. Negenborn VL, Young-Afat DA, Dikmans REG, et al. Quality of life and patient satisfaction after one-stage implant-based breast reconstruction with an acellular dermal matrix versus two-stage breast reconstruction (BRIOS): primary outcome of a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):1205-14.
41. De Vita R, Buccheri EM, Villanucci A, et al. Breast reconstruction actualized in nipple-sparing mastectomy and direct-to-implant, prepectoral polyurethane positioning: early experience and preliminary results. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(2):e358-63.

42. Fernandez-Delgado J, Lopez-Pedraza MJ, Blasco JA, et al. Satisfaction with and psychological impact of immediate and deferred breast reconstruction. *Annals of Oncology* 2008;19:1430-4.
43. Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH, et al. The use of skin sparing mastectomy in the treatment of breast cancer: the Emory Experience. *Surg Oncol.* 2003;12:265-9.
44. Downes KJ, Glatt SB, Kanchwala SK, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction is an acceptable treatment option in patients with high risk breast carcinoma. *Cancer* 2005;103:906-13.
45. Foster RD, Esserman LJ, Anthony JP, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: a prospective cohort study for the treatment of advanced stages of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:462-6.
46. Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix RJ, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002;235:814-9.
47. Mota BS, Riera R, Ricci MD, et al. Nipple and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 201629;11:CD008932.
48. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, et al. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg.* 2010;251:632-9.
49. Orzalesi L, Casella D, Santi C, et al. Nipple sparing mastectomy: Surgical and oncological outcomes from a national multicentric registry with 913 patients (1006 cases) over a six year period. *Breast* 2016;25:75-81.
50. Headon HL, Kasem A, Mokbel K, et al. The oncological safety of nipple-sparing mastectomy: a systematic review of the literature with a pooled analysis of 12,358 procedures. *Arch Plast Surg.* 2016;43(4):328-38.
51. Galinberti V, Morigi C, Bagnardi V, et al. Oncological outcomes of nipple-sparing mastectomy: a single-center experience of 1989 patients. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25:3849-57.
52. Peled AW, Wang F, Foster RD, et al. Expanding the indications for total skin-sparing mastectomy: is it safe for patients with locally advanced disease? *Ann Surg Oncol.* 2016;23(1):87-91.
53. Basta MN, Gerety PA, Serletti JM, Kovach SJ, Fischer JP. A Systematic Review and Head-to-Head Meta-Analysis of Outcomes following Direct-to-Implant versus Conventional Two-Stage Implant Reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(6):1135-1144. doi:10.1097/PRS.0000000000001749
54. Remick J, Amin NP. Postmastectomy Breast Cancer Radiation Therapy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 26, 2020.
55. Christante D, Pommier SJ, Diggs BS, et al. Using complications associated with postmastectomy radiation and immediate breast reconstruction to improve surgical decision making. *Arch Surg.* 2010;145(9):873-878.
56. Varghese J, Gohari S, Rizki H, et al. A systematic review and meta-analysis on the effect of neoadjuvant chemotherapy on complications following immediate breast reconstruction. *The Breast* 2021; 55: 55-62.
57. Nava MB, Pennati AE, Lozza L, Spano A, Zambetti M, Catanuto G. Outcome of different timings of radiotherapy in implant-based breast reconstructions. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(2):353-359.
58. Macedo FI, Flynn J, Jacobs MJ et al. Optimal surgical management for occult breast carcinoma: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(6):1838-44.
59. Barton SR, Smith IE, Kirby AM, et al. The role of ipsilateral breast radiotherapy in management of occult primary breast cancer presenting as axillary lymphadenopathy. *Eur J Cancer* 2011;47: 2099-106.
60. Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Immunohistochemically defined subtypes and outcome in occult breast carcinoma with axillary presentation. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129:867-75.
61. Reti A, Siri G, De Carli M, et al. Immediate Breast Reconstruction after mastectomy with polyurethane implants versus textured implants: A retrospective study with focus on capsular contracture. *The Breast* 2020; 54: 127-132. Questo effetto sembra essere amplificato in caso di radioterapia post-mastectomia.
62. Byoung Hyuck K, Kwon J, Kyubo K. Evaluation of the benefit of radiotherapy in patients with occult breast cancer: a population-based analysis of the SEER database. *Cancer Res Treat.* 2018;50(2):551-61.
63. Baumrucker C, Spring S, Cohen B, et al: The effect of hospital volume on outcomes of patients with occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 2128-2135
64. Oluwadamilola OM, Jeffe DB, , PhD, Margenthaler J. Occult primary breast cancer at a comprehensive cancer center. *J Surg Res.* 2013; 185(2):684-9.
65. Barton SR, Smith IE., Kirby AM, et al. The role of ipsilateral breast radiotherapy in management of occult primary breast cancer presenting as axillary lymphadenopathy. *European Journal of Cancer* 2011;47:2099-106.
66. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, et al. Sentinel lymph node biopsy compared to complete axillary dissection for staging early breast cancer: results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2009;20:1001-7.
67. Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2014;32:1365-83.
68. Harris JR, Morrow M. Local management of invasive breast cancer. In "Disease of the Breast". Harris S, Lippman ME, Hellman S (eds); Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia; 1996; 487-547.
69. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:546-53.
70. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Ten year results of a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2010;251:595-600.

71. Noguchi M, Inokuchi M, Noguchi M, Morioka E, Kurita T. Axillary reverse mapping in patients undergoing axillary dissection -a short review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2020 Dec;46(12):2218-2220.
72. Wijaya WA, Peng J, He Y, Chen J, Cen Y. Clinical application of axillary reverse mapping in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2020 Oct;53:189-200.
73. Gennaro M, Listorti C, Mariani L, Maccauro M, Bianchi G, Capri G, Maugeri I, Lozza L, De Santis MC, Folli S. Oncological safety of selective axillary dissection after axillary reverse mapping in node-positive breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2020 Nov 1:S0748-7983(20)30868-4. Online ahead of print.
74. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:599-609.
75. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:927-33.
76. Gill G, SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre. Sentinel- lymph-node-based management or routine axillary clearance? One- year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:266-75.
77. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, et al. A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinel- la/GIVOM trial. *Ann Surg.* 2008;247:207-13.
78. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7703-20.
79. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 (Suppl5):V8-30.
80. Lyman G, Somerfield M, Bosserman L, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2017;35:561-4.
81. Ahmed M, Baker R, Rubio IT. Meta-analysis of aberrant lymphatic drainage in recurrent breast cancer. *Br J Surg.* 2016;103:1579-88.
82. Kuijjer A, King TA. Age, molecular subtypes and local therapy decision-making. *Breast* 2017;34(Suppl 1):S70-7.
83. Hansen TM, Zellars RC. Treatment minimization in older patients with early-stage breast cancer. *Cancer J.* 2017;23(4):231-7. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs. Observation after axillary UltraSOUND. *Breast* 2012;21:678-81.
84. Reimer T, Hartmann S, Stachs A et al. Local treatment of the axilla in early breast cancer: concepts from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-04 to the Planned Intergroup Sentinel Mamma Trial. *Breast Care* 2014;9(2):87-95.
85. Van Roozendaal LM, Vane MLG, van Dalen T, et al. Clinically node negative breast cancer patients undergoing breast conserving therapy, sentinel lymph node procedure versus follow-up: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-08). *BMC Cancer* 2017;17:459.
86. Ozkurt E, Wong S, Rhei E, et al: Omission of Surgical Axillary Lymph Node Staging in Patients with Tubular Breast Cancer *Ann Surg Oncol* (2021) 28:2589–2598
87. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-75.
88. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg.* 2016;264:413-20.
89. Morrow M, Van Zee KJ, Patil S, et al. Axillary dissection and nodal irradiation can be avoided for most node-positive z0011-eligible breast cancers: a prospective validation study of 793 patients. *Ann Surg.* 2017;266(3):457-62.
90. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1529–42
91. Simons JM, Smidt M. De-escalation of axillary management in early stage breast cancer
92. *Annals of Breast Surgery* 2020; 4:1
93. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol.* 1996;14:1982-92.
94. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist.* 2008;13:620–30.

95. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, et al. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133:831-41.
96. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol.* 2010;28:1677-83.
97. Morrow M, Jagsi R, McLeod MC, et al. Surgeon attitudes toward the omission of axillary dissection in early breast cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1511-6.
98. Garcia-Etienne C, Mansel R, Tomatis M, et al. Trends in axillary lymph node dissection for early-stage breast cancer in Europe: Impact of evidence on practice. *The Breast* 2019;45:89-96.
99. Barrio A, Downs-Canner S, Edelweids M, et al. Microscopic extracapsular extension in sentinel lymph nodes does not mandate axillary dissection in Z0011-Eligible patients. *Ann Surg Oncol* 2020; 27: 1617-1624
100. Mamtani A, Patil S, Van Zee K, et al. Age and receptor status do not indicate the need for axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(11):3481-6.
101. Tinterri C, Canavese G, Bruzzi P, Dozin B. SINODAR ONE, an ongoing randomized clinical trial to assess the role of axillary surgery in breast cancer patients with one or two macrometastatic sentinel nodes. *Breast.* 2016;30:197-200.
102. ISRCTN54765244. A randomized trial of armpit (axilla) treatment for women with early stage breast cancer: POSNOC POSitive Sentinel NODE: adjuvant therapy alone versus adjuvant therapy plus Clearance or axillary radiotherapy. <http://www.isrctn.com/ISRCTN54765244> (first received 25 feb 2014).
103. Huang TW, Su CM, Tam KW. Axillary management in women with early breast cancer and limited sentinel node metastasis: A systematic review and meta-analysis of real-world evidence in the post-ACOSG Z0011 Era. *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 920-929.
104. Weber W, Barry M, Stempel M, et al: A 10-Year Trend Analysis of Sentinel Lymph Node Frozen Section and Completion Axillary Dissection for Breast Cancer: Are These Procedures Becoming Obsolete? *Ann Surg Oncol* (2012) 19:225–232.
105. Attieh M, Jamali F, Berjawi G, et al: Shortcomings of ultrasound-guided fine needle aspiration in the axillary management of women with breast cancer. *World Journal of Surgical Oncology* (2019) 17:208
106. Reimer T, Hartmann S, Stachs A, et al. Local treatment of the axilla in early breast cancer: concepts from the national surgical adjuvant breast and bowel project B-04 to the planned intergroup sentinel mamma trial. *Breast Care* 2014;9(2):87e95.
107. NCT02466737. Comparison of axillary sentinel lymph node biopsy versus no axillary surgery in patients with early-stage invasive breast cancer and breast-conserving surgery: a randomized prospective surgical trial. The intergroup-sentinel-mamma (INSEMA)-trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02466737> (first received 4 Jun 2015).
108. de Boniface J, Frisell J, Andersson Y, et al. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial. *BMC Canc.* 2017;17(1):379.
109. NCT02240472. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection - a randomized study of patients with Macrometastases in the sentinel node. The SENOMAC trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02240472> (first received 11 Sept 2014).
110. van Roozendaal LM, de Wilt JH, van Dalen T, et al. The value of completion axillary treatment in sentinel node positive breast cancer patients undergoing a mastectomy: a Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-07). *BMC Cancer* 2015;15:61.
111. Houvenaeghel G, Cohen M, Raro P, et al. Overview of the pathological results and treatment characteristics in the first 1000 patients randomized in the SERC trial: axillary dissection versus no axillary dissection in patients with involved sentinel node. *BMC Cancer.* 2018;18:1153.
112. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303.
113. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:297-305.
114. Galimberti V, Cole B, Viale G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:1385-93.
115. Solá M, Alberro JA, Fraile M. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(1):120-7.
116. Ozcan LC, Giuliano AE. Is axillary lymph node dissection necessary after a positive sentinel lymph node biopsy? *Adv Surg.* 2017;51(1):165-178.

117. Shirzadi A, Mahmoodzadeh H, Qorbani M. Assessment of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in two subgroups: Initially node negative and node positive converted to node negative - A systemic review and meta-analysis. *J Res Med Sci.* 2019;24:18.
118. Wong SM, Almaná N, Choi J, et al. Prognostic significance of residual axillary nodal micrometastases and isolated tumor cells after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2019;26(11):3502-9.
- 119.
120. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(2):343-52.
121. Sanchez 2021 Sanchez, A.M.; Terribile, D.; Franco, A.; Martullo, A.; Orlandi, A.; Magno, S.; Di Leone, A.; Moschella, F.; Natale, M.; D'Archi, S.; et al. Sentinel Node Biopsy after Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Preliminary Experience with Clinically Node Negative Patients after Systemic Treatment. *J. Pers. Med.* 2021, 11, 172. <https://doi.org/10.3390/jpm11030172>
122. Tee SR, Devane LA, Evoy D, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *BJS* 2018;105:1541-52.
123. Montagna G, Mamtani A, Knezevic A, Brogi E, Barrio AV, Morrow M. Selecting Node-Positive Patients for Axillary Downstaging with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2020 Oct;27(11):4515-4522. doi: 10.1245/s10434-020-08650-z. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32488513; PMCID: PMC7501229. *Piltin Ann Surg Oncol* (2020) 27:4795–4801
124. Piltin MA, Hoskin TL, Day CN, Davis J Jr, Boughhey JC. Oncologic Outcomes of Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020 Nov;27(12):4795-4801. doi: 10.1245/s10434-020-08900-0. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32779055.
125. Kahler-Ribeiro-Fontana S, Pagan E, Magnoni F, Vicini E, Morigi C, Corso G, Intra M, Canegallo F, Ratini S, Leonardi MC, La Rocca E, Bagnardi V, Montagna E, Colleoni M, Viale G, Bottiglieri L, Grana CM, Biasuz JV, Veronesi P, Galimberti V. Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 2021 Apr;47(4):804-812. doi: 10.1016/j.ejso.2020.10.014. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33092968.
126. Wong SM, Basik M, Florianova L, Margolese R, Dumitra S, Muanza T, Carbonneau A, Ferrario C, Boileau JF. Oncologic Safety of Sentinel Lymph Node Biopsy Alone After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021 May;28(5):2621-2629. doi: 10.1245/s10434-020-09211-0. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33095362.
127. Mamtani A, Barrio AV, King TA, et al. How often does neoadjuvant chemotherapy avoid axillary dissection in patients with histologically confirmed nodal metastases? results of a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(11):3467-74
128. Leonardi MC, Arrobio C, Gandini S, Volpe S, Colombo F, Rocca E, Galimberti V, Kahler-Ribeiro-Fontana S, Fodor C, Dicuonzo S, Rojas DP, Zerella MA, Morra A, Montagna E, Colleoni M, Mazzarol G, Travaini LL, Zaffaroni M, Veronesi P, Orecchia R, Jerezek-Fossa BA. Predictors of positive axillary non-sentinel lymph nodes in breast cancer patients with positive sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *Radiother Oncol.* 2021 Aug 27:S0167-8140(21)06707-4. doi: 10.1016/j.radonc.2021.08.013. Epub ahead of print. PMID: 34461184.
129. Wong SM, Almaná N, Choi J, et al. Prognostic Significance of Residual Axillary Nodal Micrometastases and Isolated Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(11):3502-3509. doi:10.1245/s10434-019-07517-2
130. De Luca A, Frusone F, Buzzacchino F et al: First Surgical National Consensus Conference of the Italian Breast Surgeons association (ANISC) on breast cancer management in neoadjuvant setting: Results and summary. *EJSO* 2021 Epub doi.org/10.1016/j.ejso.2021.04.037)
131. Tinterri C, Canavese G, Bruzzi P, Dozin B. NEONOD 2: Rationale and design of a multicenter non-inferiority trial to assess the effect of axillary surgery omission on the outcome of breast cancer patients presenting only micrometastasis in the sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy. *Contemp Clin Trials Commun.* 2019 Nov 23;17:100496. doi: 10.1016/j.conctc.2019.100496. PMID: 31872159; PMCID: PMC6909193.
132. Banys-Paluchowski M, Gasparri ML, de Boniface J, et al. Surgical Management of the Axilla in Clinically Node-Positive Breast Cancer Patients Converting to Clinical Node Negativity through Neoadjuvant Chemotherapy: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the EUBREAST-03 AXSANA Study *Cancers* 2021, 13, 1565.
133. Barron AU, Hoskin T, Day C et al- Association of low nodal positivity rate among patients with ERBB2-positive or triple negative breast cancer and breast pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy *JAMA SURG* 2018
134. Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S, Rauch GM, Smith BD, Valero V, Black DM, Lucci A Jr, Caudle AS, DeSnyder SM, Teshome M, Barcenás CH, Miggins M, Adrada BE, Moseley T, Hwang RF, Hunt KK, Kuerer HM. Identification of Patients With Documented Pathologic Complete Response in the Breast After Neoadjuvant Chemotherapy for Omission of Axillary Surgery. *JAMA Surg.* 2017 Jul 1;152(7):665-670. doi:

- 10.1001/jamasurg.2017.0562. Erratum in: *JAMA Surg.* 2017 Jul 1;152(7):708. PMID: 28423171; PMCID: PMC5547923.
135. Al-Hilli Z, Hoskin TL, Day CN, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on nodal disease and nodal surgery by tumor subtype. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(2):482-93.
136. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, et al. Patient selection for accelerated partial breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence 2009. *Radiother Oncol.* 2010;94:264-73.
137. Smith BD, Arthur DW, Bucholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:987-1000.
138. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390(10099):1048-60.
139. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials. *Lancet* 2011;378:1707-16.
140. Tinetti C, Gatzemeier W, Costa A, et al. Breast-conservative surgery with and without radiotherapy in patients aged 55-75 years with early-stage breast cancer: a prospective, randomized, multicenter trial analysis after 108 months of median follow-up. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:408-15.
141. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Nat Cancer Inst.* 2002;94:1143-50.
142. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:331-41.
143. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1098-107
144. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10237):1613-1626. doi:10.1016/S0140-6736(20)30932-6
145. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):47-56.
146. Smith BD, Bellon JR, Blitza R, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2018;8(3):145-52.
- 147.
148. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, Senn HJ, Winer EP, Gnant M; Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021 Jul 6:S0923-7534(21)02104-9. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.023. Epub ahead of print. PMID: 34242744.
149. Hahn C, Kavanagh B, Bhatnagar A, et al. Choosing wisely: the American Society for Radiation Oncology' top 5 list. *Practical Radiat Oncol.* 2014;4:349-55.
150. Pignol JP, Truong P, Rakovitch E, et al. Ten years results of the Canadian breast intensity modulated radiation therapy (IMRT) randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* 2016;121(3):414-9.
151. Coles CE, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (uk import low trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 2017;390:1048-1060.
152. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, Desideri I, Scotti V, Simontacchi G, Bonomo P, Greto D, Mangoni M, Scoccianti S, Lucidi S, Paoletti L, Fambrini M, Bernini M, Sanchez L, Orzalesi L, Nori J, Bianchi S, Pallotta S, Livi L. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Aug 24;JCO2000650. doi: 10.1200/JCO.20.00650. Epub ahead of print. PMID: 32840419.
153. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO). 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387(10015):229-38.
154. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:1269-77.

155. Vaidya JS, et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (targit-iort) for early breast cancer: Targit-a randomised clinical trial. *Bmj* 2020;370:m2836.
156. Vicini FA, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: A randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet* 2019;394:2155-2164.
157. Whelan TJ, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (rapid): A randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:2165-2172.
158. Correa C, et al. Accelerated partial breast irradiation: Executive summary for the update of an astro evidence-based consensus statement. *Practical radiation oncology* 2017;7:73-79.
159. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):259-68.
160. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:1269-77.
161. Orecchia R, Veronesi U, Maisonneuve P, Galimberti VE, Lazzari R, Veronesi P, Jereczek-Fossa BA, Cattani F, Sangalli C, Luini A, Caldarella P, Venturino M, Sances D, Zurrida S, Viale G, Leonardi MC, Intra M. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):597-608. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00080-2. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33845035.
162. Silverstein MJ, et al. Intraoperative radiation therapy: A critical analysis of the eliot and targit trials. Part 1--eliot. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3787-3792
163. Vaidya JS, Bulsara M, Saunders C, Flyger H, Tobias JS, Corica T, Massarut S, Wenz F, Pigorsch S, Alvarado M, Douek M, Eiermann W, Brew-Graves C, Williams N, Potyka I, Roberts N, Bernstein M, Brown D, Sperk E, Laws S, Sütterlin M, Lundgren S, Holmes D, Vinante L, Bozza F, Pazos M, Le Blanc-Onfroy M, Gruber G, Polkowski W, Dedes KJ, Niewald M, Blohmer J, McCreedy D, Hoefler R, Kelemen P, Petralia G, Falzon M, Baum M, Joseph D. Effect of Delayed Targeted Intraoperative Radiotherapy vs Whole-Breast Radiotherapy on Local Recurrence and Survival: Long-term Results From the TARGIT-A Randomized Clinical Trial in Early Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2020 Jul 1;6(7):e200249. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0249. Epub 2020 Jul 9. Erratum in: doi: 10.1001/jamaoncol.2020.1749. PMID: 32239210; PMCID: PMC7348682.
164. Hepel J Wazer DE. A flawed study should not define a new standard of care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:255-257.
165. Curigliano G, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: The st. Gallen international expert consensus conference on the primary therapy of early breast cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28:1700-1712
166. Bloomfield DJ Core Group facilitated by The Royal College of R. Development of postoperative radiotherapy for breast cancer: Uk consensus statements - a model of patient, clinical and commissioner engagement? *Clinical oncology* 2017;29:639-641
167. Yarnold J, et al. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: Myths and realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1-9
168. Vicini FA, Cecchini RS, White JR et al. Abstract GS4-04: Primary results of NSABP B-39/RTOG 0413 (NRG Oncology): A randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women with stage 0, I, or II breast cancer; 10.1158/1538-7445.SABCS18-GS4-04 Published February 2019
169. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001;19:1539-69.
170. Recht A, Comen EA, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(1):38-51
171. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, Mannu G, Peto R, Whelan T, Wang Y, Wang Z, Darby S. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014 Jun 21;383(9935):2127-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8. Epub 2014 Mar 19. Erratum in: *Lancet.* 2014 Nov 22;384(9957):1848. PMID: 24656685; PMCID: PMC5015598.
172. Whelan TJ, Olivotto I, Ackerman I, et al. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29 (18S):LBA1003.
173. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303-10.

174. Thorsen LB, Offersen BV, Dano H, et al. DBCG-IMN: a population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:314-20.
175. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, Kirkove C, Peignaux-Casasnovas K, Budach V, van der Leij F, Vonk E, Weidner N, Rivera S, van Tienhoven G, Fourquet A, Noel G, Valli M, Guckenberger M, Koiter E, Racadot S, Abdah-Bortnyak R, Van Limbergen EF, Engelen A, De Brouwer P, Struikmans H, Bartelink H; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Dec;21(12):1602-1610. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30472-1. Epub 2020 Nov 2. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):e5. PMID: 33152277.
176. Henson KE, McGale P, Darby SC, Parkin M, Wang Y, Taylor CW. Cardiac mortality after radiotherapy, chemotherapy and endocrine therapy for breast cancer: Cohort study of 2 million women from 57 cancer registries in 22 countries. *Int J Cancer.* 2020 Sep 1;147(5):1437-1449. doi: 10.1002/ijc.32908. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32022260; PMCID: PMC7496256.
177. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:987-98
178. Hershman DL, Wang X, McBride R, et al. Delay on initiation adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2006;65:1353-60.
179. Olivetto IA, Lesperanc ML, Truong PT, et al. Intervals longer than 20 weeks from breast-conserving surgery to radiation therapy are associated with inferior outcome for women with early-stage breast cancer who are not receiving chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003;27:16-23.
180. Hébert-Croteau N, Freeman CR, Latreille J, et al. A population-based study of the impact of delaying radiotherapy after conservative surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;88:187-96.
181. Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D, et al. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a comprehensive review and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;2:102-16.
182. Corradini S, Niemoeller OM, Niyazi M, et al. Timing of radiotherapy following breast-conserving surgery: outcome of 1393 patients at a single institution. *Strahlenther Onkol.* 2014; 352-7.
183. Ismaili N, Elmajjaoui S, Layla L, et al. Anthracycline and concurrent radiotherapy as adjuvant treatment of operable breast cancer: a retrospective color study in a single institution. *BMC Research Notes* 2010;3:247.
184. Arcangeli G, Pinnarò P, Rambone R, Giannarelli D, Benassi M. A phase III randomized study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jan 1;64(1):161-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.040. Epub 2005 Oct 13. PMID: 16226397.
185. Dubey A, Recht A, Come SE, Gelman RS, Silver B, Harris JR, Shulman LN. Concurrent CMF and radiation therapy for early stage breast cancer: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Nov 1;45(4):877-84. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00295-3. PMID: 10571193.
186. Halyard M, Pisansky TM, Dueck AC, et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: Tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol* 2009;27: 2638-44.
187. Zolcsák Z, Loirat D, Fourquet A, Kirova YM. Adjuvant Trastuzumab Emtansine (T-DM1) and Concurrent Radiotherapy for Residual Invasive HER2-positive Breast Cancer: Single-center Preliminary Results. *Am J Clin Oncol.* 2020 Dec 1;43(12):895-901. doi: 10.1097/COC.0000000000000769. PMID: 33027084.
188. Mignot F, Kirova Y, Verrelle P, Teulade-Fichou MP, Megnin-Chanet F. In vitro effects of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) and concurrent irradiation on HER2-positive breast cancer cells. *Cancer Radiother.* 2021 Apr;25(2):126-134. doi: 10.1016/j.canrad.2020.06.028. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33431297
189. Buchholz TA. Introduction: Locally Advanced Breast Cancer, *Semin Radiat Oncol.* 2009;19:193-4.
190. Buchholz A, Lehman C D, Harris JR, et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute Conference. *J Clin Oncol.* 2008;26:791-7.
191. Huang EH, TucKer SL, Strom EA et al. Post-mastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Journal of Clinical Oncology.* 2004;23:4691-4699.
192. McGuire SE, Gonzalez-Angulo A M, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:1004-9.
193. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol.* 1997;15:2483-93.
194. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4165-4174. doi:10.1200/JCO.2003.12.005

195. Taras AR, Thorpe JD, Morris AD, et al. Irradiation effect after mastectomy on breast cancer recurrence in patients presenting with locally advanced disease. *Am J Surg* 2011;201,605-10.
196. But-Hadzic J, Bilban-Jakopin C, Hadzic V. The role of radiation therapy in locally advanced breast cancer. *Breast J.* 2010;16(2):183-8.
197. Ueno NT, Espinosa Fernandez JR, Cristofanilli M, Overmoyer B, Rea D, Berdichevski F, El-Shinawi M, Bellon J, Le-Petross HT, Lucci A, Babiera G, DeSnyder SM, Teshome M, Chang E, Lim B, Krishnamurthy S, Stauder MC, Parmar S, Mohamed MM, Alexander A, Valero V, Woodward WA. International Consensus on the Clinical Management of Inflammatory Breast Cancer from the Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Research Program 10th Anniversary Conference. *J Cancer.* 2018 Apr 6;9(8):1437-1447. doi: 10.7150/jca.23969. PMID: 29721054; PMCID: PMC5929089.
198. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2012;;30:3960-6.
199. Huang EH, Tucker SL, Strom EA et al. Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 2005;62;351-357

5.2 Trattamenti sistemici adiuvanti

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432-44.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378(9793):771-84.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015;388(10001):1341-52.
4. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(4):CD006243.
5. Yerushalmi R, Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma-rare types: review of the literature. *Ann Oncol.* 2009;20:1763-70.
6. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, et al. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. *Oncologist* 2014;19(8):805-13.
7. Seethala RR, Cieply K, Barnes EL, et al. Progressive genetic alterations of adenoid-cystic carcinoma with high-grade transformation. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(1):123-30.
8. Cristofanilli M, Gonzales-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol.* 2005;23:41-8.
9. Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. *Ann Oncol.* 2006;17:1228-33.
10. Vargas AC, Lakhani SR, Simpson PT. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: molecular pathology and clinical impact. *Future Oncol* 2009;5:233-43.
11. Monhollen L, Morrisen C, Ademuyiwa FO, et al. Pleomorphic lobular carcinoma: a distinctive clinical and molecular breast cancer type. *Histopathology* 2012;61:365-77.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Available from: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>
13. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805-16.
14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365:1687 – 717
15. Gray RG, Rea DW, Handley K, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.18_suppl.5
16. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al: Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 32:3948-3958, 2014; Kim H-A, Lee JW, Nam SJ, et al: Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal breast cancer: A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 10.1200/JCO.19.00126 [epub ahead of print on September 16, 2019];

17. Kim H-A, Ahn SH, Nam SJ, et al: The role of the addition of ovarian suppression to tamoxifen in young women with hormone-sensitive breast cancer who remain premenopausal or regain menstruation after chemotherapy (ASTRRA): Study protocol for a randomized controlled trial and progress. *BMC Cancer* 16:319, 2016
18. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al: Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 32:3948-3958, 2014
19. Ribí K, Luo W, Bernhard J, et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1601-1610. doi:10.1200/JCO.2015.64.8675.
20. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(5):436-46.
21. Bernhard J, Luo W, Ribí K, et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):848-58.
22. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):122-37.
23. Kim H-A, Lee JW, Nam SJ, et al: Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal breast cancer: A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 10.1200/JCO.19.00126 [epub ahead of print on September 16, 2019]; Kim H-A, Ahn SH, Nam SJ, et al: The role of the addition of ovarian suppression to tamoxifen in young women with hormone-sensitive breast cancer who remain premenopausal or regain menstruation after chemotherapy (ASTRRA): Study protocol for a randomized controlled trial and progress. *BMC Cancer* 16:319, 2016
24. Noh WC, Lee JW, Nam SJ et al, Role of adding ovarian function suppression to tamoxifen in young women with hormone-sensitive breast cancer who remain premenopausal or resume menstruation after chemotherapy: The ASTRRA study. 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.502 *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15_suppl (May 20, 2018) 502-502.
25. Bui KT, Willson ML, Goel S, Beith J, Goodwin A. Ovarian suppression for adjuvant treatment of hormone receptor-positive early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 3. Art. No.: CD013538. DOI: 10.1002/14651858.CD013538.
26. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:679-91.
27. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:631-41
28. Perrone F, De Laurentiis M, De Placido S, et al: Adjuvant zoledronic acid and letrozole plus ovarian function suppression in premenopausal breast cancer: HOBOE phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer* 118:178-186, 2019
29. Franzoi MA, Agostinetti E, Perachino M, et al. Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. *Lancet Oncol*
30. Regan MM, Francis PA, Pagani O, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol*. 2016;34(19):2221-31
31. Kim H-A, Lee JW, Nam SJ, et al: Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal breast cancer: A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 10.1200/JCO.19.00126 [epub ahead of print on September 16, 2019];
32. Kim H-A, Ahn SH, Nam SJ, et al: The role of the addition of ovarian suppression to tamoxifen in young women with hormone-sensitive breast cancer who remain premenopausal or regain menstruation after chemotherapy (ASTRRA): Study protocol for a randomized controlled trial and progress. *BMC Cancer* 16:319, 2016
33. Bellet M, Gray KP, Francis PA, et al: Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the suppression of ovarian function trial (SOFT): The SOFT-EST substudy. *J Clin Oncol* 34:1584-1593, 2016
34. Aubert RE, Stanek EJ, Yao J, et al. Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.cra508.
35. Sideras K, Ingle JN, Ames MM, et al. Coprescription of Tamoxifen and Medications That Inhibit CYP2D6. *Journal of Clinical Oncology*
36. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al: 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 377:1836-1846, 2017
37. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA:17. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1262-71.
38. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol*. 2013;24:355-61.

39. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifene. *J Clin Oncol.* 2008;26:1948-55.
40. Jin H, Tu D, Zhao N, et al. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol.* 2012;30(7):718-21.
41. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 trial. *Clin Oncol.* 2008;26(12):1965-71.
42. Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(24):1845-53.
43. De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):474-85.
44. Gray R and Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of prolonging adjuvant aromatase inhibitor therapy beyond five years on recurrence and cause-specific mortality: An EBCTCG meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials including 24,912 women. Available from: https://cancerres.aacrjournals.org/content/79/4_Supplement/GS3-03
45. Jones SE, Seynaeve C, Hasenburger A, et al. Results of the first planned analysis of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. *Cancer Res.* 2009;69 (1S):15.
46. Rea D, Hasenburger A, Seynaeve C, et al. Five years of exemestane as initial therapy compared to 5 years of tamoxifen followed by exemestane: the TEAM trial, a prospective, randomized, phase III trial in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. *Cancer Res.* 2009;69 (1S):abstract 11.
47. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;377(9762):321-31.
48. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1502-11.
49. Blok E, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: Results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst.* 2018;110:1.
50. Del Mastro L, Mansutti M, Bisagni G, et al. Benefit from letrozole as extended adjuvant therapy after sequential endocrine therapy: A randomized, phase III study of Gruppo Italiano Mammella (GIM). Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.504,
51. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending Aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med.* 2016;375(3):209-19.
52. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):88-99.
53. Ohtani S, Iijima K, Higaki K, et al. A prospective randomized multi-center open-label phase III trial of extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years -results from 1697 postmenopausal women in the N-SAS BC 05 trial: Arimidex extended adjuvant randomized study (AERAS). 2019. Available from: https://cancerres.aacrjournals.org/content/79/4_Supplement/GS3-04
54. Gnant M, Steger G, Greil R, et al. A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy: Results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG 16 trial. 2018. Available from: https://cancerres.aacrjournals.org/content/78/4_Supplement/GS3-01
55. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, et al: Ten-year results from NRG Oncology NSABP-42: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy with letrozole (L) in postmenopausal women with hormone-receptor (+) breast cancer (BC) who have completed previous adjuvant therapy with aromatase inhibitors (AI). San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 10-14, 2019 (abstr GS4-01).
56. Perrone F, Di Maio M, Del Mastro L, et al. a case where switching the end points for clinical trial interpretation might be the right choice. *JAMA Oncol.* 2017;3(6):735-6.
57. Colleoni M, Luo W, Karlsson P, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):127-38.
58. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. *J Clin Oncol.* 2000;18: 584-90.
59. Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2003.01.073>

60. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, et al. Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(3):322-9.
61. Yu KD, Huang S, Zhang JX, et al. Association between delayed initiation of adjuvant CMF or anthracycline-based chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2013;13:240.
62. Raphael MJ, Biagi JJ, Kong W, et al. The relationship between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;160(1):17-28.
63. Gagliato Dde M, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(8):735-44.
64. Morante Z et al. Delaying adjuvant chemotherapy associated with worse outcomes for patients with triple-negative breast cancer. Available from: <https://ecancer.org/en/news/15193-sabcs-2018-delaying-adjuvant-chemotherapy-associated-with-worse-outcomes-for-patients-with-triple-negative-breast-cancer>
65. Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
66. Engelsman E, Klijn JC, Rubens RD, et al. "Classical" CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Phase III Trial (10808). *Eur J Cancer* 1991;27:8966-70.
67. Azim HA Jr, de Azambuja E, Colozza M, et al. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol.* 2011;22(9):1939-47.
68. Francis P, Crown J, Di Leo A, et al. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:121-33.
69. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:3877-88.
70. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:1663-71.
71. Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Ten year update of E1199: Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer. Available from: https://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/S3-03
72. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:5381-7.
73. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, et al. Anthracyclines in early breast cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2647-55.
74. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, et al. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2015;385:1863-72.
75. Swain SM, Tang G, Geyer CE Jr, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:3197-204.
76. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel, epirubicin and cyclophosphamide for early Breast Cancer: the randomized clinical FinXX Trial. *Jama Oncol.* 2017;3:793-800.
77. Kelly CM, Green MC, Broglio K, et al. Phase III trial evaluating weekly paclitaxel versus docetaxel in combination with capecitabine in operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:930-5.
78. O'Shaughnessy J, Koeppen H, Xiao Y, et al. Patients with slowly proliferative early breast cancer have low five-year recurrence rates in a phase iii adjuvant trial of Capecitabine.. *Clin Cancer Res.* 2015;21(19):4305-11.
79. Martín M, Ruiz Simón A, Ruiz Borrego M, et al. Epirubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel versus epirubicin plus docetaxel followed by capecitabine as adjuvant therapy for node-positive early breast cancer: results from the GEICAM/2003-10 study. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3788-95.
80. Wang X, Wang SS, Huang H, Cai L, Zhao L, Peng RJ, Lin Y, Tang J, Zeng J, Zhang LH, Ke YL, Wang XM, Liu XM, Chen QJ, Zhang AQ, Xu F, Bi XW, Huang JJ, Li JB, Pang DM, Xue C, Shi YX, He ZY, Lin HX, An X, Xia W, Cao Y, Guo Y, Su YH, Hua X, Wang XY, Hong RX, Jiang KK, Song CG, Huang ZZ, Shi W, Zhong YY, Yuan ZY; South China Breast Cancer Group (SCBCG). Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Jan 5;325(1):50-58. doi: 10.1001/jama.2020.23370. PMID: 33300950; PMCID: PMC7729589.

81. Huo X, Li J, Zhao F, Ren D, Ahmad R, Yuan X, Du F, Zhao J. The role of capecitabine-based neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in early-stage triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021 Jan 19;21(1):78. doi: 10.1186/s12885-021-07791-y. PMID: 33468087; PMCID: PMC7816481.
82. Romond E, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-84.
83. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2011;29:3366-73.
84. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:4491-7.
85. Piccart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. First result of HERA trial. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-72.
86. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12:236-44.
87. Goldhirsch A, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1021-8.
88. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:1273-83.
89. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG phase III trial N9831. *J Clin Oncol*. 2009;27:2638-44.
90. Joensuu H, Kellukumpu-Lehtinen P-L, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:809-20.
91. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with and without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:5685-92.
92. Spielmann M, Rochè H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:6129-34.
93. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(17):1293-305.
94. Franchi M, Trama A, Merlo I, Minicozzi P, Tarantini L, Garau D, Kirchmayer U, Di Martino M, Romero M, De Carlo I, Scondotto S, Apolone G, Corrao G; FABIO working group. Cardiovascular Risk After Adjuvant Trastuzumab in Early Breast Cancer: An Italian Population-Based Cohort Study. *Oncologist*. 2020 Aug 8. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0216. Epub ahead of print. PMID: 32770690.
95. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol*. 2009;27:5700-6.
96. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:5693-9.
97. De Nonneville A, Gonçalves A, Zemmour C. Benefit of adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in pT1ab node-negative human epidermal growth factor receptor 2-positive breast carcinomas: results of a national multi-institutional study. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;162(2):307-16.
98. Van Ramshorst MS, van der Heiden-van der Loo M, Dackus GM, et al. The effect of trastuzumab-based chemotherapy in small node-negative HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;158(2):361-71.
99. Gori S, Inno A, Fiorio E, et al. The promher study: an observational italian study on adjuvant therapy for HER2-Positive, pT1a-b pN0 breast cancer. 2015. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0136731>
100. Rodrigues MJ, Wassermann J, Albiges L, et al. Trastuzumab treatment in T1ab, node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast carcinomas. *J Clin Oncol*. 2010;28:e541-2.
101. Olszewski AJ, Migdady Y, Boolbol SK. Effects of adjuvant chemotherapy in HER2-positive or triple-negative pT1ab breast cancers: a multi-institutional retrospective study. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138:215-23.
102. McArthur HL, Mahoney KM, Morris PG, et al. Adjuvant trastuzumab with chemotherapy is effective in women with small, node-negative, HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2011;117:5461-8.
103. Jones S, Collea R, Paul D. PD07-03: Phase II Trial of Adjuvant TC (Docetaxel/Cyclophosphamide) Plus Trastuzumab (HER TC) in HER2-Positive Early Stage Breast Cancer Patients. 10.1158/0008-5472.SABCS11-PD07-03 Published December 2011
104. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:134-41.

105. Tolaney SM, Barry WT, Guo H, et al. Seven-year (yr) follow-up of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer (BC). Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.511
106. Tolaney SM, Trippa L, Barry W, et al. TBCRC 033: A randomized phase II study of adjuvant trastuzumab emtansine vs paclitaxel in combination with trastuzumab for stage I HER2-positive breast cancer (ATEMPT). 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium. Available from: https://cancerres.aacrjournals.org/content/80/4_Supplement/GS1-05
107. Dang C, Guo H, Najita J, et al. Cardiac outcomes of patients receiving adjuvant weekly paclitaxel and trastuzumab for node-negative, ERBB2-positive breast cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(1):29-36.
108. Yu AF, Mukku RB, Verma S, et al. Cardiac safety of non-anthracycline trastuzumab-based therapy for HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(1):241-7.
109. Ates O, Sunar V, Aslan A, et al. The short-term safety of adjuvant paclitaxel plus trastuzumab - A single centre experience. *J BUON.* 2017;22(2):320-4.
110. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 2017;389(10075):1195-205.
111. X Pivot, G Romieu, Debled M. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:741-8.
112. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol.* 2015;26:1333-40.
113. Conte PF, Frassoldati A, Bisagni G, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study. *Ann Oncol.* 2018;29(12):2328-33.
114. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, et al. Effect of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: The SOLD randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):1199-206.
115. Earl HM Hiller L, Vallier AL, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2019;393(10191):2599-612.
116. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:1034-42.
117. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-31.
118. Chan A, Delalogue S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):367-377.

6. Ruolo dei bifosfonati e di denosumab nel trattamento adiuvante del carcinoma mammario

1. Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, et al. Final 5-year results of Z-FAST trial. *Cancer* 2012;118:1192-201.
2. Coleman R, de Boer R, Eddtmann H, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol* 2013; 24:398-405.
3. Llombart A, Frassoldati A, Paija O, et al. Immediate administration of zoledronic acid reduces aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer: 12-month analysis of E-ZO-FAST trial. *Clin Breast Cancer* 2012;12:40-8.
4. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABC SG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:433-43.
5. Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE, et al. Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Oncologist* 2013;18:353-61.
6. Shapiro CL, Halabi S, Hars V, et al. Zoledronic acid preserves bone mineral density in premenopausal women who develop ovarian failure due to adjuvant chemotherapy: final results from CALGB trial 79809. *Eur J Cancer.* 2010;47:683-9.
7. Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD, et al. Zoledronic acid prevents bone loss in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26:4739-45.

8. Hines SL, Mincey BA, Sloan JA, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind trial of risedronate for the prevention of bone loss in premenopausal women undergoing chemotherapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:1947-53.
9. Fuleihan Gel H, Salamoun M, Mourad YA, et al. Pamidronate in the prevention of chemotherapy-induced bone loss in premenopausal women with breast cancer: a randomized controlled trial. *J Endocrinol Metabol.* 2005; 90:3209-14.
10. Powles T, McCloskey E, Paterson A, et al. Oral clodronate and reduction in loss of bone mineral density in women with operable primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90:704-8.
11. Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, et al. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 1997;15:1341-7.
12. Gnant M, Pfeiler G, Steger GG, et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABC SG-18): disease free-survival results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:339-50.
13. Early Breast cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomized trials. *Lancet* 2015;386:1353-61.
14. Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. 2014. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii124-37.
15. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-months analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:45-53.
16. Khan AA, Morrison A, Hanley DA. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.
17. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J.. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-56.
18. Santini D, Lo Cascio V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4(12):711-21.
19. Società Italiana di Patologia e Medicina Orale SPMO. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari SIPMO-SICMF. Available from: <https://www.sipmo.it/raccomandazioni-clinico-terapeutiche-sullosteonecrosi-delle-ossa-mascellari-associata-a-bisfosfonati-e-sua-prevenzione/>
20. Bedogni A, Fedele S, Bedogni G, et al. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52(7):603-8.
21. Ripamonti C, Cislaghi E, Mariani L, et al. Efficacy and safety of medical ozone (O(3)) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncol.* 2011;47(3):185-90.
22. Saia G, Blandamura S, Bettini G, et al. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(4):797-804.
23. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, et al. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: new paradigm of primary prevention. *Biomed Res Int* 2018;2684924.
24. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al: Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:679-91.
25. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al: Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12:631-41.
26. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Long-term follow-up in ABCSG-12: significantly improved overall survival with adjuvant zoledronic acid in premenopausal patients with endocrine-receptor-positive early breast cancer. *Cancer Res* 2012;71:S1-2.
27. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med.* 2011;365:1396-405.
28. Coleman RE, Collinson M, Gregory W, et al. Benefits and risks of adjuvant treatment with zoledronic acid in stage II/III breast cancer. 10 years follow up of the AZURE randomized clinical trial (BIG 01/04). *J Bone Oncol.* 2018; 13:123-35.
29. Gralow JR, Barlow WE, Paterson AHG, et al: Phase III randomized trial of bisphosphonates as adjuvant therapy in breast cancer: S0307. *J Natl Cancer Inst.* 2019 pii: djz215.
30. Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, et al: Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international , multicentre, randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet oncol* 2019; published online December 2, 2019; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30687-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30687-4).

7. Terapia sistemica primaria nel carcinoma mammario operabile e nel carcinoma mammario localmente avanzato non operabile

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018; 19(1):27-39.
2. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164.
3. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. trastuzumab emtansine for residual invasive her2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-28.
4. Masuda N, Othani S, Lee SJ, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *New Engl J Med*. 2017;376(22):2147-59.
5. L. Korde, M. R. Somerfield, L. A. Carey, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline *J Clin Oncol* 39:1485-1505,2021)
6. Tolane SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, Albain KS, Rugo HS, Ellis M, Shapira I, Wolff AC, Carey LA, Overmoyer BA, Partridge AH, Guo H, Hudis CA, Krop IE, Burstein HJ, Winer EP. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):134-41. doi: 10.1056/NEJMoa1406281. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015 Nov 12;373(20):1989. PMID: 25564897; PMCID: PMC4313867.
7. Diéras V, Fumoleau P, Romieu G, et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4958-65.
8. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):345-56.
9. Gianni L, Mansutti M, Anton A, et al. Comparing neoadjuvant nab-paclitaxel vs paclitaxel both followed by anthracycline regimens in women with ERBB2/HER2-negative breast cancer-the evaluating treatment with neoadjuvant abraxane (ETNA) tal: A randomized Phase 3 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):302-8.
10. Chen X, Ye G, Zhang C, et al. Superior outcome after neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, anthracycline, and cyclophosphamide versus docetaxel plus cyclophosphamide: results from the NATT trial in triple negative or HER2 positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142:549.
11. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1456-66.
12. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(2):CD005002..
13. Symmans WF, Wei C, Gould R, et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1049-60.
14. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, Smith BL, Alexander B, Moy B, Isakoff SJ, Parmigiani G, Trippa L, Bardia A. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020 Jun 15;26(12):2838-2848. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32046998; PMCID: PMC7299787.
15. Seyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7703-20.
16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432-44.
17. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):778-85.
18. Evans TR, Yellowlees A, Foster E, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2988-95.
19. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2006; 24(13):2019-27.
20. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, et al. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003;79(Suppl 1):S19.

21. Schneeweiss A, Huober J, Sinn HP, et al. Gemcitabine, epirubicin and docetaxel as primary systemic therapy in patients with early breast cancer: results of a multicentre phase I/II study. *Eur J Cancer* 2004;40(16):2432-8.
22. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentjé VO, Oving IM, Honkoop AH, Tick LW, van de Wouw AJ, Mandigers CM, van Warmerdam LJ, Wesseling J, Vrancken Peeters MT, Linn SC, Sonke GS; Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):1630-1640. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30570-9. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30413379.
23. Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, Huang CS, Harbeck N, Valero V, Stroyakovskiy D, Wildiers H, Campone M, Boileau JF, Fasching PA, Afenjar K, Spera G, Lopez-Valverde V, Song C, Trask P, Boulet T, Sparano JA, Symmans WF, Thompson AM, Slamon D. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study. *J Clin Oncol.* 2019 Sep 1;37(25):2206-2216. doi: 10.1200/JCO.19.00882. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31157583; PMCID: PMC6774816.
24. von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2015-23.
25. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(4):310-20.
26. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP B-40 [NRG Oncology]): secondary outcomes of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1037-48. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):814-9.
27. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1497-508.
28. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC +/- carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: outcomes from CALGB 40603 (Alliance). *SABCS 2015*; abstract S2-05.
29. von Minckwitz G, Loibl S, Schneeweiss A, et al. Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). 2016. Available from: https://cancerres.aacrjournals.org/content/76/4_Supplement/S2-04
30. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:3676-85.
31. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res.* 2007;13:228-33.
32. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial) a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2- negative cohort. *Lancet* 2010;375:377-84.
33. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15:640-7. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol.* 2006; 24(12):1940-9.
34. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, et al. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2011;20(6):485-90.
35. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1317-25
36. trastuzumab emtansine for residual invasive her2-positive breast cancer. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. NeoALTTO study team. lapatinib with trastuzumab for HER2- positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:633-40.
37. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1989-95.

38. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:25-32.
39. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013;24:2278-84.
40. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al: Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 382:810-821, 2020
41. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al: Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 396:1090-1100, 2020
42. Gianni L, Huang CS, Egle D et al, Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple negative, early high-risk and locally advanced breast cancer. NeoTRIPaPDL1 Michelangelo randomized study, SABCs 2019; GS3-04.
43. Chia YH, Ellis MJ, Ma CX. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool. *Br J Cancer* 2010;103:759-64
44. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:5108-16.
45. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative 'Arimidex' Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106:2095-2103.
46. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105(Suppl 1):33-43.
47. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1477-86.
48. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001;12:1527-32.
49. Beresford MJ, Ravichandran D, Makris A, et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2007;33:48-57.
50. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:167-70.
51. Feliciano Y, Mamtani A, Morrow M, Stempel MM, Patil S, Jochelson MS. Do Calcifications Seen on Mammography After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Always Need to Be Excised?. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(6):1492-1498.
52. Wimmer K, Bolliger M, Bago-Horvath Z, et al. Impact of Surgical Margins in Breast Cancer After Preoperative Systemic Chemotherapy on Local Recurrence and Survival. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(5):1700-1707.
53. EBCTCG Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncology* 2018; 19: 27-39
54. Cullinane A, Shresha A, Al Maksoud et al. Optimal timing of surgery following breast cancer neoadjuvant chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J of Surgical Oncol* Feb 2021 doi.org/10.1016/j.ejso.2021.01.025
55. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1700-12.
56. Fiorentino C, Berruti A, Bottini A, et al. Accuracy of mammography and echography versus clinical palpation in the assessment of response to primary chemotherapy in breast cancer patients with operable disease. *Breast Cancer Res Treat.* 2001;69(2):143-61.
57. Segara D, Krop IE, Garber JE, et al. Does MRI predict pathologic tumor response in women with breast cancer undergoing preoperative chemotherapy? *J Surg Oncol.* 2007;96(6):474-80.
58. Peintinger F, Kuerer HM, Anderson K, et al. Accuracy of the combination of mammography and sonography in predicting tumor response in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(11):1443-9.
59. Heil J, Pfob A, SINN H. diagnosing residual disease and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients by image guided vacuum-assisted breast biopsy: results of a prospective multicenter Trial. Abstract GS5-03, San Antonio Breast Cancer Symposium, December 13, 2019
60. Tasoulis M, Lee H, Yang W. Accuracy of post neoadjuvant chemotherapy image guided breast biopsy to predict the presence of residual disease: A multi institutional pooled analysis. Abstract GS5-04, San Antonio Breast Cancer Symposium, Dec 13, 2019

61. Ariane A. van Loevezijn, MD1, Marieke E.M. van der Noordaa, MD1, Erik D. van Werkhoven, MSc2, Minimally Invasive Complete Response Assessment of the Breast After Neoadjuvant Systemic Therapy for Early Breast Cancer (MICRA trial): Interim Analysis of a Multicenter Observational Cohort Study. *Ann Surg Oncol* (2021) 28:3243–3253
62. Sutton E, Braunstein L, El-Tamer M, et al: Accuracy of magnetic resonance imaging-guided biopsy to verify breast cancer pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy: A nonrandomized controlled trial. *JAMA Network open* 2021; 4: e2034045
63. Varghese J, Gohari S, Rizki H, et al A systematic review and meta-analysis on the effect of neoadjuvant chemotherapy on complications following immediate breast reconstruction . *The Breast* 2021; 55: 55-62

8. Gestione del Follow Up

1. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):961-5.
2. de Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, et al. 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):4010-8.
3. 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):1632-41.
4. Lu W, de Bock GH, Schaapveld M, et al. The value of routine physical examination in the follow up of women with a history of early breast cancer. *Eur J Cancer* 2011;47(5):676-82.
5. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(6):611-35.
6. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Alternative methods of follow up in breast cancer: a systematic review of the literature. *Br J Cancer* 2007;96(11):1625-32.
7. Loomer L, Brockschmidt JK, Muss HB, et al. Postoperative follow-up of patients with early breast cancer. Patterns of care among clinical oncologists and a review of the literature. *Cancer* 1991;67(1):55-60.
8. Pace BW, Tinker MA. Follow-up of patients with breast cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37(4):998-1002.
9. Temple LK, Wang EE, McLeod RS. Preventive health care, 1999 update: 3. Follow-up after breast cancer. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 1999;161(8):1001-8.
10. Lash TL, Fox MP, Buist DS, et al. Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3001-6.
11. Schootman M, Jeffe DB, Lian M, et al. Surveillance mammography and the risk of death among elderly breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(3):489-96.
12. Lash TL, Fox MP, Silliman RA. Reduced mortality rate associated with annual mammograms after breast cancer therapy. *Breast J*. 2006;12(1):2-6.
13. Yang SH, Yang KH, Li YP, et al. Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2008;19(6):1039-44.
14. Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *Breast* 2002;11(3):228-35.
15. Orel SG, Fowble BL, Solin LJ, et al. Breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation therapy for early-stage disease: prognostic significance of detection method. *Radiology* 1993;188(1):189-94.
16. Abner AL, Recht A, Eberlein T, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11(1):44-8.
17. Montgomery DA, Krupa K, Jack WJ, et al. Changing pattern of the detection of locoregional relapse in breast cancer: the Edinburgh experience. *Br J Cancer* 2007;96(12):1802-7.
18. Houssami N, Abraham LA, Miglioretti DL, et al. Accuracy and outcomes of screening mammography in women with a personal history of early-stage breast cancer. *JAMA* 2011;305(8):790-9.
19. Mellink WA, Holland R, Hendriks JH, et al. The contribution of routine follow-up mammography to an early detection of asynchronous contralateral breast cancer. *Cancer* 1991;67(7):1844-8.
20. Gutter Z. Cancer of the remaining breast: radiologic contribution to diagnosis. *Can Med Assoc J*. 1976; 114(1):27-30.
21. Senofsky GM, Wanebo HJ, Wilhelm MC, et al. Has monitoring of the contralateral breast improved the prognosis in patients treated for primary breast cancer? *Cancer* 1986; 57(3):597-602.
22. Quinn EM, Coveney AP, Redmond HP. Use of magnetic resonance imaging in detection of breast cancer recurrence: a systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):3035-41.
23. BC Cancer Agency: Clinical indications for breast MRI. Available from: [http://www.bccancer.bc.ca/books/breast/diagnosis/4-2-mri-\(magnetic-resonance-imaging\)](http://www.bccancer.bc.ca/books/breast/diagnosis/4-2-mri-(magnetic-resonance-imaging))

24. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA* 2012;307(13):1394-404.
25. Barnsley GP, Grunfeld E, Coyle D, et al. Surveillance mammography following the treatment of primary breast cancer with breast reconstruction: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120:1125-32.
26. The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1994; 271:1587-92.
27. Palli D, Russo A, Saieva C, et al. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. *JAMA* 1999;281(17):1586.
28. Henry NL, Hayes DF, Ramsey SD, et al. Promoting quality and evidence-based care in early-stage breast cancer follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(4):1-7.
29. Schreve RH, Terpstra OT, Ausema L, et al. Detection of liver metastases. A prospective study comparing liver enzymes, scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. *Br J Surg* 1984;71(12):947-9.
30. Kemeny MM, Sugarbaker PH, Smith TJ, et al. A prospective analysis of laboratory tests and imaging studies to detect hepatic lesions. *Ann Surg*. 1982;195(2):163-7.
31. Chapman MC, Hayward JH, Woodard GA, Joe BN, Lee AY. The Role of Breast MRI in Detecting Asymptomatic Recurrence After Therapeutic Mastectomy. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Jul;215(1):254-261. doi: 10.2214/AJR.19.21640. Epub 2020 May 6. PMID: 32374666.
32. Wiener SN, Sachs SH. An assessment of routine liver scanning in patients with breast cancer. *Arch Surg*. 1978; 113(2):126-7.
33. Chan DW, Beveridge RA, Muss H, et al. Use of Truquant BR radioimmunoassay for early detection of breast cancer recurrence in patients with stage II and stage III disease. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2322-8.
34. Molina R, Zanón G, Filella X, et al. Use of serial carcinoembryonic antigen and CA 15.3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1995;36(1):41-8.
35. Jäger W, Krämer S, Palapelas V, et al. Breast cancer and clinical utility of CA 15-3 and CEA. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1995;221:87-92.
36. Kokko R, Holli K, Hakama M. Ca 15-3 in the follow-up of localised breast cancer: a prospective study. *Eur J Cancer* 2002;38(9):1189-93.
37. Emens LA, Davidson NE. The follow-up of breast cancer. *Semin Oncol* 2003;30(3):338-48.
38. Nicolini A, Tartarelli G, Carpi A, et al. Intensive post-operative follow-up of breast cancer patients with tumour markers: CEA, TPA or CA15.3 vs MCA and MCA-CA15.3 vs CEA-TPA-CA15.3 panel in the early detection of distant metastases. *BMC Cancer* 2006;6:269.
39. Valenzuela P, Mateos S, Tello E, et al. The contribution of the CEA marker to CA 15.3 in the follow-up of breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003;24(1):60-2.
40. Guadagni F, Ferroni P, Carlini S, et al. A re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: a prospective longitudinal study. *Clin Cancer Res*. 2001;7(8):2357-62.
41. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5287-312.
42. Hurria A, Leung D, Trainor K, et al. Screening chest imaging studies are not effective in the follow-up of breast cancer patients. *J Oncol Manag*. 2003;12(5):13-5.
43. Kokko R, Hakama M, Holli K. Role of chest X-ray in diagnosis of the first breast cancer relapse: a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;81(1):33-9.
44. Mehta VK, Goffinet DR. Unsuspected abnormalities noted on CT treatment-planning scans obtained for breast and chest wall irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(3):723-5.
45. Rutgers EJ, van Slooten EA, Kluck HM. Follow-up after treatment of primary breast cancer. *Br J Surg*. 1989;76(2):187-90.
46. Hannisdal E, Gundersen S, Kvaløy S, et al. Follow-up of breast cancer patients stage I-II: a baseline strategy. *Eur J Cancer* 1993;29A(7):992-7.
47. Tomin R, Donegan WL. Screening for recurrent breast cancer--its effectiveness and prognostic value. *J Clin Oncol*. 1987;5(1):62-7.
48. Wickerham L, Fisher B, Cronin W. The efficacy of bone scanning in the follow-up of patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1984;4(4):303-7.
49. Pedrazzini A, Gelber R, Isley M, et al. First repeated bone scan in the observation of patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1986;4(3):389-94.
50. Yang HL, Liu T, Wang XM, et al. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ¹⁸F FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol*. 2011;21(12):2604-17.
51. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA* 1994;271(20):1587-92.
52. Drotman MB, Machnicki SC, Schwartz LH, et al. Breast cancer: assessing the use of routine pelvic CT in patient evaluation. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(6):1433-6.

53. Kauczor HU, Voges EM, Wieland-Schneider C, et al. Value of routine abdominal and lymph node sonography in the follow-up of breast cancer patients. *Eur J Radiol.* 1994;18(2):104-8.
54. Vranjesevic D, Filmont JE, Meta J, et al. Whole-body (18)F-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. *J Nucl Med.* 2002;43(3):325-9.
55. Kamel EM, Wyss MT, Fehr MK, et al. [18F]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2003;129(3):147-53.
56. Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;90(2):105-12.
57. Friedenreich CM, Gregory J, Kopciuk KA, et al. Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. *Int J Cancer* 2009;124(8):1954-62.
58. Bruckmann NM, Sawicki LM, Kirchner J, Martin O, Umutlu L, Herrmann K, Fendler W, Bittner AK, Hoffmann O, Mohrmann S, Dietzel F, Ingenwerth M, Schaarschmidt BM, Li Y, Kowall B, Stang A, Antoch G, Buchbender C. Prospective evaluation of whole-body MRI and 18F-FDG PET/MRI in N and M staging of primary breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Nov;47(12):2816-2825. doi: 10.1007/s00259-020-04801-2. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32333068; PMCID: PMC7567721.
59. Pak, Kyoungjune & Yoon, Hai-Jeon & Lim, Woosung & Kim, Hyun. (2021). Impact of 18F-FDG PET on the management of recurrent breast cancer: a meta-analysis. *Clinical and Translational Imaging.* 9. 10.1007/s40336-021-00424-1.
60. Pant S, Shapiro CL. Aromatase inhibitor-associated bone loss: clinical considerations. *Drugs* 2008;68(18):2591-600.
61. Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;1: CD001768.
62. Ramin C, May BJ, Roden RBS, et al. Evaluation of osteopenia and osteoporosis in younger breast cancer survivors compared with cancer-free women: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2018;20(1):134.
63. Kwan ML, Yao S, Laurent CA, et al. Changes in bone mineral density in women with breast cancer receiving aromatase inhibitor therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(2):523-30.
64. Mariotti V, Page DB, Davydov O, et al. Assessing fracture risk in early stage breast cancer patients treated with aromatase-inhibitors: An enhanced screening approach incorporating trabecular bone score. *J Bone Oncol.* 2016;7:32-7.
65. Stratton J, Hu X, Soulos PR, et al. bone density screening in postmenopausal women with early-stage breast cancer treated with aromatase inhibitors. *J Oncol Pract.* 2017;13(5):e505-15.
66. Garcia C, Lyon L, Conell C, et al. Osteoporosis risk and management in BRCA1 and BRCA2 carriers who undergo risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol.* 2015;138(3):723-6.
67. Reid DM, Doughty J, Eastel R, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(Suppl 1):S3-18.
68. Hadji P, Body JJ, Aapro M, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol.* 2008;19(8):1407-16.
69. Grossmann M, Ramchand SK, Milat F, et al. Assessment and management of bone health in women with oestrogen receptor-positive breast cancer receiving endocrine therapy: Position statement of the Endocrine Society of Australia, the Australian and New Zealand Bone & Mineral Society, the Australasian Menopause Society and the Clinical Oncology Society of Australia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(3):280-96.
70. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol.* 2017;7:1-12.
71. Trémollières FA, Ceausu I, Depypere H, et al. Osteoporosis management in patients with breast cancer: EMAS position statement. *Maturitas.* 2017;95:65-71.
72. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol.* 2011;22(12):2546-55.
73. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN task force report: bone health in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7(Suppl 3):S1-32.
74. Leslie WD, Morin SN, Lix LM, et al. Fracture risk in women with breast cancer initiating aromatase inhibitor therapy: A registry-based cohort study. *Oncologist.* 2019;24(11):1432-8.
75. Ramaswamy B, Shapiro CL. Osteopenia and osteoporosis in women with breast cancer. *Semin Oncol.* 2003;30(6):763-75.
76. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2007;8(2):119-27.

77. Wagner-Johnston ND, Sloan JA, Liu H, et al. 5-year follow-up of a randomized controlled trial of immediate versus delayed zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen: N03CC (Alliance) trial. *Cancer*. 2015;121(15):2537-43.
78. Grossmann M, Ramchand SK, Milat F, et al. Assessment and management of bone health in women with oestrogen receptor-positive breast cancer receiving endocrine therapy: position statement summary. *Med J Aust*. 2019;211(5):224-9.
79. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol*. 2015;26(2):313-20.
80. Gnant M, Baselga J, Rugo HS, et al. Effect of everolimus on bone marker levels and progressive disease in bone in BOLERO-2. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(9):654-63.
81. Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, et al. Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer*. 2012;118(5):1192-201.
82. Lu H, Lei X, Zhao H, Elting L, Siricilla M, Ursani MA, Giordano SH, Suarez-Almazor M. Bone Mineral Density at the Time of Initiating Aromatase Inhibitor Therapy Is Associated With Decreased Fractures in Women With Breast Cancer. *J Bone Miner Res*. 2021 May;36(5):861-871. doi: 10.1002/jbmr.4250. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33484602.
83. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20:1215-21.
84. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-84.
85. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-72.
86. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Breast Cancer International Research Group: Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:1273-83.
87. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2005;23:7811-19.
88. Genentech: Herceptin (trastuzumab): highlights of prescribing information, 04/2015 update. Available from: http://www.gene.com/download/pdf/herceptin_prescribing.pdf
89. National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer, version 3. 2015. <http://www.nccn.org>
90. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35:893-911.
91. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012; Suppl 7.
92. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:3792-9.
93. Advani PP, Ballman KV, Dockett TJ, et al. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):581-7.
94. Tolane SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:134-41.
95. Jones SE, Colle R, Paul D, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: A single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:1121-8.
96. Dang C, Guo H, Najita J, et al. Cardiac outcomes of patients receiving adjuvant weekly paclitaxel and trastuzumab for node-negative, ERBB2-positive breast cancer. *JAMA Oncol*. 2016;2(1):29-36.
97. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol*. 2014;32:2159-65.
98. von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression: Overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2011;47:2273-81.
99. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity: Calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol*. 2007;25:3525-33.
100. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol*. 2011;29:3366-73.

101. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: A multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol.* 2015;26:1333–40.
102. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol.* 2008;26:1231–8.
103. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:809–20.
104. Spielmann M, Roche H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: Results of the FNCLCC- PACS 04 trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:6129–34.
105. Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res.* 2008;14(1):14–24.
106. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:3808–15.
107. Husam Abdel-Qadir, Austin PC, Lee DS, et al. A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Cardiol.* 2017;2(1):88–93.
108. Bell LN, Ngueyen AT, Li L, et al. Comparison of changes in the lipid profile of postmenopausal women with early stage breast cancer treated with exemestane or anastrozole. *J Clin Pharmacol.* 2012; 52:1852–60.
109. Foglietta J, Inno A, de Iuliis F, et al. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer* 2016;17(1):11–7.
110. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Bouganim N, Suissa S, Azoulay L. Aromatase Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women With Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Circulation.* 2020 Feb 18;141(7):549–559. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044750. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32065766.
111. Matthews A, Stanway S, Farmer RE, Strongman H, Thomas S, Lyon AR, Smeeth L, Bhaskaran K. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review. *BMJ.* 2018 Oct 8;363:k3845. doi: 10.1136/bmj.k3845. PMID: 30297439; PMCID: PMC6174332.
112. Sismondi P, Biglia N, Volpi E, et al. Tamoxifen and endometrial cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;734:310–21.
113. Bissett D, Davis JA, George WD. Gynaecological monitoring during tamoxifen therapy. *Lancet* 1994; 345(8944):253–4.
114. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:527–37.
115. Barakat RR, Wong G, Curtin JP, et al. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. *Gynecol Oncol.* 1994; 55:164–8.
116. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, et al. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 1993;11:485–90.
117. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group [published erratum appears in *Lancet* 2013;381:804]. *Lancet* 2013;381:805–16.
118. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1371–88.
119. Achiron R, Lipitz S, Sivan E, et al. Changes mimicking endometrial neoplasia in postmenopausal, tamoxifen-treated women with breast cancer: a transvaginal Doppler study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6:116–20.
120. Markovitch O, Tepper R, Aviram R, et al. The value of sonohysterography in the prediction of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol.* 2004;94:754–9.
- 121.
122. Cheng WF, Lin HH, Torng PL, et al. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol.* 1997;66:233–7.
123. Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L, et al. Tamoxifen and the endometrium: findings of pelvic ultrasound examination and endometrial biopsy in asymptomatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;47:41–6.
124. Fung MF, Reid A, Faught W, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol.* 2003;91:154–9.
125. Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB, et al. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol* 1999;17:2050–4.
126. Mao JJ, Bowman MA, Xie SX, et al. Electroacupuncture versus Gabapentin for hot flashes among breast cancer survivors: A randomized placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3615–20.

127. Berliere M, Charles A, Galant C, et al. Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pretreatment screening. *Obstet Gynecol.* 1998;91:40 – 4.
128. Berliere M, Radikov G, Galant C, et al. Identification of women at high risk of developing endometrial cancer on tamoxifen. *Eur J Cancer* 2000;36(suppl 4):S35–6.
129. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Psychosocial problems among younger women with breast cancer. *Psychooncology* 2004;13(5):295-308.
130. Speer JJ, Hillenberg B, Sugrue DP, et al. Study of sexual functioning determinants in breast cancer survivors. *Breast J* 2005;11(6):440-7.
131. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20(9):888-902.
132. Goetsch MF, Lim JY, Caughey AB. A practical solution for dyspareunia in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(30):3394-400.
133. Goetsch MF, Lim JY, Caughey AB. Locating pain in breast cancer survivors experiencing dyspareunia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1231-6.
134. Iqbal J, Amir E, Rochon PA, et al. Association of the timing of pregnancy with survival in women with breast cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(5):659-65.
135. Azim H, Kroman N, Ameeye L, et al. Pregnancy following estrogen receptor-positive breast cancer is safe—results from a large multi-center case-control study. *Eur J Can.* 2012;48(Suppl 1):S46.
136. Valachis A, Tsali L, Pesce LL, et al. Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(12):786-93.
137. Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990;65(4):847-50.
138. Rock CL, Demark-Wahnefried W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. *J Clin Oncol.* 2002;20(15):3302-16.
139. Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, Pan K, Neuhouser ML, Manson JE, Thomson CA, Mossavar-Rahmani Y, Lane DS, Johnson KC, Wactawski-Wende J, Snetselaar L, Rohan TE, Luo J, Barac A, Prentice RL; Women's Health Initiative. Dietary Modification and Breast Cancer Mortality: Long-Term Follow-Up of the Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2020 May 1;38(13):1419-1428. doi: 10.1200/JCO.19.00435. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32031879; PMCID: PMC7193750.
140. Schwedhelm C, Boeing H, Hoffmann G, et al. Effect of diet on mortality and cancer recurrence among cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Rev.* 2016;74(12):737-48.
141. American Institute for Cancer Research. Cancer prevention recommendations. Available from: <https://www.wcrf.org/int/continuous-update-project/our-cancer-prevention-recommendations>
142. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(24):1767-76.
143. Chlebowski R, Blackburn G, Elashoff R, et al. Mature analysis from the women's intervention nutrition study (WINS) evaluating dietary fat reduction and breast cancer outcome, San Antonio Breast Cancer Symposium. *Breast Cancer Research and Treatment* 2006;26(15):S16.
144. Chlebowski R, Blackburn G. Final survival analysis from the randomized Women's Intervention Nutrition Study (WINS) evaluating dietary intervention as adjuvant breast cancer therapy. 2015. Available from: https://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/S5-08
145. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA* 2007;298(3):289-98.
146. Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP, Marks L, Aziz N, Marcom PK, Blackwell K, Rimer BK. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2001 May 1;19(9):2381-9. doi: 10.1200/JCO.2001.19.9.2381. PMID: 11331316
147. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer.* 2016 Apr;57:58-67. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.030. Epub 2016 Feb 13. PMID: 26882087
148. Bays HE. Adiposopathy is "sick fat" a cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jun 21;57(25):2461-73
149. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation.* 2018 Mar 27;137(13):1391-1406
150. Dhawan D, Sharma S. Abdominal Obesity, Adipokines and Non-communicable Diseases. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020 Oct;203:105737
151. Semlitsch T, Stigler FL, Jeitler K, Horvath K, Siebenhofer A. Management of overweight and obesity in primary care—A systematic overview of international evidence-based guidelines. *Obes Rev.* 2019 Sep;20(9):1218-1230
152. Cespedes Feliciano EM, Chen WY, Bradshaw PT, Prado CM, Alexeeff S, Albers KB, Castillo AL, Caan BJ. Adipose Tissue Distribution and Cardiovascular Disease Risk Among Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol.*

- 2019 Oct 1;37(28):2528-2536. doi: 10.1200/JCO.19.00286. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31369302; PMCID: PMC7001794.
153. Pan H. Effect of obesity in premenopausal ER+ early breast cancer: EBCTCG data on 80,000 patients in 70 trials. 2014. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.503
 154. Sestak I, Distler W, Forbes JF, et al. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(21):3411-5.
 155. Pfeiler G, Königsberg R, Fesl C, et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:2653-9.
 156. Sparano JA, Wang M, Zhao F, et al. Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer. *Cancer* 2012;118:5937-46.
 157. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123:627-35.
 158. Chan DS, Vieira AR, Aune D, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol.* 2014;25:1901-14.
 159. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2005;23:1370-8.
 160. Caan BJ, Emond JA, Natarajan L, et al. Post-diagnosis weight gain and breast cancer recurrence in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;99:47-57.
 161. Shaw C, Mortimer P, Judd PA. Randomized controlled trial comparing a low-fat diet with a weight-reduction diet in breast cancer-related lymphedema. *Cancer* 2007;109:1949-56.
 162. Djuric Z, DiLaura NM, Jenkins I, et al. Combining weight-loss counseling with the weight watchers plan for obese breast cancer survivors. *Obes Res.* 2002;10:657-65.
 163. Goodwin P, Esplen MJ, Butler K, et al. Multidisciplinary weight management in locoregional breast cancer: results of a phase II study. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;48:53-64.
 164. Mefferd K, Nichols JF, Pakiz B, Rock CL. A cognitive behavioral therapy intervention to promote weight loss improves body composition and blood lipid profiles among overweight breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;104:145-52.
 165. Pakiz B, Flatt SW, Bardwell WA, et al. Effects of a weight loss intervention on body mass, fitness, and inflammatory biomarkers in overweight or obese breast cancer survivors. *Int J Behav Med.* 2011;18:333-41.
 166. Rock CL, Flatt SW, Byers TE, et al. Results of the Exercise and Nutrition to Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY) Trial: A Behavioral Weight Loss Intervention in Overweight or Obese Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol.* 2015;33:3169-76.
 167. Goodwin PJ, Segal RJ, Vallis M, et al. Randomized trial of a telephone-based weight loss intervention in postmenopausal women with breast cancer receiving letrozole: the LISA trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:2231-9.
 168. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A, et al. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol.* 2008;26:3958-64.
 169. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol.* 2007;25:2345-51.
 170. Chen X, Lu W, Zheng W, et al. Exercise after diagnosis of breast cancer in association with survival. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4:1409-18.
 171. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2014;25:1293-311.
 172. Bluethmann SM, Vernon SW, Gabriel KP, et al. Taking the next step: a systematic review and meta-analysis of physical activity and behavior change interventions in recent post-treatment breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149:331-42.
 173. Bourke L, Homer KE, Thaha MA, et al. Interventions for promoting habitual exercise in people living with and beyond cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD010192.
 174. Zeng Y, Huang M, Cheng AS, et al. Meta-analysis of the effects of exercise intervention on quality of life in breast cancer survivors. *Breast Cancer* 2014;21:262-74.

9. Trattamento della recidiva loco-regionale

1. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials [published correction appears in *Lancet.* 2014 Nov 22;384(9957):1848]. *Lancet.* 2014;383(9935):2127-2135. doi:10.1016/S0140-6736(14)60488-8

2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9804):1707-1716. doi:10.1016/S0140-6736(11)61629-2
3. Cossetti RJ, Tyldesley SK, Speers CH, et al. Comparison of breast cancer recurrence and outcome patterns between patients treated from 1986 to 1992 and from 2004 to 2008. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):65-73.
4. van Laar C, van der Sangen MJ, Poortmans PM, et al. Local recurrence following breast-conserving treatment in women aged 40 years or younger: trends in risk and the impact on prognosis in a population-based cohort of 1143 patients. *Eur J Cancer*. 2013;49(15):3093-3101. doi:10.1016/j.ejca.2013.05.030
5. McGuire A, Lowery AJ, Kell MR, et al. Locoregional recurrence following breast cancer surgery in the trastuzumab era: a systematic review by subtype. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(11):3124-32.
6. Zumsteg ZS, Morrow M, Arnold B, et al. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple-negative breast cancer. *Annals of surgical oncology* 2013;20(11): 3469-76.
7. Chen SL, Martinez SR. The survival impact of the choice of surgical procedure after ipsilateral breast cancer recurrence. *Am j Sur* 2008;196(4):495-9.
8. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int j of Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(3):845-51.
9. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(14):1143-1150. doi:10.1093/jnci/92.14.1143
10. Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Annals of oncology* 2003;14(8): 1215-21.
11. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1684-91.
12. Cox CE, Furman BT, Kiluk JV, et al. Use of reoperative sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2008;207(1):57-61.
13. Gentilini O, Botteri E, Veronesi P, et al. Repeating conservative surgery after ipsilateral breast tumor reappearance: criteria for selecting the best candidates. *Ann Sur Oncol* 2012;19(12):3771-6.
14. Hannoun-Levi JM, Resch A, Gal J, Kauer-Dorner D, Strnad V, Niehoff P, et al. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. *Radiother Oncol* 2013;108:226e231
15. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, Senn HJ, Winer EP, Gnant M; Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021 Jul 6:S0923-7534(21)02104-9. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.023. Epub ahead of print. PMID: 34242744.
16. La radioterapia dei tumori della mammella. Indicazioni e criteri guida AIRO 2013.
17. Olson CE, Ansfield FJ, Richards MJ, Ramirez G, Davis HL. Review of local soft tissue recurrence of breast cancer irradiated with and without actinomycin-D. *Cancer*. 1977;39(5):1981-1983. doi:10.1002/1097-0142(197705)39:5<1981::aid-cnrc2820390512>3.0.co;2-1
18. 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):156-163. doi:10.1016/S1470-2045(13)70589-8
19. Joerger M, Thurlimann B, Huober J. Small HER2-positive, node-negative breast cancer: who should receive systemic adjuvant treatment? *AnnOncol* 2011;22(1):17-23.

10. Trattamento della malattia metastatica (stadio IV)

1. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3271-7.
2. Criscitiello C, Andre F, Thompson AM, et al. Biopsy confirmation of metastatic sites in breast cancer patients: clinical impact and future perspectives. *Breast Cancer Res* 2014;16(2):205.
3. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10063):2997-3005. doi:10.1016/S0140-6736(16)32389-3.
4. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(6):520-9.

5. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2 dagger. *Ann Oncol* 2014;25(12):2357-62.
6. Gnant M, Baselga J, Rugo HS, et al. Effect of everolimus on bone marker levels and progressive disease in bone in BOLERO-2. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(9):654-63.
7. Burris HA, 3rd, Lebrun F, Rugo HS, et al. Health-related quality of life of patients with advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus placebo plus exemestane in the phase 3, randomized, controlled, BOLERO-2 trial. *Cancer* 2013;119(10):1908-15.
8. Beck JT, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR(+), HER2(-) advanced breast cancer in BOLERO-2. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143(3):459-67.
9. Royce M, Bachelot T, Villanueva C, et al. Everolimus plus endocrine therapy for postmenopausal women with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: A clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(7):977-84.
10. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncology* 2015; 16(1): 25-35.
11. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *New Engl J Med* 2016;375(20):1925-36.
12. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4): 425-39.
13. Loibl S, Turner NC, Ro J, et al. Palbociclib combined with fulvestrant in premenopausal women with advanced breast cancer and prior progression on endocrine therapy: PALOMA-3 Results. *Oncologist* 2017;22(9):1028-38.
14. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for hr-positive, advanced breast cancer. *New Engl J Med* 2016;375(18):1738-48.
15. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, Hurvitz SA, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva Vazquez R, Jung KH, Babu KG, Wheatley-Price P, De Laurentiis M, Im YH, Kuemmel S, El-Saghir N, Liu MC, Carlson G, Hughes G, Diaz-Padilla I, Germa C, Hirawat S, Lu YS. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):904-915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4. Epub 2018 May 24. PMID: 29804902.
16. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307-16.
17. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;38(24):2465-72.
18. Gelbert LM, Cai SF, Lin X, et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *InvNew Drugs* 2014;32(5): 825-37.
19. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J ClinOncol* 2017;35(32):3638-46
20. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with hr+/her2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017;35(25):2875-84
21. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2019 Sep 29]. *JAMA Oncol.* 2019;6(1):116-124. doi:10.1001/jamaoncol.2019.4782
22. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929-1940. doi:10.1056/NEJMoa1813904
23. Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW, et al. A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A(2):137-42.
24. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, et al. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;(12):CD008792.
25. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2144-9.
26. Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ, et al. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *Jin Oncol* 1998;16(5):1669-76.

27. Muss HB, Case LD, Richards F, 2nd, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *N Engl J Med* 1991;325(19):1342-8.
28. Yardley DA, Coleman R, Conte P, et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine vs gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment for patients with triple-negative metastatic breast cancer: Results From the tnAcity Trial. *Ann*2018;29(8):1763-70.
29. Puglisi F, Rea D, Kroes MA, et al. Second-line single-agent chemotherapy in human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2016;43:36-49.
30. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7794-803.
31. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3611-9.
32. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377(9769):914-23.
33. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015;33(6):594-601.
34. Twelves C, Cortes J, Vahdat L, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast cancer Res Treat* 2014;148(3):553-61.
35. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24(5):628-37.
36. Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: A multicenter phase ii clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1902-9.
37. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(2):109-19.
38. Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):461-71.
39. Dang C, Iyengar N, Datko F, et al. Phase II study of paclitaxel given once per week along with trastuzumab and pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(5):442-7.
40. Swain S, Miles D, Kim S, et al. End-of-study analysis from the phase III, randomized, double-blind, placebo (Pla)-controlled CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (P), trastuzumab (H), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol.* 37, 2019 (suppl; abstr 1020).
41. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724-34.
42. Perez EA, López-Vega JM, Petit T, et al. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):126.
43. Inoue K, Ninomiya J, Saito T, et al. Eribulin, trastuzumab, and pertuzumab as first-line therapy for patients with HER2-positive metastatic breast cancer: a phase II, multicenter, collaborative, open-label, single-arm clinical trial. *Invest New Drugs.* 2019;37(3):538-47.
44. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). *Ann Oncol.* 2019;30(5):766-73.
45. Woodward N, De Boer RH, Redfern A, et al. Results from the first multicenter, open-label, phase iiiib study investigating the combination of pertuzumab with subcutaneous trastuzumab and a taxane in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (SAPPHIRE). *Clin Breast Cancer.* 2019;19(3):216-24.
46. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19): 1783-91.
47. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732-742.
48. Krop IE, Kim SB, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):689-99.
49. Krop IE, Kim SB, Martín AG, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(6):743-54.

50. Krop IE, Lin NU, Blackwell K, 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;26(1):113-9.
51. Welslau M, Diéras V, Sohn JH, et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer* 2014;120(5):642-51.
52. Montemurro F, Ellis P, Anton A, et al. Safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive advanced breast cancer: Primary results from the KAMILLA study cohort 1. *Eur J Cancer.* 2019;109:92-102.
53. Yardley DA, Krop IE, LoRusso PM, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with chemotherapy and 2 or More HER2-targeted agents: Results from the T-PAS expanded access study. *Cancer J.* 2015;21(5):357-64.
54. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol.* 2009;27(33):5529-37.
55. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. *Breast* 2012;21(1):27-33.
56. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, Poole C, De Placido S, Osborne CK, Hegg R, Easton V, Wohlfarth C, Arpino G; PERTAIN Study Group. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Oct 1;36(28):2826-2835. doi: 10.1200/JCO.2017.76.7863. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30106636.
57. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43.
58. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112(3):533-43.
59. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2585-92.
60. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B, et al. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, randomized, open-label study of lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(14):1564-73.
61. Johnston S, Pippin J, Jr., Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5538-46.
62. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, Lin NU, Borges V, Abramson V, Anders C, Bedard PL, Oliveira M, Jakobsen E, Bachelot T, Shachar SS, Müller V, Braga S, Duhoux FP, Greil R, Cameron D, Carey LA, Curigliano G, Gelmon K, Hortobagyi G, Krop I, Loibl S, Pegram M, Slamon D, Palanca-Wessels MC, Walker L, Feng W, Winer EP. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13;382(7):597-609. doi: 10.1056/NEJMoa1914609. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):586. PMID: 31825569.
63. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, Andre F, Iwata H, Ito Y, Tsurutani J, Sohn J, Denduluri N, Perrin C, Aogi K, Tokunaga E, Im SA, Lee KS, Hurvitz SA, Cortes J, Lee C, Chen S, Zhang L, Shahidi J, Yver A, Krop I; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13;382(7):610-621. doi: 10.1056/NEJMoa1914510. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31825192; PMCID: PMC7458671.
64. Cortes J, Kim S, Chung W, Im S, Park YH, Hegg R et al. rastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *ESMO congress* 2021.
65. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357(26):2666-76.
66. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3239-47.
67. Miles DW, de Haas SL, Dirix LY, et al. Biomarker results from the AVADO phase 3 trial of first-line bevacizumab plus docetaxel for HER2-negative metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2013;108(5):1052-60.

68. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1252-60.
69. Brufsky A, Bondarenko IN, Smirnov V, et al. RIBBON-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase iii trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of HER2-negative metastatic breast Cancer. Available from: https://cancerres.aacrjournals.org/content/69/24_Supplement/42
70. O'Shaughnessy JA, Brufsky AM. RiBBON 1 and RiBBON 2: phase III trials of bevacizumab with standard chemotherapy for metastatic breast cancer. *ClinBreast Cancer* 2008;8(4):370-3.
71. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *NEnglJo Med* 2017;377(6):523-33.
72. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(4):558-566. doi:10.1093/annonc/mdz012
73. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753-63.
74. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol.* 2020 Aug 20:S0923-7534(20)42106-4. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098. Epub ahead of print. PMID: 32828825.
75. Dieras V, Han HS, Kaufmann B et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020 Oct;21(10):1269-1282
76. Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg L, et al., Open-label Clinical Trial of Niraparib Combined With Pembrolizumab for Treatment of Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2019;5(8):1132-1140.
77. Domchek SM, Postel-Vinay S, Im SA, et al. Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study. *Lancet Oncol* 2020 Sep;21(9):1155-1164.
78. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-2121. doi:10.1056/NEJMoa1809615
79. Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):44-59. doi:10.1016/S1470-2045(19)30689-8.
80. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7(5): 377-87.
81. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncology* 2003;14(9):1399-405.
82. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004;90(6):1133-7.
83. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl JMed* 2003;349(17):1676-9.
84. Jackson G. Safety and compliance of intravenous and oral dosing regimens. *Oncologist* 2005;10(5):313-4; author reply 5-6.
85. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(5):527-34.
86. Bamias A, Kastiris E, Bama C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8580-7.
87. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(1):7-14.
88. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5132-9.
89. Criscitiello C, Giuliano M, Curigliano G, et al. Surgery of the primary tumor in de novo metastatic breast cancer: To do or not to do? *Eur J Surg Oncol* 2015;41(10):1288-92.
90. Ruiterkamp J, Voogd AC, Bosscha K, et al. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120(1): 9-16.

91. Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(9):2828-34.
92. Arciero C, Liu Y, Gillespie T, Subhedhar P. Surgery and survival in patients with stage IV breast cancer *Breast J.* 2019;25:644–653
93. Warschkow R, Guller U, Tarantino I, et al. Improved Survival After Primary Tumor Surgery in Metastatic Breast Cancer: A Propensity-adjusted, Population-based SEER Trend Analysis. *Ann Surg.* 2016;263(6):1188-98.
94. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1380-8.
95. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Randomized trial comparing resection of primary tumor with no surgery in stage iv breast cancer at presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(11):3141-9.
96. Khan SA, Zhao F, Solin LJ et al. A randomized phase III trial of systemic therapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr LBA2). 10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA2
97. King TA, Lyman J, Gonen M, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.1006
98. Stahl K, Wong W, Dodge D, et al Benefits of Surgical Treatment of Stage IV Breast Cancer for Patients With Known Hormone Receptor and HER2 Status *Ann Surg Oncol* (2021) 28:2646–2658,
99. Wong Y, Raghavendra A, Hatzis C, et al: Long-Term Survival of De Novo Stage IV Human Epidermal Growth Receptor 2 (HER2) Positive Breast Cancers Treated with HER2-Targeted Therapy *The Oncologist* 2018;23:1–6
100. Magnoni F, Colleoni M, Mattar D, et al: Contralateral Axillary Lymph Node Metastases from Breast Carcinoma: Is it Time to Review TNM Cancer Staging? *Ann Surg Oncol* 2020 Oct;27(11):4488-4499
101. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, Schellenberg D, Ahmad B, Senthil S, Swaminath A, Kopek N, Liu M, Moore K, Currie S, Schlijper R, Bauman GS, Laba J, Qu XM, Warner A, Senan S. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Sep 1;38(25):2830-2838. doi: 10.1200/JCO.20.00818. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32484754; PMCID: PMC7460150.
102. Baziotis N, Yakoumakis E, Zissimopoulos A, et al. Strontium-89 chloride in the treatment of bone metastases from breast cancer. *Oncology* 1998;55(5):377-81.
103. Roque M, Martinez MJ, Alonso P, et al. Radioisotopes for metastatic bone pain. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003;(4):CD003347.

11. Carcinoma mammario nella donna anziana

1. I numeri del cancro in Italia 2019. AIOM-AIRTUM.
2. Schairer C, Mink PJ, Carroll L, et al. Probabilities of death from breast cancer and other causes among female breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1311-21.
3. Rosso S, Gondos A, Zanetti R, et al. Up-to-date estimates of breast cancer survival for the years 2000–2004 in 11 European countries: the role of screening and a comparison with data from the United States. *Eur J Cancer* 2010;46:3351–57.
4. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol.* 2003;21:3580–87.
5. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2326-2347. doi:10.1200/JCO.2018.78.8687
6. Kenis C, Decoster L, Flamaing J, et al. Adherence to geriatric assessment-based recommendations in older patients with cancer: a multicenter prospective cohort study in Belgium. *Ann Oncol.* 2018;29(9):1987-1994. doi:10.1093/annonc/mdy210
7. Puts MT, Santos B, Hardt J, et al. An update on a systematic review of the use of geriatric assessment for older adults in oncology. *Ann Oncol.* 2014;25(2):307-315. doi:10.1093/annonc/mdt386
8. Hamaker ME, Te Molder M, Thielen N, van Munster BC, Schiphorst AH, van Huis LH. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - A systematic review. *J Geriatr Oncol.* 2018;9(5):430-440. doi:10.1016/j.jgo.2018.03.014
9. Dottorini L, Catena L, Sarno I, et al. The role of Geriatric screening tool (G8) in predicting side effect in older patients during therapy with aromatase inhibitor. *J Geriatr Oncol.* 2019;10(2):356-358. doi:10.1016/j.jgo.2018.10.007
10. Li D, Soto-Perez-de-Celis E, Hurria A. Geriatric Assessment and Tools for Predicting Treatment Toxicity in Older Adults With Cancer. *Cancer J.* 2017;23(4):206-210. doi:10.1097/PPO.0000000000000269

11. Honecker F, Harbeck N, Schnabel C, et al. Geriatric assessment and biomarkers in patients with metastatic breast cancer receiving first-line mono-chemotherapy: Results from the randomized phase III PELICAN trial. *J Geriatr Oncol.* 2018;9(2):163-169. doi:10.1016/j.jgo.2017.09.009
12. Parks RM, Lakshmanan R, Winterbottom L, Al Morgan D, Cox K, Cheung KL. Comprehensive geriatric assessment for older women with early breast cancer - a systematic review of literature. *World J Surg Oncol.* 2012;10:88. Published 2012 May 17. doi:10.1186/1477-7819-10-88
13. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol.* 2012;13:e148-60.
14. Biganzoli L, Battisti NLM, Wildiers H, et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol* 2021. Published online May 14, 2021 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30741-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30741-5)
15. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol.* 2018;36:2326-47.
16. Hind D, Wyld L, Beverley CB, et al. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(5). CD004272.
17. Nayyar A, Strassle P, Iles K, et al: Survival Outcomes of Early-Stage Hormone Receptor-Positive Breast Cancer in Elderly Women *Ann Surg Oncol* (2020) 27:4853–4860
18. Syed BM, Al-Khyatt W, Johnston SJ, Wong DW, Winterbottom L, Kennedy H, et al. Long-term clinical outcome of oestrogen receptor-positive operable primary breast cancer in older women: a large series from a single centre. *Br J Cancer* 2011;104(9):1393-400.
19. Syed BM, Morgan DA, Ellis IO, Cheung KL. Tamoxifen versus anastrozole as primary endocrine therapy in older women with early operable primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2014 32:15_suppl, e11533-e11533 2014;32(15_Suppl):e115333.
20. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, et al. Sentinel lymph node biopsy compared to complete axillary dissection for staging early breast cancer: results of a randomized trial. *Ann Oncol.* 2009;20:1001-7.
21. Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol.* 24(3):337-44.
22. ABIM Foundation <http://www.choosingwisely.org/societies/society-of-surgical-oncology/> July 12, 2016
23. Louie R, Gaber C, Strassle P et al. Trends in Surgical Axillary Management in Early Stage Breast Cancer in Elderly Women: Continued Over-Treatment. *Ann Surg Oncol* 2020; 27::3426-3433.
24. Sun J, Mathias B, Sun W, et al Is it Wise to Omit Sentinel Node Biopsy in Elderly Patients with Breast Cancer? *Ann Surg Oncol* (2021) 28:320–329
25. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087–2106.
26. Matuschek C, Bölke E, Hausmann J, et al. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2017;12(1):60.
27. Xuan-zhang Huang, You Chen, Wen-jun Chen, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery in older patients with early breast cancer and breast ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(17):28215-25.
28. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:971– 7.
29. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 or older with early breast cancer. Long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013;31: 2382-7.
30. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):266-73.
31. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, Senn HJ, Winer EP, Gnant M; Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021 Jul 6:S0923-7534(21)02104-9. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.023. Epub ahead of print. PMID: 34242744.
32. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, et al; PRIME 2 Trial Investigators. PRIME 2 randomized trial (Postoperative Radiotherapy in Minimum-Risk Elderly): wide local excision and adjuvant hormonal therapy +/- whole breast irradiation in women ≥65 years with early invasive breast cancer: 10 year results. Presented at: 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-12, 2020; Virtual. Abstract GS2-03

33. Williams LJ, Kunkler IH, King CC, et al. A randomized controlled trial of post-operative radiotherapy following breast-conserving surgery in a minimum-risk population. Quality of life at 5 years in the PRIME trial. *Health Technol Assess.* 2011;15(12)1–57.
34. Herskovic AC, Wu X, Christos PJ, Nagar H. Omission of Adjuvant Radiotherapy in the Elderly Breast Cancer Patient: Missed Opportunity? *Clin Breast Cancer.* 2018 Feb 20. pii: S1526-8209(17)30782-6. doi: 10.1016/j.clbc.2018.02.006. [Epub ahead of print]
35. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687–717.
36. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015;386:1341-52.
37. Muss HB, Tu D, Ingle JN, et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. *J Clin Oncol.* 2008;26: 1956–64.
38. Christiansen P, Bjerre K, Ejlersen B, et al. Mortality rates among early-stage hormone receptor-positive breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1363–72.
39. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes - dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22:1736–47.
40. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 126(2):529-37;
41. Chirgwin JH, Giobbie-Hurder A, Coates AS, et al. Treatment adherence and its impact on disease-free survival in the breast international group 1-98 trial of tamoxifen and letrozole, alone and in sequence. *J Clin Oncol.* 2016;34(21):2452-9.
42. Elkin EB, Hurria A, Mitra N, et al. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in a population-based observational cohort. *J Clin Oncol.* 2006;24:2750-6.
43. Giordano SH, Duan Z, Kuo F-Y, et al. Use and outcome of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24: 2750-6.
44. Fargeot P, Bonnetterre J, Rochè H, et al. Disease-free survival advantage of weekly Epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone as adjuvant treatment of operable, node-positive, elderly breast cancer patients: 6year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 08 trial. *J Clin Oncol.* 2004;23: 4622-30.
45. Muss HB. Adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer: who and what? *J Clin Oncol.* 2014;32: 1996-2000.
46. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360: 2055–65.
47. Muss HB, Polley M-Y C; Berry DA, et al. Randomized Trial of Standard Adjuvant Chemotherapy Regimens Versus capecitabine in older Women With Early Breast Cancer: 10-Year Update of the CALGB 49907 Trial. *J Clin Oncol* 2019, 37: 2338-2348
48. Nuzzo F, Morabito A, De Maio E, et al. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for elderly breast cancer patients: safety data from the multicentre phase 3 randomized ELDA trial. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;66:171-80.
49. Jones S, Holmes FA, O’Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol.* 2009;27:1177–83.
50. Freyer G, Campone M, Peron J, et al. Adjuvant docetaxel/cyclophosphamide in breast cancer patients over the age of 70: results of an observational study. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;80: 466–73.
51. Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer. The International Breast Cancer Study Group. Trial VII. *J Clin Oncol.* 2000;18:1412-5.
52. Pinderh MC, Duan Z, Goodwin JS, et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:3808-15.
53. Muss HB, Woolf S, Berry D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and young women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 2005;293:1073-81.
54. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2011;47:8-32.
55. Shulman LN, Berry DA, Cirincione CT, et al. Comparison of doxorubicin and cyclophosphamide versus single-agent paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer in women with 0 to 3 positive axillary nodes: CALGB 40101 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2014;32(22):2311-7.

56. Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ, et al: Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: Results from a herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:2692-8.
57. Brollo J, Curigliano G, Disalvatore D, et al. Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev.* 2012;39(1):44-50.
58. Dall P, Lenzen G, Göhler T, et al. Trastuzumab in the treatment of elderly patients with early breast cancer: Results from an observational study in Germany. *J Ger Oncol.* 2015;6:462-9 .
59. Russel SD, Blackwell KL, Lawrence J, et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: A combined review of cardiac data from the national surgical adjuvant breast and bowel project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2010;28:3416-21.
60. Bowles EJA, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: A retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1293-1305.
61. Chen J, Long JB, Hurria A, et al. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2504-12.
62. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:4222-8.
63. Tsai HAT, Isaacs C, Fu AZ, et al. Risk of cardiovascular adverse events from trastuzumab (Herceptin®) in elderly persons with breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144:163-70.
64. Farolfi A, Melegari E, Aquilina M, et al. Trastuzumab-Induced cardiotoxicity in early breast cancer patients: a retrospective study of possible risk and protective factors. *Heart* 2013;99:634-9.
65. Tarantini L, Cioffi G, Gori S, et al. Trastuzumab adjuvant chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer. *J Card Fail.* 2012;18:113-9.
66. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5:596-603.
67. Piotrowski G, Gawor R, Stasiak A, et al. Cardiac complications associated with trastuzumab in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer overexpressing human epidermal growth factor receptor type 2 – a prospective study. *Arch Med Sci.* 2012;2:227-35.
68. Tolaney SMB, Dang WT, Yardley TC, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(2):134-41.
69. Dall P, Koch T, Göhler T, et al. Trastuzumab without chemotherapy in the adjuvant treatment of breast cancer: subgroup results from a large observational study. *BMC Cancer.* 2018;18:51.
70. Sawaki M; Naruto Taira N, Uemura Y, et al Randomized controlled trial of trastuzumab with or without chemotherapy for HER2-Positive Early Breast Cancer in Older Patients. *J Clin Oncol* 2020: 32, 3743-3752
71. von Minckwitz G, Procter M., de Azambuja E. et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzuma in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:122-131.
72. Brain E, Caillet P, de Glas N, Biganzoli L, Cheng K, Dal Lago L, Wildiers H. HER2-targeted treatment for older patients with breast cancer: An expert position paper from the International Society of Geriatric Oncology. *J Geriatr Oncol.* 2019 Nov;10(6):1003-1013. doi: 10.1016/j.jgo.2019.06.004
73. Pritchard KI, Burris HA, Ito Y, et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with her2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. *Clin Breast Cancer* 2013;13:421-32.
74. Jerusalem G, Mariani E, Ciruelos M, et al. Safety of everolimus plus exemestane in patients with hormone-receptor–positive, HER2–negative locally advanced or metastatic breast cancer progressing on prior non-steroidal aromatase inhibitors: primary results of a phase IIIb, open-label, single-arm, expanded-access multicenter trial (BALLET). *Ann Oncol.* 2016;27:1719–25.
75. Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):654–662
76. Rugo HS, Turner NC, Finn RS, et al. Palbociclib in combination with endocrine therapy in treatment-naive and previously treated elderly women With HR+, HER2– advanced breast cancer: A pooled analysis from randomized Phase 2 and 3 studies. 2017. Available from: https://cancerres.aacrjournals.org/content/77/4_Supplement/P4-22-03
77. Sonke GS, Hart LL, Campone M, et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(3):659-69.
78. Goetz MP, Okera M, Wildiers H et al. Safety and efficacy of abemaciclib plus endocrine therapy (ET) in elderly patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+, HER2-) advanced breast cancer: An age-specific subgroup analysis of MONARCH 2 and 3 trials. 10.1158/1538-7445.SABCS19-P1-19-10 Published February 2020

79. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929-1940. doi:10.1056/NEJMoa1813904
80. Christman K, Muss HB, Case LD, et al. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly the Piedmont Oncology Association experience. *JAMA* 1992;268:57–62.
81. Del Mastro L, Perrone F, Repetto L, et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy in elderly advanced breast cancer patients. A phase II study of Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica (GIOGer). *Ann Oncol.* 2005;16:253-8.
82. Hainsworth JD, Burris HA, Yardley DA, et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:3500-5.
83. Biganzoli L, Coleman R, Minisini A, et al. A joined analysis of two European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) studies to evaluate the role of pegylated liposomal doxorubicin (CaelyxTM) in the treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007; 61:84-9.
84. Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol.* 2005;23:1-7.
85. Vogel C, O'Rourke M, Winer E, et al. Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age or older. *Ann Oncol.* 1999;10:397-402.
86. Muss H, Cortes J, Vahdat L, et al. Eribulin monotherapy in patients aged 70 years and older with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2014;19:318–27.
87. Leo S, Arnoldi E, Repetto L, et al. Eribulin mesylate as third or subsequent line chemotherapy for elderly patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: A multicentric observational study of GIOGer (Italian Group of Geriatric Oncology)-ERIBE. *Oncologist* 2018;24(6):E232-40.
88. Aapro M, Tjulandin B, Bhar P, et al. Weekly nab-paclitaxel is safe and effective in ≥65 years old patients with metastatic breast cancer: a post-hoc analysis. *Breast* 2011;20:468-74.
89. Biganzoli L, Cinieri S, Berardi R, et al. EFFECT: a randomized phase II study of efficacy and impact on function of two doses of nab-paclitaxel as first-line treatment in older women with advanced breast cancer.
90. Rousseau F, Retornaz F, Joly F, et al. Impact of an all-oral capecitabine and vinorelbine combination regimen on functional status of elderly patients with advanced solid tumours: a multicentre pilot study of the French geriatric oncology group (GERICO). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;76:71-78.
91. Biganzoli L, Lichtman S, Michel JP, et al. Oral single-agent chemotherapy in older patients with solid tumours: A position paper from the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Eur J Cancer.* 2015;51:2491-500.
92. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:2666-76.
93. Biganzoli L, Di Vincenzo E, Jiang Z, et al. First-line bevacizumab-containing therapy for breast cancer: results in patients aged ≥70 years treated in the ATHENA study. *Ann Oncol.* 2012;23:111-8.
94. Kaufman PA, Brufsky AM, Mayer M, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in elderly patients with HER2-positive metastatic breast cancer from the registHER observational study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 135:875–83.
95. Crown JP, Burris HA, Boyle F, et al. Pooled analysis of diarrhea events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112:317-25.
96. Azim HA Jr, Agbor-Tarh D, Bradbury I, et al. Pattern of rash, diarrhea, and hepatic toxicities secondary to lapatinib and their association with age and response to neoadjuvant therapy: analysis from the NeoALTTO Trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:4504-11.
97. Miles D, Baselga J, Amadori D, et al. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142:89-99.
98. Diéras V, Harbeck N, Budd GT et al. Trastuzumab emtansine in human epidermal growth factor receptor 2–positive metastatic breast cancer: An integrated safety analysis. *JCO* 2014;32(25):2750-7.
99. Barrios CH, Anton A, Delalogue S, et al. Safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in 373 patients 65 years or older with HER2-positive advanced breast cancer: A subgroup analysis of the Kamilla study. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.603
100. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D et al. First-line Herceptin monotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001;61:37-42.
101. Wildiers H, Tryfonidis K, Dal Lago L, et al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group. *Lancet Oncol.* 2018;19:323-36.

12. Situazioni cliniche particolari

1. O'Brien J, HO A, Wright P, et al Breast-Conserving Surgery in Bilateral Breast Cancer *Ann Surg Oncol* (2015) 22:3389–3396
2. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann of Int Med.* 2002;137:678-87.
3. Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment and survivorship. *Ann Oncol.* 2013;24:1434-43.
4. Cutuli B, Le Nir C, Serin D et al: Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Critical rereviews in Oncology* 2010; 73: 246-254
5. I numeri del cancro in Italia 2020. AIOM-AIRTUM-Siapec-Iap. Available from: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf
6. Giordano SH Male. *Cancer in Men.* *N Engl J Med.* 2018;378:2311-20.
7. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al: Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 72:1117-1130, 2003
8. A Yoney I, A Kucuk, M Unsal: Male breast cancer: a retrospective analysis. *Cancer Raadiother* 2009;13:103-7
9. Greif JM, Pezzi CM, Klimberg VS, et al. Gender differences in breast cancer: analysis of 13,000 breast cancers in men from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol.* 2012:3199-3204.
10. Cardoso F, Bartlett J. M. S., Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: results of the
11. EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018;29:405–17.
12. Egge mann H, Altmann U, Costa SD. Survival benefit of Tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 144, 337–341 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2539-7>
13. Egge mann H, Ignatov A, Stabenow R, et al. Male breast cancer: 20-year survival data for post-mastectomy radiotherapy. *Breast Care (Basel).* 2013;8(4):270-275. doi:10.1159/000354122
14. Harlan LC, Zujewski JA, Goodman MT, Stevens JL. Breast cancer in men in the United States: a population-based study of diagnosis, treatment, and survival. *Cancer.* 2010;116(15):3558-3568. doi:10.1002/cncr.25153
15. Giordano SH, Hortobagyi GN. Leuprolide acetate plus aromatase inhibition for male breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:e42-3.
16. Doyen J, Italiano A, Largillier R, et al. Aromatase inhibition in male breast cancer patients: biological and clinical implications. *Ann Oncol.* 2010;21:1243-5.
17. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline [published online ahead of print, 2020 Feb 14]. *J Clin Oncol.* 2020;JCO1903120. doi:10.1200/JCO.19.03120
18. Cloyd JM, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients: analysis of SEER, 1983-2009. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(5):1545-50.
19. Anelli A, Tran KN, et al: Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients. *Cancer* 74:74-77, 1994
20. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol.* 1999;17:85561.
21. Zagouri F, Sergeantanis TN, Chrysikos D, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Fulvestrant and male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149(1):269-275. doi:10.1007/s10549-014-3240-z
22. Im SA, Mukai H, Park IH, et al. Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study. *J Glob Oncol.* 2019;5:1-19. doi:10.1200/JGO.18.00173
23. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2016 Apr;17 (4):e136] [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17 (7):e270]. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-439. doi:10.1016/S1470-2045(15)00613-0
24. Wedam S; FDA Approval Summary: Palbociclib for Male Patients with Metastatic Breast Cancer. CCR-19-2580
25. Swain SM, Kim SB, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):461-471. doi:10.1016/S1470-2045(13)70130-X
26. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [published correction appears in *N Engl J Med.* 2013 Jun 20;368(25):2442]. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783-1791. doi:10.1056/NEJMoa1209124
27. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-2121. doi:10.1056/NEJMoa1809615
28. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(4):558-566. doi:10.1093/annonc/mdz012

29. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753-763. doi:10.1056/NEJMoa1802905
30. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929-1940. doi:10.1056/NEJMoa1813904
31. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638-3646. doi:10.1200/JCO.2017.75.6155
32. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875-2884. doi:10.1200/JCO.2017.73.7585
33. Hortobagyi GN. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):123. Published 2018 Oct 19. doi:10.1186/s13058-018-1050-7
34. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465-2472
35. Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, et al. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:1504-13.
36. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T, et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study. *BJOG*. 2012;119(13):1572-82.
37. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):45-51.
38. Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC, et al. Increasing incidence of pregnancy associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol*. 2009;114(3):568-72.
39. Eibye S, Kjar SK, Møller L. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006. *Obstet Gynecol*. 2013;122(3):608-17.
40. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, et al. breast cancer diagnosed during pregnancy: adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncol*. 2015;1(8):1145-53.
41. Ploquin A, Pistilli B, Tresch E, et al. 5-year overall survival after early breast cancer diagnosed during pregnancy: A retrospective case-control multicentre French study. *Eur J Cancer*. 2018;95:30-7.
42. Guinee VF, Olsson H, Moller T, et al. Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet* 1994;343:1587-9.
43. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006;106:237-46.
44. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol*. 2013;31(20):2532-9.
45. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, et al. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women <=35 years. *Cancer* 2009;115:1174-84.
46. Anderson BO, Petrek JA, Byrd DR, et al. Pregnancy influences breast cancer stage at diagnosis in women 30 years of age and younger. *Ann Surg Oncol*. 1996;3:204-11.
47. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. *Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. Int J Cancer* 1997;72:720-7.
48. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res*. 1992;83:1143-
49. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991;67:869-72.
50. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055-60.
51. Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:834-42.
52. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology* 2006;239:52-60.
53. Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S, et al. Radiation dose to organs and tissues from mammography: Monte Carlo and phantom study. *Radiology* 246:2007;434-43.
54. Behrman RH, Homer MJ, Yang WT, et al. Mammography and fetal dose. *Radiology* 243:2007; 605-6.
55. Wagner LK, Lester RG, Saldana LR. Exposure of the pregnant patient to diagnostic radiations: a guide to medical management. 2nd ed. Madison, Wis: Medical Physics, 1997.
56. Doyle S, Messiou C, Rutherford JM, et al. Cancer presenting during pregnancy: radiological perspectives. *Clinical Radiology* 2009;64: 857-71.
57. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol*. 2000;27:623-32.

58. Psyrri A, Burtneß B. Pregnancy-associated breast cancer. *Cancer J*. 2005;11:83-95.
59. Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev*. 2005;31:439-47.
60. Ducan P, Pope W, Cohen M, et al. Foetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology* 1986;64:790-4.
61. Gentilini O, Masullo M, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:232-6.
62. Kuerer H, Gwyn K, Ames FC, et al. Conservative surgery and chemotherapy for breast cancer during pregnancy. *Surgery* 2002;131:108-10.
63. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol*. 1999;17:855-61.
64. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, et al. Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:837-43.
65. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol*. 2007;29:5-10.
66. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol*. 2005;16:1855-60.
67. Mondì MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:218-21.
68. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol*. 2004;15:1348-51.
69. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1):78-83.
70. Keleher A, Wendt R III, Delpassand E, et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J*. 2004;10:492-5.
71. International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical irradiation. *Ann ICRP*. 2000;30:1-43.
72. International Commission on Radiological Protection. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and foetus). *Ann ICRP*. 2003;33(1-2):5-206.
73. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol*. 2005;6:328-33.
74. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node negative. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94:1143-50.
75. Doll R, Ringenberg QS, Yarbo JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol*. 1989;16:337-45.
76. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med*. 1992;152:573-6.
77. Ebert U, Löffler H, Kirch W, et al. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther*. 1997;74:207-20.
78. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg*. 2003;138:91-8.
79. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:S1-12.
80. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma*. 2001;2:173-7.
81. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107:1219-26.
82. Aviles A, Neri N, Nambo MJ, et al. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol*. 2006;17:286-8.
83. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol*. 2012;13:256-64.
84. Azim HA Jr, Peccatori FA, Pavlidis N. Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid tumors. *Cancer Treat Rev*. 2010;36:101-9.
85. Pereg D, Lishner M. Maternal and fetal defects of systemic therapy in the pregnant woman with cancer. *Recent results Cancer Res*. 2008;178:21-38.
86. Lambertini M, Martel S, Campbell C, et al. Pregnancies during and after trastuzumab and/or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: Analysis from the NeoALTTO (BIG 1-06) and ALTTO (BIG 2-06) trials. *Cancer*. 2019;125(2):307-16.
87. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;357-349:(2)137;2013.
88. Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into development toxicity testing of monoclonal antibodies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2009;86:328-44.

89. Azim HA Jr, Peccatori FA, Liptrott SJ, et al. Breast cancer and pregnancy: how safe is trastuzumab? *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6:367-70.
90. Andrikopoulou A, Apostolidou K, Chatzinikolaou S, Bletsas G, Zografos E, Dimopoulos MA, Zagouri F. Trastuzumab administration during pregnancy: an update. *BMC Cancer.* 2021 Apr 26;21(1):463. doi: 10.1186/s12885-021-08162-3. PMID: 33902516; PMCID: PMC8074427.
91. Briggs GC, Freeman RK, Yaffee SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation., 7th ed. Philadelphia: William and Wilkins, 2005.
92. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med.* 2013;368(9):368-2013.
93. Tincello DG, Hohnstone MJ. Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT3 antagonist ondansetron (Zofran). *Postgrad Med J.* 1996;72:688-9.
94. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, et al. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:1565-8.
95. Azim HA Jr, Del Mastro L, Scarfone G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: regimen selection, pregnancy, monitoring and more. *Breast* 2011;20:1-6.
96. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1992 Jun;20(6):479-89. doi: 10.1111/j.1365-2559.1992.tb01032.x. PMID: 1607149.
97. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. *Oncologist.* 2014 Aug;19(8):805-13. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0108. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24969162; PMCID: PMC4122475.
98. Page DL, Dixon JM, Anderson TJ, Lee D, Stewart HJ *Histopathology.* 1983 Jul; 7(4):525-36.
99. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Oct; 111(3):541-7.
100. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 7.2021 – August 23, 2021
101. Alison K, Brogi E, Ellis IO, Fox S, Morris E, Sahin A, Salgado R, Sapino A, Sasano H, Schnitt S, Sotiriou C, van Diest P. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Breast Tumours, IARC Library Cataloguing-in-Publication Data, Lyon, 2019.
102. Rakha EA, Gandhi N, Climent F, van Deurzen CH, Haider SA, Dunk L, Lee AH, Macmillan D, Ellis IO. Encapsulated papillary carcinoma of the breast: an invasive tumor with excellent prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2011 Aug;35(8):1093-103. doi: 10.1097/PAS.0b013e31821b3f65. PMID: 21753694.
103. Pettinato G, Manivel CJ, Panico L, Sparano L, Petrella G Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathologic study of 62 cases of a poorly recognized variant with highly aggressive behavior. *Am J Clin Pathol.* 2004 Jun; 121(6):857-66.
104. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M, Bayramoglu H, Ozdemir N Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology.* 2004 Jan; 44(1):18-23.
105. Walsh MM, Bleiweiss IJ Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol.* 2001 Jun; 32(6):583-9.
106. Vingiani A, Maisonneuve P, Dell'orto P, Farante G, Rotmensz N, Lissidini G, Del Castillo A, Renne G, Luini A, Colleoni M, Viale G, Pruneri G. The clinical relevance of micropapillary carcinoma of the breast: a case-control study. *Histopathology.* 2013 Aug;63(2):217-24. doi: 10.1111/his.12147. Epub 2013 Jun 13. PMID: 23763700.
107. Eusebi V, Magalhaes F, Azzopardi JG. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: An aggressive tumor showing apocrine differentiation. *Hum Pathol* 1992;23:655–662.
108. Iorfida M, Maiorano E, Orvieto E, Maisonneuve P, Bottiglieri L, Rotmensz N, Montagna E, Dellapasqua S, Veronesi P, Galimberti V, Luini A, Goldhirsch A, Colleoni M, Viale G. Invasive lobular breast cancer: subtypes and outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Jun;133(2):713-23. doi: 10.1007/s10549-012-2002-z. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22399188.
109. Japaze H, Emina J, Diaz C, Schwam RJ, Gercovich N, Demonty G, Morgenfeld E, Rivarola E, Gil Deza E, Gercovich FG *Breast.* 2005 Feb; 14(1):3-10.
110. Vu-Nishino H, Tavassoli FA, Ahrens WA, Haffty BG. Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jul 15; 62(4):1040-7.
111. Ghabach B, Anderson WF, Curtis RE, Huycke MM, Lavigne JA, Dores GM. Adenoid cystic carcinoma of the breast in the United States (1977 to 2006): a population-based cohort study. *Breast Cancer Res.* 2010; 12(4):R54.
112. Work ME, Andrulis IL, John EM, Hopper JL, Liao Y, Zhang FF, Knight JA, West DW, Milne RL, Giles GG, Longacre TA, O'Malley F, Mulligan AM, Southey MC, Hibshoosh H, Terry MB. Risk factors for uncommon histologic subtypes of breast cancer using centralized pathology review in the Breast Cancer Family Registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Aug; 134(3):1209-20.

113. Cima L, Kaya H, Marchiò C, Nishimura R, Wen HY, Fabbri VP, Foschini MP. Triple-negative breast carcinomas of low malignant potential: review on diagnostic criteria and differential diagnoses. *Virchows Arch*. 2021 Aug 30. doi: 10.1007/s00428-021-03174-7. Epub ahead of print. PMID: 34458945.
114. Hoda RS, Brogi E, Pareja F, Nanjangud G, Murray MP, Weigelt B, Reis-Filho JS, Wen HY. Secretory carcinoma of the breast: clinicopathologic profile of 14 cases emphasising distant metastatic potential. *Histopathology*. 2019 Aug;75(2):213-224. doi: 10.1111/his.13879. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31012486; PMCID: PMC6646069.
115. Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D, Roskelley CD, Melnyk N, Mathers JA, Becker L, Carneiro F, MacPherson N, Horsman D, Poremba C, Sorensen PH. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer Cell*. 2002 Nov;2(5):367-76. doi: 10.1016/s1535-6108(02)00180-0. PMID: 12450792.
116. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M, Hechtman JF, Troiani T, López-Rios F, Douillard JY, André F, Reis-Filho JS. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol*. 2019 Sep 1;30(9):1417-1427. doi: 10.1093/annonc/mdz204. PMID: 31268127.
117. Tse GM, Tan PH, Putti TC, Lui PC, Chaiwun B, Law BK. Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol*. 2006 Oct;59(10):1079-83. doi: 10.1136/jcp.2005.030536. Epub 2006 Feb 7. PMID: 16467167; PMCID: PMC1861754.
118. Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1993; 71: 3020-3024
119. Neron M, Sajous C, Thezenas S, et al: Surgical Margins and Adjuvant Therapies in Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Multicenter Retrospective Study. *Ann Surg Oncol* (2020) 27:1818–1827.
120. Li Y, SONG Y, Lang R et al: Retrospective study of malignant phyllodes tumors of the breast: Younger age, prior fibroadenoma surgery, malignant heterologous elements and surgical margins may predict recurrence
121. Lu Y, Chen Y, Zhu L, et al. Local Recurrence of Benign, Borderline, and Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* (2019) 26:1263–1275
122. Gnerlich J, Williams R, Yao K, et al Utilization of Radiotherapy for Malignant Phyllodes Tumors: Analysis of the National Cancer Database, 1998–2009. *Ann Surg Oncol* 2014; 1222-1230

13. Counseling genetico

1. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66-71.
2. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378:789-92.
3. Breast Cancer Association Consortium; Dorling L.,Carvalho S., Allen J et al, Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med* 2021 Feb 4;384(5):428-439
4. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;23:2402-16.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines 2018. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
6. National Institute for Clinical Excellence- Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Guidelines 2017 Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG164>
7. Cortesi L, Baldassarri B, Ferretti S, et al., A Regional Population-Based Hereditary Breast Cancer Screening Tool in Italy: First 5-year Results, *Cancer Med* 2020;9(7):2579-2589
8. Gori S., Cortesi L., Buttitta F et al., Raccomandazioni 2019 per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma mammario e nei familiari a rischio elevato di neoplasia. Aiom, ottobre 2019, available at https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_Raccomandazione-mammellaBRCA.pdf
9. Plon SE, Eccles DM, Easton D, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat*. 2008;29(11):1282–91.
10. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):222-31.
11. Kurian AW, Munoz DF, Rust P, et al. Online tool to guide decisions for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2012;30(5):497-506.
12. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2019 322(7):666-685

13. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, et al. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD002748.
14. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1055-62.
15. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304:967-75.
16. Guillem JG, Wood WC, Moley JF, et al. ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol.* 2006;24:4642-60.
17. Metcalfe KA, Goel V, Lickley L, et al. Prophylactic bilateral mastectomy: patterns of practice. *Cancer.* 2002;95(2):236-42.
18. Sacchini V, Pinotti JA, Barros AC, et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? *J Am Coll Surg.* 2006;203:704-14.
19. Garwood ER, Moore D, Ewing C, et al. Total skin-sparing mastectomy: complications and local recurrence rates in 2 cohorts of patients. *Ann Surg.* 2009;249:26-32.
20. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, et al. Oncology safety of prophylactic nipple-sparing mastectomy in a population with BRCA mutations: a multi-national study. *JAMA Surg.* 2018;153:123-9.
21. Khansa I, Wang D, Coriddi M, et al. Timing of prophylactic hysterectomy-oophorectomy, mastectomy, and microsurgical breast reconstruction in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Microsurgery.* 2014;34(4):271-6.
22. Boughey JC, Khakpour N, Meric-Bernstam F, et al. Selective use of sentinel lymph node surgery during prophylactic mastectomy. *Cancer* 2006;107:1440-7.
23. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 2002;346:1616-22.
24. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *NEJM* 2002;346:1609-15.
25. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutations carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:80-7.
26. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA* 2006;296:185-192.
27. Finch AP, Lubinski J, Møller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1547-53.
28. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of the BRCA1 and BRCA2 associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol.* 2008;26:1331-7.
29. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2016;109(1).
30. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutations carriers. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1475-9.
31. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutations carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol.* 2005;23:7491-6.
32. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006;7:223-9.
33. Rabban JT, Krasik E, Chen LM, et al. Multistep level sections to detect occult fallopian tube carcinoma in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations: implications for defining an optimal specimen dissection protocol. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:1878-5.
34. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, et al. Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with brca mutations. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1434-40.
35. Havrilesky LJ, Moss HA, Chino J, et al. Mortality reduction and cost-effectiveness of performing hysterectomy at the time of risk-reducing salpingo-oophorectomy for prophylaxis against serous/serous-like uterine cancers in BRCA1 mutation carriers. *Gynecol Oncol.* 2017;3:549-54.
36. Harmsen MG, Arts-de Jong M, Hoogerbrugge N, et al. Early salpingectomy (TUBectomy) with delayed oophorectomy to improve quality of life as alternative for risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers (TUBA study): a prospective non-randomised multicentre study. *BMC Cancer.* 2015;15:593.
37. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, Huzarski T, Tung N, Moller P, et al. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers. *JAMA Oncol* 2018 Aug 1;4(8):1059e65.
38. Gaba F, Manchanda R, Systematic review of acceptability, cardiovascular, neurological, bone health and HRT outcomes following risk reducing surgery in BRCA carriers, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2020;S1521-6934(20)30018-3.
39. Kwon JS, Tinker A, Pansegrau G, et al. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers. *Obstet Gynecol.* 2013;121(1):14-24.

40. Nebgen DR, Hurteau J, Holman LL, et al. Bilateral salpingectomy with delayed oophorectomy for ovarian cancer risk reduction: A pilot study in women with BRCA1/2 mutations. *Gynecol Oncol.* 2018;8258(18):30842.
41. Vreemann S, Gubern-Mérida A, Schlooz-Vries MS et al., Influence of Risk Category and Screening Round on the Performance of an MR Imaging and Mammography Screening Program in Carriers of the BRCA Mutation and Other Women at Increased Risk. *Radiology* 2018;286(2):443-451
42. Cortesi L, Turchetti D, Marchi I, et al. Breast cancer screening in women at increased risk according to different family histories: an update of the Modena Study Group experience. *BMC Cancer.* 2006;6:210.
43. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005;365(9473):1769-78.
44. Le Petross HT, Whitman GJ, Atchley DP, et al. Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer, *Cancer* 2011;117(17):3900-7.
45. Rijnsburger AJ, Obdeijn IM, Kaas R, et al. BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. *J Clin Oncol.* 2010;28(36):5265-73.
46. Berg AW, Zhang Z, Lehrer D, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening mri to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA.* 2012; 307(13):1394-1404.
47. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:75-89.
48. Berg WA, Blume JD, et al. ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299(18):2151-63.
49. Cortesi L, Canossi B, Battista R, et al. Breast ultrasonography (BU) in the screening protocol for women at hereditary-familial risk of breast cancer: has the time come to rethink the role of BU according to different risk categories? *Int J Cancer* 2019;144:1001-9.
50. Elezaby, M., Lees, B., Maturen, K. E., BRCA Mutation Carriers: Breast and Ovarian Cancer Screening Guidelines and Imaging Considerations. *Radiology*, 2019; 291:554–569 •
51. Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, et al. American Society of Clinical. *Oncology J Clin Oncol.* 2009;27: 3235-58.
52. King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001;286:2251-6.
53. Kote-Jarai Z, Powles TJ, Mitchell G, et al. BRCA1/BRCA2 mutation status and analysis of cancer family history in participants of the RoyalMarsden Hospital tamoxifen chemoprevention trial. *Cancer Lett.* 2007;247:259-65.
54. Xu L, Zhao Y, Chen Z, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: a meta-analysis. *Breast Cancer.* 2015;22(4):327-34.
55. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2013;31:3091-9.
56. Gronwald J, Robidoux A, Kim-Sing C, et al. Duration of tamoxifen use and the risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146:421–7.
57. Reding KW, Bernstein JL, Langholz BM, et al. Adjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers in a population-based study of risk of contralateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123:491-8.
58. Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y, et al. Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;98(3):285-94.
59. Manders P, Pijpe A, Hooning MJ, et al. Body weight and risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;126:193–202.
60. King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302:643-6.
61. Pasanisi P, Bruno E, Venturelli E, et al. Serum levels of IGF-I and BRCA penetrance: a case control study in breast cancer families. *Fam Cancer;* 2011;10:521-8.
62. Pasanisi P, Bruno E, Manoukian S, et al. A randomized controlled trial of diet and physical activity in BRCA mutation carriers. *Fam Cancer.* 2014;13(2):181-7.
63. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010;46(12):2275-84.
64. Grandi G, Toss A, Cagnacci A. Combined hormonal contraceptive use and risk of breast cancer in a population of women with a family history. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(1):e15-24.

65. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(8):535-44.
66. Toss A, Grandi G, Cagnacci A, et al. The impact of reproductive life on breast cancer risk in women with family history or BRCA mutation. *Oncotarget* 2017;8(6):9144-54.
67. Kotsopoulos J, Librach CL, Lubinski J, et al. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. *Cancer Causes Control.* 2008;19(10):1111-9.
68. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144:443-55.
69. Davey MG, Davey CM, Ryan EJ et al., Combined breast conservation therapy versus mastectomy for BRCA mutation carriers - A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2021;56:26-34
70. Evron E, Ben-David AM, Goldberg H et al., Prophylactic irradiation to the contralateral breast for BRCA mutation carriers with early-stage breast cancer. *Ann On* 2019;30(3):412-417
71. Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, et al. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3361-6.
72. Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121:389-98.
73. Malone KE, Begg CB, Haile RW, et al. Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol.* 2010;28:2404-10.
74. Cortesi L, Razzaboni E, Toss A, et al. A rapid genetic counselling and testing in newly diagnosed breast cancer is associated with high rate of risk-reducing mastectomy in BRCA1/2-positive Italian women. *Ann Oncol.* 2014;25(1):57-63.
75. Trainer AH, Lewis CR, Tucker K, et al. The role of BRCA mutation testing in determining breast cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7:708-17.
76. Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O, et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. *J Clin Oncol.* 2005;23:4275-86.
77. Metcalfe KA, Lubinski J, Ghadirian P, et al. Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26:1093-7.
78. Boughey JC, Hoskin TL, Degnim AC, et al. Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2702-9.
79. Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:401-9.
80. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2328-35.
81. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ.* 2014;348:g226.
82. Turchetti D, Cortesi L, Federico M, et al. BRCA1 mutations and clinicopathological features in a sample of Italian women with early-onset breast cancer. *Eur J Cancer.* 2000;36(16):2083-9.
83. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:4282-8.
84. Cortesi L, Turchetti D, Bertoni C, et al. Comparison between genotype and phenotype identifies a high-risk population carrying BRCA1 mutations. *Genes Chromosomes Cancer.* 2000;27(2):130-5.
85. Turner NC, Reis-Filho JS. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene* 2006;25:5846.
86. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol.* 2002;20:2310-8.
87. Lehmann BD, Pietenpol JA, Tan AR. Triple-negative breast cancer: molecular subtypes and new targets for therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015;35:e31-9.
88. Rennert G, Bisland-Naggan S, Barnett-Griness O, et al. Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 2007;357:115-23.
89. El-Tamer M, Russo D, Troxel A, et al. Survival and recurrence after breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:157-64.
90. Zhu Y, Wu J, Zhang C, Sun Set al., BRCA mutations and survival in breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7(43):70113-70127
91. Møller P, Borg A, Evans DG, et al. Survival in prospectively ascertained familial breast cancer: analysis of a series stratified by tumour characteristics, BRCA mutations and oophorectomy. *Int J Cancer* 2002;101:555-9.
92. Brekelmans CT, Seynaeve C, Menke-Pluymers M, et al. Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer. *Ann Oncol.* 2006;17:391-400.

93. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res.* 2004;6:R8-17.
94. Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119:13-24.
95. van den Broek AJ, Schmidt MK, van 't Veer LJ, et al. Worse breast cancer prognosis of BRCA1/BRCA2 mutation carriers: what's the evidence? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120189.
96. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, et al. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4975.
97. Cortesi L, Masini C, Cirilli C, et al. Favourable ten-year overall survival in a Caucasian population with high probability of hereditary breast cancer. *BMC Cancer.* 2010;10:90.
98. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2018;19:169-80.
99. DeTalhuetl S., Peron J, Vuilleumier A et al., Clinical outcome of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations according to molecular subtypes. *Sci Rep.* 2020; 10: 7073
100. Kriege M, Seynaeve C, Meijers-Heijboer H. Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2009;27:3764–71.
101. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28:375–9.
102. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):747-56.
103. Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: A multicenter phase ii clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1902-9.
104. Sharma P, López-Tarruella S, García-Saenz JA. Efficacy of neoadjuvant carboplatin plus docetaxel in triple-negative breast cancer: combined analysis of two cohorts. *Clin Cancer Res.* 2017;23:649-57.
105. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al., Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2018;29(7):1497-1508
106. Tung N, Arun B, Hacker MR, et al., TBCRC 031: Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Cisplatin Versus Doxorubicin-Cyclophosphamide in Germline BRCA Carriers With HER2-Negative Breast Cancer (the INFORM trial). *J Clin Oncol* 2020;38(14):1539-1548
107. Wang CJ, Xu Y, Lin Y et al., Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer With BRCA Mutations: A Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020;10:592998

14. Cure Palliative

1. Perceptions of palliative care among patients with advanced cancer and their caregivers. Camilla Zimmermann, Nadia Swami, Monika Krzyzanowska, Natasha Leighl, Anne Rydall, Gary Rodin, Ian Tannock and Breffni Hannon *Canadian Medical Association Journal* July 12, 2016 188 (10) E217-E227; DOI:
2. Legge 38, 15 marzo 2010 “Disposizioni per garantire l’accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore”;
3. Intesa stipulata dalla Conferenza Stato-Regioni il 25.07.2012 sulla definizione dei requisiti minimi e delle modalità organizzative necessari per l’accreditamento delle strutture di assistenza
4. Legge 219, 22 dicembre 2017 , “Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento”

Allegato 1: Lesioni proliferative intraduttali e neoplasia lobulare

* **LESIONI PROLIFERATIVE INTRADUTTALI.** Sono un gruppo di proliferazioni, eterogenee da un punto di vista citologico e architetturale, che originano dall'unità terminale duttulo-lobulare e sono associate ad un aumentato rischio, sebbene di diversa entità, di sviluppo di un successivo carcinoma infiltrante.

Tradizionalmente si riconoscono le seguenti categorie di difficile distinzione istopatologica:

- Iperplasia duttale usuale (UDH);
- Atipia epiteliale piatta (FEA);
- Iperplasia duttale atipica (ADH);
- Carcinoma duttale in situ (DCIS).

I livelli di rischio per lo sviluppo successivo di carcinoma mammario infiltrante vanno da 1,5 volte rispetto a quello della popolazione di riferimento per UDH, a 3-5 volte per ADH, a 8-10 volte per DCIS. Studi immunofenotipici e molecolari hanno fornito inoltre nuove informazioni indicando che la nozione di progressione lineare da epitelio normale a iperplasia, iperplasia atipica, carcinoma in situ e carcinoma infiltrante è troppo semplicistica e che ci sono interconnessioni più complesse tra queste varie lesioni proliferative intraduttali e il carcinoma infiltrante.

Questi dati hanno suggerito che:

- l'UDH presenta scarse similitudini con la maggior parte di ADH, DCIS o carcinoma infiltrante;
- l'ADH presenta molte similitudini con il DCIS a basso grado;
- Il DCIS a basso grado ed il DCIS ad alto grado sembrano rappresentare disordini geneticamente distinti che portano a forme distinte di carcinomi infiltranti;
- La FEA rappresenta una lesione clonale neoplastica con caratteristiche morfologiche, immunoistochimiche e molecolari dell'ADH e del DCIS a basso grado, supportando la nozione di continuità di trasformazione e la comune definizione di "neoplasie intraepiteliali".

È stato pertanto proposto nel 2001 da Tavassoli et al⁴ di sostituire la terminologia tradizionale delle lesioni proliferative intraduttali con quella di Neoplasia Duttale Intraepiteliale (DIN=ductal intraepithelial neoplasia), riservando il termine "carcinoma" ai tumori infiltranti. Il carcinoma intraduttale, nella

classificazione di Tavassoli, viene classificato pertanto nel contesto delle neoplasie duttali intra-epiteliali (DIN) così come riportato nella Tabella 16.1.

Tabella 16.1- Classificazione delle lesioni proliferative intraduttali

Terminologia tradizionale	Terminologia DIN (ductal intraepithelial neoplasia) sec WHO 2003 ¹
Iperplasia duttale usuale (UDH)	Iperplasia duttale usuale (UDH)
Atipia epiteliale piatta (FEA)	Neoplasia intra-epiteliale duttale, grado 1 A (DIN 1 A)
Iperplasia duttale atipica (ADH)	Neoplasia intra-epiteliale duttale, grado 1 B (DIN 1 B)
Carcinoma duttale in situ, basso grado (DCIS grado 1)	Neoplasia intra-epiteliale atipica, grado 1C (DIN 1 C)
Carcinoma duttale in situ, grado intermedio (DCIS grado 2)	Neoplasia intra-epiteliale atipica, grado 2 (DIN 2)
Carcinoma duttale in situ, alto grado (DCIS grado 3)	Neoplasia intra-epiteliale atipica, grado 3 (DIN 3)

Sia nell'edizione WHO del 2012 sia nell'edizione WHO del 2018, la terminologia DIN non è stata riconosciuta. Questo può essere il risultato della mancata introduzione di nuovi criteri diagnostici (utili per ridurre la variabilità inter-osservatore e le difficoltà diagnostiche tra ADH e alcuni casi di DCIS a basso grado), e della variazione terminologica che non hanno aiutato a ridurre la variabilità inter-osservatore (vedere paragrafo 3.4).

** **NEOPLASIA LOBULARE**. Comprende le lesioni epiteliali atipiche che originano nell'unità terminale duttulo-lobulare e sono caratterizzate da una proliferazione di piccole cellule non coese con nuclei piccoli ed uniformi, con o senza coinvolgimento pagetoide dei dotti terminali².

La distinzione tra **iperplasia lobulare atipica (ALH)** e **carcinoma lobulare in situ (LCIS)** si basa sull'estensione della lesione proliferativa²: il carcinoma lobulare in situ classico è diagnosticato quando più della metà degli acini di una unità lobulare sono distesi e distorti dalla proliferazione di cellule sopra descritte.

Una variante di LCIS è la forma di LCIS pleomorfo, caratterizzato da pleomorfismo nucleare marcato con o senza caratteristiche apocrine e comedonecrosi (vedere paragrafo 4.1.3).

Nell'edizione WHO 2019 viene introdotta anche la variante florida di LCIS. In tale variante le cellule di carcinoma lobulare mostrano le medesime caratteristiche del carcinoma lobulare in situ classico ma vi è marcata distensione delle strutture lobulari e duttali che può portare anche ad una architettura

“mass-like” data dalla congruenza di piu’ strutture lobulari e duttali dilatate.

Nella classificazione WHO 2003¹ era stato proposto la terminologia di Neoplasia Lobulare Intra-epiteliale (LIN) per enfatizzare la natura non invasiva; in base a criteri morfologici e all’outcome clinico, la classificazione WHO del 2003¹ proponeva la seguente definizione di LIN, con suddivisione in tre gradi:

- LIN1: iperplasia lobulare atipica
- LIN2: carcinoma lobulare in situ classico
- LIN3: carcinoma lobulare in situ con necrosi centrale, o pleomorfo, o a cellule ad anello con castone.

Tuttavia, la terminologia proposta di LIN non è ancora oggi ampiamente accettata (vedere paragrafo 3.4).

La neoplasia lobulare costituisce un fattore di rischio e non un precursore obbligatorio per lo sviluppo successivo di carcinoma infiltrante della mammella (sia duttale che lobulare), ma solo in una minoranza di donne e dopo lungo follow up.

Nell’ottava edizione dell’American Joint Committee on Cancer-2017, il carcinoma lobulare in situ (LCIS) è stato rimosso dal sistema di classificazione di staging e non è più incluso nella categoria tumori in situ (pTis).

LCIS è trattato come un’entità benigna associata a un rischio di sviluppare un carcinoma in futuro ma non come entità maligna capace di sviluppare metastasi. Tuttavia, viene riportato un commento su un piccolo gruppo di LCIS che ha alto grado nucleare e può esibire necrosi centrale corrispondente al LCIS pleomorfo che può presentare caratteristiche simili al carcinoma duttale in situ (DCIS), incluso il potenziale di sviluppare calcificazioni. Il pannel degli esperti ha discusso se includere questa variante di LCIS nella categoria pTis; tuttavia, secondo gli autori i dati in letteratura riguardanti la prognosi e i criteri di riproducibilità diagnostica per questa variante di LCIS sono insufficienti. I casi che mostrano DCIS e LCIS sono da classificare come pTis (DCIS).

Bibliografia

1. Amin MB, Edge S, Greene F, et al editors. American Joint Committee on cancer (AJCC). Cancer Staging manual. Eight edition. New York, Springer 2017.
2. Hortobagyi GN, Connolly JL, D’Orsi CJ, et al. Breast. IN: Giuliano AE, Connolly JL et al., Edge SB et al. Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017 DOI: 10.3322/caac.21393. Pagg 589-627.
3. tumourclassification.iarc.who.int

4.

Allegato 2: Determinazione di HER2 nel carcinoma della mammella. Raccomandazioni ASCO/CAP

Ad ottobre 2013 sono state pubblicate le nuove raccomandazioni ASCO/CAP¹ per la determinazione di HER2 nel carcinoma della mammella nelle quali sono riportate alcune importanti variazioni rispetto alle precedenti linee del 2007². In particolare, l'algoritmo diagnostico per HER2 è stato modificato tenendo conto dell'eterogeneità del campione tumorale e delle caratteristiche genomiche, è stata aggiunta l'ibridizzazione *in situ* in campo chiaro come metodica accettata di valutazione di HER2, sono stati discussi gli scenari più critici, ed è stata sottolineata la necessità di una correlazione tra il risultato del test e le caratteristiche clinico-patologiche e di una comunicazione tra oncologo e patologo. Ad aprile 2015, il gruppo di I. Ellis di Nottingham ha notificato alcune perplessità sulle linee ASCO/CAP 2013³. Alcune richieste sono state prese in considerazione ed è recentemente apparsa una revisione delle linee guida che tiene conto di queste richieste⁴. Oltre a chiarire la definizione immunohistochimica dello score di positività 2+ ed a moderare le raccomandazioni di ripetizione del test dopo negatività su biopsia, le nuove raccomandazioni si focalizzano soprattutto a chiarire alcuni pattern di ibridazione *in situ* rari (frequenza stimata: 5% circa) ma di difficile interpretazione, facendo riferimenti ai gruppi 2, 3, 4 riportati nel lavoro di Press e collaboratori⁵. L'elenco delle modifiche apportate è riportato in maniera completa nella Tabella 1 della raccomandazioni 2018⁴. Non sono invece cambiate le soglie per i cut off di positività (10% per IHC e ISH, come suggerito dalle raccomandazioni 2013) e nemmeno le soglie ISH per identificare una amplificazione del gene *HER2* o uno stato equivoco, sia con sonda singola sia con sonda a doppio colore. Per la ISH con sonda a doppio colore rimane invariato l'utilizzo dell'algoritmo ISH (analisi di ratio *HER2/CEP17* seguita dall'analisi del numero di copie del gene *HER2*) introdotto con le linee guida ASCO/CAP 2013 che prevede l'analisi della ratio *HER2/CEP17* come primo step e l'analisi del numero medio di copie di *HER2* come secondo step. Il punto di forza dell'introduzione dell'algoritmo ISH è stato il superamento del concetto di POLISOMIA del cromosoma 17, deducibile in maniera indiretta dal numero di copie del CEP17 quando viene utilizzata la sonda doppia e che può abbassare il valore della ratio a <2 anche con un numero di geni ≥ 6 . Il nuovo algoritmo permette il recupero di tutti questi casi

come amplificati e dare l'eleggibilità della paziente al trattamento (*j, Data Supplement 2: Special Issues - 2B) Polysomy*). Tale concetto viene ulteriormente contestualizzato nell'aggiornamento 2018.

Di seguito sono brevemente riportati i punti critici e d'innovazione, sottolineando la necessità di un'attenta e completa lettura delle raccomandazioni qualora si intenda applicarle nella pratica clinica.

PAZIENTI DA TESTARE: HER2 deve essere valutato sul campione tumorale di tutti i pazienti con nuova diagnosi di carcinoma mammario. Per i pazienti che successivamente sviluppano metastasi, HER2 deve essere valutato su un sito metastatico, se il tessuto è disponibile. Le nuove raccomandazioni riconoscono che mutazioni attivanti del gene *HER2* in assenza di amplificazione del gene o di overespressione della proteina offrono un meccanismo alternativo molto meno comune di terapia bersaglio anti-HER2 che al momento è indagato in clinical trial per inibitori tirosin-chinasici⁶. I dati riportati dal trial NRG B-47 (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01275677) hanno confermato assenza di beneficio dal trastuzumab in pazienti con tumore con score 1+ / score 2+ in assenza di amplificazione del gene⁷. Pertanto, l'amplificazione del gene *HER2* valutata tramite ibridizzazione in situ (ISH) o l'overespressione della proteina HER2 valutata tramite immunohistochimica (IHC) rimangono i predittori principali di responsività a terapie target nelle pazienti affette da carcinoma della mammella.

CAMPIONI DA TESTARE: Il campione tissutale della neoplasia primitiva può essere prelevato mediante core biopsy o biopsia chirurgica incisionale o escissionale. Le metastasi possono essere sottoposte a prelievo bioptico a livello della parete toracica, dei linfonodi regionali o degli organi a distanza, a seconda delle sedi di malattia. È essenziale assicurare che il tempo dal prelievo alla fissazione (tempo di ischemia fredda) e il tempo di fissazione (che passa da 6-48 ore del 2007 a 6-72 ore del 2013, confermato nel 2018) siano registrati e considerati nella definizione dei risultati (*Data Supplement 8: Preanalytic Issues ASCO/CAP 2018*). In sintesi, se disponibile, il test andrebbe effettuato sulla core biopsy alla diagnosi. Se il risultato del test è chiaramente positivo o negativo, non è necessario ripetere il test. Se il test è negativo e vi è discordanza con le altre caratteristiche istopatologiche della neoplasia, oppure se la processazione del campione non è avvenuta secondo le raccomandazioni, il test può essere ripetuto su una sezione di tumore ottenuta mediante biopsia escissionale. A questo punto, se il risultato è positivo non è necessario

procedere con ulteriori test, ma se risulta negativo e dal confronto tra oncologo medico e patologo persistono ancora dubbi riguardo il risultato del test, può essere appropriata la ripetizione del test su un differente blocchetto del tumore: se il risultato risulta essere ancora negativo, non sono raccomandati ulteriori test. Le caratteristiche istopatologiche suggestive di una possibile discordanza con il risultato del test per HER2 (sia esso positivo o negativo) sono riportati in maniera dettagliata nella Tabella 2 del testo principale delle raccomandazioni.

Alla luce della maggiore esperienza clinica che conferma l'elevata concordanza nel test di HER2 tra la core e la biopsia escissionale l'aggiornamento delle linee guida del 2018⁴ ha eliminato l'obbligo di ritestare i carcinomi grado 3 e la nuova tabella 2 delle raccomandazioni 2018 indica infatti "se il test HER2 iniziale sul carcinoma primario eseguito sulla core biopsy è negativo, un nuovo test "può" essere richiesto sul tessuto da escissione chirurgica". se si riscontra uno dei seguenti scenari: i) tumori di grado 3; ii) scarsa componente di tumore invasivo sul prelievo bioptico: iii) la resezione chirurgica mostra un carcinoma di alto grado che è morfologicamente diverso dal carcinoma invasivo presente sulla biopsia: iv) il risultato di HER2 su prelievo bioptico è equivoco dopo test IHC e ISH; v) si hanno dubbi sulla manipolazione del prelievo bioptico (ad es. lungo tempo di ischemia, fissazione non adeguata per tempistica o tipologia di fissativo utilizzato) o se il patologo sospetta che il test sia risultato negativo per un test errato⁴.

TIPI DI TEST: i test da utilizzare sono l'immunoistochimica (IHC) e la ibridizzazione *in situ* con fluorescenza (FISH); sono considerate una valida alternativa alla FISH anche le metodiche di ibridizzazione in situ in campo chiaro. Vengono approvate sia metodiche di ISH con sonda singola (per il gene *HER2*) che con doppia sonda (*HER2* e CEP17) (Data Supplement 7A delle Raccomandazioni 2018).. Non vi sono invece sufficienti evidenze a supporto dell'uso di test per mRNA (ad esempio rtPCR) per determinare lo stato di HER2 in pazienti non selezionati (Data Supplement 7A delle Raccomandazioni 2018).

L'aggiornamento 2018 raccomanda l'utilizzo preferenziale di test a doppia sonda, per il gene HER2 e per il centromero del cromosoma 17, anche se riconosce che diversi assay a singola sonda posseggono

l'approvazione delle agenzie regolatorie e sono ampiamente utilizzati⁴. Nella categoria di risultato equivoca definita con la sonda a singolo colore si raccomanda, se l'IHC ha score 2+, di ritestare con sonda a doppio colore e seguire le raccomandazioni a riguardo (cfr. prossima sezione).

CRITERI PER LA VALUTAZIONE DEL RISULTATO DEL TEST di IMMUNOISTOCHEMICA (IHC) e di IBRIDIZZAZIONE IN SITU (ISH)

Consultare le Figure 1-6 del testo principale delle Raccomandazioni ASCO-CAP 2018 e il data supplement intitolato “2018-her2-testing-algorithms”⁴.

Consultare anche la Tabella 1 del testo principale delle Raccomandazioni ASCO-CAP 2018⁴.

TEST POSITIVO:

IMMUNOISTOCHEMICA (IHC)

IHC 3+, definita come “colorazione completa, intensa e circonferenziale di una popolazione contigua e omogenea di almeno il 10% delle cellule”. Il cut off del 30% di cellule HER2 positive, raccomandato nel 2007, può essere causa di esclusione di pazienti dal trattamento. Per questo si raccomanda di utilizzare il cut off di >10% di cellule positive, precedentemente stabilito come criterio di eleggibilità alla terapia adiuvante con trastuzumab in studi prospettici randomizzati (*a, Data Supplement 1: 2013 Update Rationale and Background Information*). Tale definizione è confermata dalle raccomandazioni 2018.

IBRIDAZIONE IN SITU (ISH)

Contando almeno 20 cellule di due aree separate in una popolazione contigua ed omogenea:

Con sonda singola: media copie di *HER2* ≥ 6

Con sonda doppia:

HER2/CEP17 ratio ≥ 2 e media di copie di *HER2* ≥ 4 (gruppo 1 secondo Press et al.⁵);

HER2/CEP17 ratio ≥ 2 e media di copie di *HER2* < 4 (gruppo 2 secondo Press et al.⁵): necessità di ulteriore analisi;

HER2/CEP17 ratio < 2 e media di copie di *HER2* ≥ 6 (gruppo 3 secondo Press et al.⁵): necessità di ulteriore analisi.

=> Ulteriore analisi nel caso di risultato “*HER2/CEP17* ratio ≥ 2 e media di copie di *HER2* < 4 ”: reflex test in IHC se si è eseguita ISH front-line, oppure conta in ISH da parte di un secondo operatore in cieco al primo con nuova conta di almeno 20 cellule. Nel caso di IHC: se si ottiene score 3+, considerare il caso come positivo; se si ottiene score 0/1+ considerare il risultato come negativo con commento (cfr*); se si ottiene score 2+: effettuare seconda conta ISH con operatore in cieco ai risultati del primo operatore con nuova conta di almeno 20 cellule includendo l’area di invasione con score 2+ in IHC. Nel caso di ISH: se si conferma il pattern di *HER2/CEP17* ratio ≥ 2 e media di copie di *HER2* < 4 , allora si consiglia di considerare il test negativo inserendo un commento (cfr *); se il risultato di conta ISH varia di categoria, gli esperti suggeriscono di decidere secondo procedure interne la categoria finale.

Questa modifica ad opera delle raccomandazioni 2018 per la categoria *HER2/CEP17* ratio ≥ 2 vuole rispondere alla principale critica all’algoritmo diagnostico con sonda doppia, che prevede prima la determinazione della ratio e poi la valutazione del numero di copie di *HER2*: ovvero relativa all’inserimento tra i “positivi” anche di casi che avrebbero un basso numero di copie di *HER2* e che con il test a sonda singola sarebbero stati valutati “equivoci” o “negativi”. Per esempio, i casi con 1 segnale CEP17 (MONOSOMICI e per altro rari) se hanno anche solo 2 copie di *HER2* sono riportati come amplificati in quanto la ratio risulta ≥ 2 . Bhargava e Dabbs⁸ hanno stressato come sia un “non senso biologico” considerare amplificati casi con basso numero di segnali *HER2*, visto che 4 geni *HER2* possono essere presenti, per esempio, in fase di proliferazione cellulare. Gli stessi autori contestano il riferimento bibliografico al trial HERA a giustificare la scelta, poiché nella definizione dell’out-come i 48 casi con queste caratteristiche non erano considerati separatamente. Recentemente Press e collaboratori⁵ hanno inoltre riportato i dati di outcome di pazienti con tumore definito HER2 positivo per tali caratteristiche di ISH non evidenziando un beneficio del trattamento con trastuzumab per tali pazienti.

*Il Commento suggerito dagli esperti nel caso di risultato negativo a seguito della conferma da parte del secondo operatore come *HER2/CEP17* ratio ≥ 2 e media di copie di *HER2* < 4 è come segue: “*Vi è una evidenza limitatata circa l’efficacia della terapia anti-HER2 nel piccolo sottogruppo di casi con ratio *HER2/CEP17* ≥ 2 e un numero medio di copie per cellula di 4. Negli studi clinici randomizzati di prima*

generazione con trastuzumab in adiuvante pazienti con tali caratteristiche che sono stati assegnate in maniera random al braccio di trattamento con trastuzumab non sembrano mostrare un miglioramento in termini di sopravvivenza libera da malattia o di sopravvivenza globale, tuttavia data la limitatezza delle pazienti in studio non si possono trarre conclusioni definitive. L'IHC dovrebbe essere utilizzata a complemento dell'ISH per definire lo stato di HER2 in questi pazienti. Se il risultato dell'IHC non è score 3+, si raccomanda di considerare il campione come HER2 negativo, visto il basso numero medio di copie di HER2 e la mancanza di una overespressione della proteina.”

(Tipo: evidence based; qualità dell'evidenza: intermedia; forza della raccomandazione: raccomandazione forte).

Una ripetizione del test su altri campioni tissutali disponibili può essere un altro approccio appropriato in tale scenario, e in casi di interpretazione particolarmente difficile o se i risultati sono dibattuti, una consultazione tra esperti può essere presa in considerazione come anche l'utilizzo di sonde alternative o di altri metodi di analisi genetica.

=> Ulteriore analisi nel caso di risultato “*HER2/CEP17 ratio <2 e media di copie di HER2 ≥6*”: reflex test in IHC se si è eseguita ISH front-line, oppure conta in ISH da parte di un secondo operatore in cieco al primo con nuova conta di almeno 20 cellule. Nel caso di IHC: se si ottiene score 3+, considerare il caso come positivo; se si ottiene score 0/1+ considerare il risultato come negativo con commento (cfr **); se si ottiene score 2+: effettuare seconda conta ISH con operatore in cieco ai risultati del primo operatore con nuova conta di almeno 20 cellule includendo l'area di invasione con score 2+ in IHC. Nel caso di ISH: se si conferma il pattern di *HER2/CEP17 ratio <2 e media di copie di HER2 ≥6*, allora si consiglia di considerare il test positivo; se il risultato di conta ISH varia di categoria, gli esperti suggeriscono che il risultato dovrebbe essere deciso secondo procedure interne per definire la categoria finale.

Riguardo a tale scenario le raccomandazioni 2018 sottolineano che data l'evidenza che alcuni dei casi con tale pattern (gruppo 3 secondo Press et al.) presentano amplificazione del gene *HER2* e non polisomia del cromosoma 17, in particolare quando la conta media del gene *HER2* è elevata, gli esperti sostengono di

dover continuare a classificare tali casi come HER2 positivi a meno che l'IHC sia chiaramente negativa (score 0 or 1+)⁸⁻¹⁴.

Una ripetizione del test su altri campioni tissutali disponibili può essere un altro approccio appropriato in tale scenario, e in casi di particolare difficile interpretazione o se i risultati sono dibattuti, una consultazione tra esperti può essere presa in considerazione come anche l'utilizzo di sonde alternative o di altri metodi di analisi genetica. Tuttavia, si sottolinea come l'uso di sonde alternative in tale setting non dovrebbe essere messo in atto in maniera routinaria come standard a causa della mancanza di dati di sopravvivenza a riguardo.

** Il Commento suggerito dagli esperti nel caso di IHC negativa dopo ISH con *HER2/CEP17* ratio <2 e media di copie di *HER2* ≥ 6 è come segue: *“Vi è una evidenza limitatata circa l'efficacia della terapia anti-HER2 nei casi con *HER2/CEP17*<2 in assenza di overespressione della proteina perchè tali pazienti non sono risultati eleggibili nei trial di prima generazione con pazienti trattate con trastuzumab in fase adiuvante. Quando lo score IHC è 0/1+ si raccomanda di considerare il campione come HER2 negativo”*. (Tipo: evidence based; qualità dell'evidenza: intermedia; forza della raccomandazione: raccomandazione forte).

TEST EQUIVOCO:

In caso di risultato equivoco del test, sia che si utilizzi IHC o ISH, deve essere effettuato un test riflesso (reflex) utilizzando la metodica alternativa sullo stesso campione (ISH se come test iniziale era stata effettuata IHC e viceversa), oppure utilizzando la stessa metodica o la metodica alternativa su un altro campione, se disponibile. Qualora il test riflesso non dia un risultato definitivo positivo o negativo, il patologo dovrebbe rivedere le caratteristiche istopatologiche e se possibile confrontarsi con l'oncologo riguardo test addizionali di HER2, o agire in autonomia per favorire una diagnosi definitiva e comunque sempre documentare i test aggiuntivi (tipo di test, tipo di campione analizzato) nel referto patologico in una sezione di commenti.

IMMUNOISTOCHEMICA (IHC)

Le raccomandazioni 2018 rivedono la definizione di tale categoria come segue: IHC 2+, definita come colorazione completa di membrana da debole a moderata in >10% delle cellule di carcinoma invasivo”.

La discussione relativa a pattern inusuali di immunocolorazione è stata introdotta nella legenda della figura 1 delle raccomandazioni 2018 come segue: “Colorazioni inusuali di HER2 in IHC che non sono completamente coperte dalle definizioni in uso possono essere osservate. In pratica, questi pattern sono rari e se incontrati devono essere considerati IHC equivoci. Per esempio, alcuni sottogruppi specifici di carcinomi mammari mostrano la colorazione IHC che è da moderata a intensa, ma incompleta (basolaterale o laterale) e possono essere HER2 amplificati. Un altro esempio descrive una colorazione circonferenziale IHC di membrana che è intensa ma in <10% delle cellule tumorali (pattern eterogeneo ma molto limitato nella sua estensione.”.

Un test di tipo equivoco con score 2+ in IHC richiede necessariamente l’analisi ISH.

IBRIDAZIONE IN SITU (ISH)

- Con sonda singola: media copie di *HER2* $\geq 4 < 6$: necessità di ulteriore analisi;

- Con sonda doppia: *HER2/CEP17* ratio < 2 e media di copie di *HER2* $\geq 4 < 6$ (gruppo 4 secondo Press et al.⁵): necessità di ulteriore analisi.

Ulteriore analisi nel caso di risultato “media copie di *HER2* $\geq 4 < 6$ ”: se IHC è score 2+, eseguire sonda a doppio colore e seguire le raccomandazioni per la sonda a doppio colore;

Ulteriore analisi nel caso di risultato “*HER2/CEP17* ratio < 2 e media di copie di *HER2* $\geq 4 < 6$ ”: reflex test in IHC se si è eseguita ISH front-line, oppure conta in ISH da parte di un secondo operatore in cieco al primo con nuova conta di almeno 20 cellule. Nel caso di IHC: se si ottiene score 3+, considerare il caso come positivo; se si ottiene score 0/1+ considerare il risultato come negativo con commento (cfr ***); se si ottiene score 2+: effettuare seconda conta ISH con operatore in cieco sui risultati del primo operatore con nuova conta di almeno 20 cellule includendo l’area di invasione con score 2+ in IHC. Nel caso di ISH: se si conferma il pattern di *HER2/CEP17* ratio < 2 e media di copie di *HER2* $\geq 4 < 6$, allora si consiglia di considerare il test negativo con commento (cfr ***); se il risultato di conta ISH varia di categoria, gli

esperti suggeriscono che il risultato dovrebbe essere deciso secondo procedure interne per definire la categoria finale.

***Il Commento suggerito dagli esperti nel caso di risultato negativo a seguito della conferma da parte del secondo operatore di risultato ISH equivoco è come segue: *“Non è sicuro se pazienti con stato di HER2 che presenta un numero medio di copie per cellula > 4.0 e < 6.0 e una ratio HER2/CEP17 < 2.0 possano beneficiare di terapie anti-HER2 in assenza di overespressione della proteina (IHC score 3+). Se il risultato ottenuto è vicino alla soglia per la positività secondo ratio vi è una elevata probabilità che ripetere il test porti stocasticamente a un risultato differente. Pertanto, quando il risultato di IHC non è positivo con score 3+ si suggerisce di considerare il campione HER2 negativo senza ulteriori test sul medesimo preparato.”*

(Tipo: evidence based; qualità dell'evidenza: intermedia; forza della raccomandazione: raccomandazione forte).

Le linee guida sottolineano come tale categoria abbia rappresentato e rappresenti una problematica sia per i patologi che per gli oncologi. In assenza di un risultato chiaramente positivo o negativo molto spesso tali casi sono stati sottoposti a test multipli (multipli campioni analizzati dello stesso paziente) e alcuni laboratori si sono affidati all'utilizzo di sonde alternative che mappano in regioni diverse dalla regione centromerica del cromosoma 17. Molte di queste sonde non sono clinicamente validate e tale pratica ha portato ad avere referti che includono più conte e un risultato finale che riporta la presenza di una amplificazione di *HER2* se una delle conte rileva una ratio > 2 . Dopo attenta valutazione di tale pratica e in base alla mancanza di dati di sopravvivenza gli esperti si esprimono come contrari all'utilizzo di tale approccio nella routine diagnostica standard.

In casi particolari correlazioni cliniche con altri fattori (ad esempio grado istologico e istotipi speciali) o ripetizione del test su altri preparati dello stesso paziente può essere appropriato. In casi di particolare difficile interpretazione o se i risultati sono dibattuti, una consultazione tra esperti può essere presa in considerazione come anche l'utilizzo di sonde alternative o di altri metodi di analisi genetica. Tuttavia, l'uso di sonde alternative non dovrebbe rappresentare la pratica standard in tale categoria.

TEST NEGATIVO:*IMMUNOISTOCHEMICA (IHC)*

IHC 1+, definita come “colorazione incompleta di membrana, debole/appena percettibile in >10% delle cellule di carcinoma invasivo”. IHC 0, definita come “assenza di colorazione o colorazione incompleta di membrana debole/appena percettibile in \leq 10% delle cellule di carcinoma invasivo”. I casi negativi in IHC (0 e 1+) non devono essere testati di routine con ISH, in quanto il comitato di esperti non è stato capace di identificare uno specifico sottogruppo che potrebbe beneficiare di test reflex se il risultato dell’IHC è inferiore a 2+ (*h, Data Supplement 2: Special Issues - 2D) Consideration for Mandatory Retesting of All HER2-Negative Tests*),

IBRIDAZIONE IN SITU (ISH)

Con sonda singola: copie di *HER2* <4: confrontare con IHC (score 0/1+) e/o con sonda doppio colore;

Con sonda doppia: *HER2/CEP17* ratio <2 con media di copie di *HER2* <4.

TEST INDETERMINATO: si tratta di categoriaggià considerata nel 2013, utilizzabile se per ragioni tecniche (per esempio: non adeguato trattamento del campione, artefatti da schiacciamento, fallimento del test) uno o entrambi i test (IHC e ISH) non possono essere riportati come positivi, negativi o equivoci.

ETEROGENEITÀ all’analisi ISH: si specifica come ogni popolazione di cellule aggregate amplificate che siano >10% della popolazione delle cellule tumorali debba essere contata separatamente (*Data Supplement 7B) Heterogeneity-ASCO/CAP 2018*) I risultati devono pertanto essere riportati separatamente includendo ratio *HER2/CEP17*, numero di copie di *HER2* e *CEP17* (se disponibili) e percentuale di cellule amplificate. Nelle linee guida 2013 si riportava che la decisione di definire come clinicamente rilevante solo l’eterogeneità in forma di due popolazioni tumorali chiaramente distinte era stata molto dibattuta dagli esperti. Molto più frequentemente si riscontrano carcinomi con un misto di cellule amplificate e non amplificate: i) in forma di cellule singole in un background di cellule non amplificate: ii) in forma di

aggregati di cellule amplificate intercalati da altri gruppi di cellule non amplificate. Questi ultimi due pattern non vengono discussi ulteriormente in maniera specifica nelle nuove raccomandazioni del 2018, che parlano più genericamente di identificazione dell'identificazione di una popolazione di cellule aggregate con amplificazione del gene. *MODALITÀ DI REFERTAZIONE (I Data Supplement 9: Reporting Elements for IHC and Reporting Elements for ISH)*: nei supplementi delle linee guida è specificata una serie di dati che devono essere inclusi nel referto rendendolo più completo e paragonabile nel tempo. Questo deve tenere conto delle nuove modalità di refertazione della ISH introdotte nel 2018 e riassunte nella Tabella 1⁴. Resta importante la *COMUNICAZIONE* del clinico con la paziente che deve essere informata sull'importanza della determinazione delle caratteristiche biologiche del tumore, della determinazione di HER2, sul tipo di tessuto utilizzato per le analisi e sul tipo di test, sull'importanza di ritestare nuovi tumori o siti metastatici specificando la possibilità di discordanze tra i test nel tempo e spiegare che esistono linee guida per il test HER2.

Bibliografia

1. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31:3997-4013.
2. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:118-45.
3. Rakha EA, Pignatelli M, Shaaban A, et al. National guidelines and level of evidence: comments on some of the new recommendations in the American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists human epidermal growth factor receptor 2 guidelines for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(11):1301-2.
4. 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;36(20):2105-2122. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8738.
5. Press MF, Sauter G, Buysse M, et al. HER2 Gene Amplification Testing by Fluorescent In Situ Hybridization (FISH): Comparison of the ASCO-College of American Pathologists Guidelines With FISH Scores Used for Enrollment in Breast Cancer International Research Group Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2016;34(29):3518-28. doi: 10.1200/JCO.2016.66.6693.
6. Ma CX, Bose R, Gao F, et al. Neratinib efficacy and circulating tumor DNA detection of HER2 mutations in HER2 non amplified metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(19):5687-95. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0900.
7. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE, et al. NSABP B-47 (NRG oncology): Phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with adriamycin (A) and cyclophosphamide (C) → (A) weekly paclitaxel (WP), or docetaxel (T) and C with or without a year of trastuzumab (H) in women with node-positive or high-risk node-negative invasive breast cancer (IBC) expressing HER2 staining intensity of IHC 1+ or 2+ with negative FISH (HER2-Low IBC). Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium, December 5-9, 2017 San Antonio, TX
8. Marchiò C, Lambros MB, Gugliotta P, et al. Does chromosome 17 centromere copy number predict polysomy in breast cancer? A fluorescence in situ hybridization and microarray-based CGH analysis. *J Pathol.* 2009;219(1):16-24. doi: 10.1002/path.2574.
9. Troxell ML, Bangs CD, Lawce HJ, et al. Evaluation of Her-2/neu status in carcinomas with amplified chromosome 17 centromere locus. *Am J Clin Pathol.* 2006;126(5):709-16.

10. Moelans CB, de Weger RA, van Diest PJ. Absence of chromosome 17 polysomy in breast cancer: analysis by CEP17 chromogenic in situ hybridization and multiplex ligation-dependent probe amplification. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120(1):1-7. doi: 10.1007/s10549-009-0539-2.
11. Yeh IT1, Martin MA, Robetorye RS, et al. Clinical validation of an array CGH test for HER2 status in breast cancer reveals that polysomy 17 is a rare event. *Mod Pathol.* 2009;22(9):1169-75. doi: 10.1038/modpathol.2009.78.
12. Vranic S, Teruya B, Repertinger S, et al. Assessment of HER2 gene status in breast carcinomas with polysomy of chromosome 17. *Cancer.* 2011;117(1):48-53. doi: 10.1002/cncr.25580.
13. Hanna WM, Rüschoff J, Bilous M, et al. HER2 in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity. *Mod Pathol.* 2014;27(1):4-18. doi: 10.1038/modpathol.2013.103.
14. Tse CH, Hwang HC, Goldstein LC, et al. Determining true HER2 gene status in breast cancers with polysomy by using alternative chromosome 17 reference genes: implications for anti-HER2 targeted therapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4168-74. doi: 10.1200/JCO.2011.36.0107.

Caratteristiche istopatologiche suggestive di possibile discordanza del test HER2

Criteria da considerare *

Un nuovo test HER2 non dovrebbe essere richiesto se si verificano le seguenti caratteristiche istopatologiche e il test iniziale di HER2 è risultato negativo:

Carcinoma di grado istologico 1 dei seguenti tipi:
 Carcinoma duttale o lobulare infiltrante, ER e PgR positivo
 Tubulare (almeno 90% puro)
 Mucinoso (almeno 90% puro)
 Cribriforme (almeno 90% puro)
 Carcinoma Adenoideocistico (almeno 90% puro) e spesso TN

Un nuovo test HER2 dovrebbe essere richiesto se si verificano le seguenti caratteristiche istopatologiche e il test iniziale HER2 è risultato positivo:

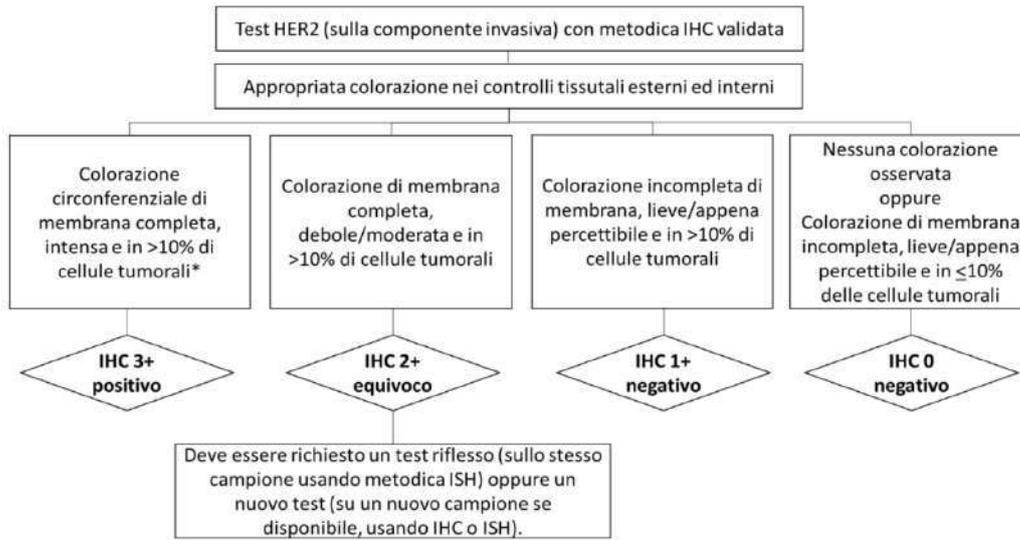
Carcinoma di grado istologico 1 dei seguenti tipi:
 Carcinoma duttale o lobulare infiltrante, ER e PgR positivo
 Tubulare (almeno 90% puro)
 Mucinoso (almeno 90% puro)
 Cribriforme (almeno 90% puro)
 Carcinoma Adenoideocistico (almeno 90% puro) spesso TN

Se il risultato iniziale del test HER2 eseguito su una core biopsy del carcinoma mammario primario è negativo, un nuovo test HER2 può essere ripetuto sul campione escissionale se si osserva una delle seguenti caratteristiche:

Grado 3
 Piccola quantità di tumore invasivo nella core biopsy
 Il campione di resezione contiene carcinoma di alto grado morfologicamente diverso da quello presente nella core biopsy
 Il risultato del test HER2 effettuato sulla core biopsy è equivoco dopo entrambi i test ISH e ICH
 C'è un dubbio circa la manipolazione del campione della core biopsy (lungo periodo di ischemia, breve periodo di tempo nel fissativo, fissativi differenti della formalina) oppure il patologo nutre dei dubbi circa la negatività del test.

* I criteri da considerare nel caso di dubbi relativi alla discordanza con le caratteristiche istopatologiche o con possibili risultati del test HER2 falsi negativi o falsi positivi.

Mod. da Wolff A.C et al, JCO 2018



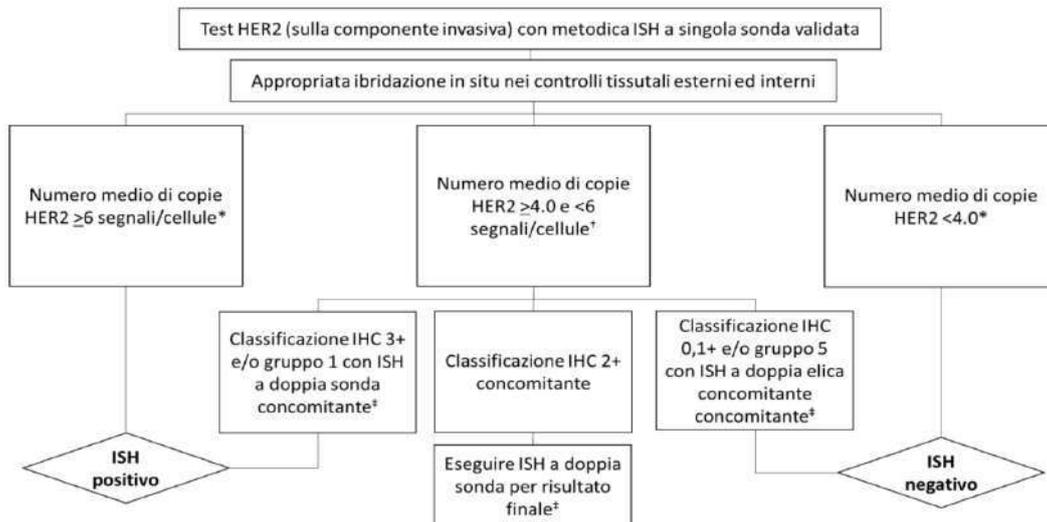
Algoritmo 1. Algoritmo per la valutazione dell'espressione di HER2 con metodica immunocitochimica (IHC) della componente invasiva di un campione di carcinoma mammario.

NOTA: i risultati finali riportati presuppongono una non apparente discordanza istopatologica osservata dal patologo.

Possono essere riscontrati pattern di colorazione di HER2 in IHC inusuali e non inclusi in queste definizioni. Nella pratica, questi pattern sono rari e dovrebbero essere considerati "IHC 2+ equivoci".

Valutata con obiettivo a basso potere di ingrandimento ed osservata all'interno di una popolazione cellulare contigua invasiva ed omogenea.

(Mod. da Wolff A.C. et al JCO 2018)



Algoritmo 2. Algoritmo per la valutazione dell'amplificazione di HER2 con metodica ibridazione in situ (ISH) della componente invasiva di un campione di carcinoma mammario usando ISH a singola sonda

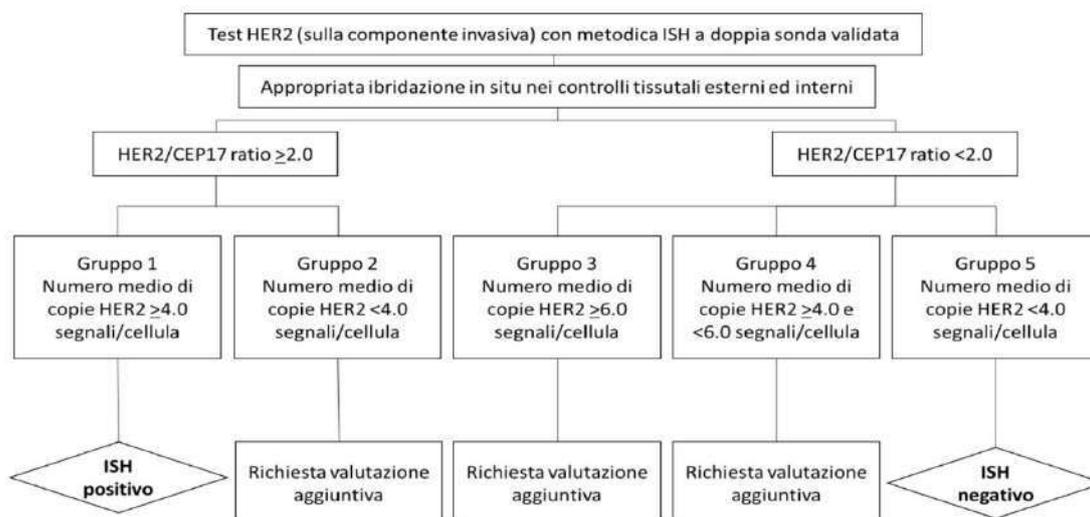
NOTA: i risultati finali riportati presuppongono una non apparente discordanza istopatologica osservata dal patologo.

*È indicato che la valutazione concomitante con immunocitochimica (IHC) diventi parte integrante dell'interpretazione dei risultati dell'ibridazione in situ a singola sonda.

†Eseguire IHC (se non già eseguita) e/o ISH a doppia sonda utilizzando sezioni dallo stesso campione tissutale usato per l'analisi ISH a singola sonda. Se il risultato della valutazione IHC è "2+ equivoco", è raccomandabile l'esecuzione anche di ISH a doppia sonda.

‡Se la valutazione iniziale con ISH a doppia sonda riconduce ai gruppi 2,3 o 4, seguire l'Algoritmo 3.

(Mod. da Wolff A.C. et al, JCO 2018)



Algoritmo 3. Algoritmo per la valutazione dell'amplificazione di HER2 con metodica ibridazione in situ (ISH) della componente invasiva di un campione di carcinoma mammario usando ISH a doppia sonda.

NOTA: i risultati finali riportati presuppongono una non apparente discordanza istopatologica osservata dal patologo.

Per quanto riguarda i gruppi 2,3 e 4, se non già eseguita, dovrebbe essere eseguita IHC utilizzando sezioni dallo stesso campione di tessuto usato per la valutazione ISH e i vetrini per ISH e IHC dovrebbero essere revisionati contemporaneamente in modo da guidare la selezione delle aree da valutare mediante ISH. Per maggiori dettagli sulla valutazione aggiuntiva per i gruppi 2,3,4 si rimanda alla pubblicazione Wolff A.C. et al, JCO 2018.

(Mod. da Wolff A.C. et al, JCO 2018)

SUPPLEMENTI ALLE RACCOMANDAZIONI ASCO/CAP 2018⁴

- Data Supplement 1: Search Strategy String and Dates
- Data Supplement 2: QUOROM Diagram
- Data Supplement 3: 2018 Focused Update Clinical Questions
- Data Supplement 4: 2013 All Clinical Questions
- Data Supplement 5: Research Survey
- Data Supplement 6: Open Comment Period
- Data Supplement 7: Types of Assays for Inclusion and Heterogeneity
- Data Supplement 8: Pre-analytic Issues
- Data Supplement 9: International Quality Assurance Program links

Allegato 3: “La prescrizione dei Test Molecolari Multigenici Prognostici di Tumori (TMMP della Mammella” – Documento prodotto nel 2017 dal Consiglio Superiore di Sanità (Sessione L (2014-2017) Sezione I)

Il Consiglio Superiore di Sanità (Sessione L (2014-2017) Sezione I) del Ministro della Salute ha prodotto nel 2017 un documento “La Prescrizione dei Test Molecolari Multigenici Prognostici di Tumori (TMMP) della Mammella”, che specifica che in Italia i TMMP non sono al momento inseriti tra i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e quindi non sono rimborsabili; sono utilizzati senza specifiche regole istituzionali, ma sulla base delle esigenze cliniche su singoli casi e della possibilità delle pazienti di provvedere direttamente a coprirne il costo.

Per l'introduzione nella pratica clinica come prestazione offerta dal SSN occorre tuttavia una regolamentazione che ne governi l'esecuzione, la qualità e l'applicazione a tutela dei pazienti, nonché un'analisi dei costi nell'ottica di una politica economico sanitaria efficace ed efficiente. In tale documento sono pertanto prodotte le seguenti raccomandazioni:

Il Test Molecolare Multigenico Prognostico (TMMP) dovrebbe essere applicato per definire le pazienti con carcinoma della mammella non candidabili alla chemioterapia adiuvante, in linea con le Raccomandazioni internazionali.

La prescrizione del TMMP deve essere unica per il tumore mammario operato. I TMMP maggiormente utilizzati in Italia e validati dal punto di vista analitico e clinico (indagine a fine prognostico per definire la categoria di rischio di recidiva) sono: Endopredict®, Mammaprint®, Oncotype DX®, Prosigna®.

Le Società Scientifiche devono definire la popolazione delle pazienti per le quali è utile applicare il TMMP e prevedere uno specifico consenso informato per le pazienti che rientrano nella popolazione eleggibile al TMMP.

Sono escluse dall'utilizzo del TMMP le pazienti:

con tumore della mammella triplo negativo (ER-/PR-/HER2-) e i tumori HER2+.

che per motivi clinici o anagrafici non possono ricevere la chemioterapia.

portatrici di tumore per il quale il trattamento è certo (ormonoterapia vs ormonoterapia + chemioterapia) sulla base dei parametri prognostici standard.

I Centri accreditati per l'esecuzione dei TMMP devono offrire la copertura della popolazione eleggibile al test molecolare e garantire tempi di esecuzione e refertazione (*turn around time*) in grado di assicurare l'inizio della terapia secondo le raccomandazioni oncologiche.

Il costo del test deve prevedere anche i controlli di qualità (intra- e inter-laboratorio per lo stesso TMMP). Deve essere garantito un livello di qualità ottimale della diagnostica anatomico-patologica sui tumori della mammella e dei risultati dei test immunofenotipici per ER, PR, HER2, Ki67.

Devono essere seguite tutte le procedure che garantiscono un'ottimale conservazione dei campioni chirurgici dei carcinomi della mammella su cui eseguire la diagnostica, secondo le indicazioni delle "Linee guida tracciabilità, raccolta, trasporto, conservazione e archiviazione di cellule e tessuti per indagini diagnostiche di Anatomia patologica" elaborate dal Consiglio Superiore di Sanità nel 2015 e pubblicate sul sito web del Ministero della Salute.

(http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2369_allegato.pdf).

Allegato 4: Classificazione AJCC 2017- Ottava edizione

Classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione)
Classificazione clinica
<p>Tumore primitivo (T): Tx: tumore primitivo non definibile T0: non evidenza del tumore primitivo Tis: carcinoma in situ: Tis (DCIS) Carcinoma duttale in situ Tis (Paget) Malattia di Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo e/o in situ nel parenchima mammario sottostante⁽¹⁾ T1: tumore della dimensione massima fino a 20 mm T1mi: microinvasione \leq 1 mm T1a: tumore dalla dimensione compresa tra 1 mm e 5 mm (arrotondare misurazioni comprese tra 1.0-1.9 mm a 2 mm) T1b: tumore dalla dimensione >5 mm e \leq 10 mm T1c: tumore dalla dimensione $>$ 10 mm e \leq 20 mm T2: tumore superiore a 20 mm ma non superiore a 50 mm nella dimensione massima T3: tumore superiore a 50 mm nella dimensione massima T4: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute (ulcerazione o noduli cutanei)⁽²⁾ T4a: estensione alla parete toracica (esclusa la sola aderenza/invasione del muscolo pettorale) T4b: Ulcerazione della cute e/o noduli cutanei satelliti ipsilaterali e/o edema della cute (inclusa cute a buccia d'arancia) che non presenta i criteri per definire il carcinoma infiammatorio T4c: presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b T4d: carcinoma infiammatorio⁽³⁾</p> <p>Linfonodi regionali (N): Nx: linfonodi regionali non valutabili (ad esempio, se precedentemente asportati) N0: linfonodi regionali liberi da metastasi (agli esami strumentali e all'esame clinico) N1: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali mobili (livello I-II) cN1mi: micrometastasi (approssimativamente 200 cellule, deposito maggiore di 0.2 mm, ma nessuno maggiore di 2.0 mm)⁽⁴⁾ N2: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) che sono clinicamente fissi o fissi tra di loro; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari N2a: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) fissi tra di loro o ad altre strutture N2b: metastasi solamente nei linfonodi mammari interni omolaterali e in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari (livello I-II) N3: metastasi in uno o più linfonodi sottoclaveari omolaterali (livello III ascellare) con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari del livello I, II; o nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari livello I-II; o metastasi in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni N3a: metastasi nei linfonodi sottoclaveari omolaterali N3b: metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari N3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari</p> <p>Metastasi a distanza (M): Mx: metastasi a distanza non accertabili (ma la diagnostica per immagini non è richiesta per assegnare la categoria M0) M0: non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza cM0(i+): non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza, ma depositi di cellule tumorali evidenziati mediante biologia molecolare o microscopicamente nel sangue, midollo osseo o in altri tessuti diversi dai linfonodi regionali, di dimensioni non superiori a 0,2 mm in una paziente senza segni o sintomi di metastasi M1: metastasi a distanza evidenziate mediante classici esami clinico e radiologico e/o istologicamente dimostrate di dimensioni superiori a 0,2 mm (pM).</p>
Classificazione patologica
<p>pT: Tumore primitivo La classificazione patologica del tumore primitivo corrisponde a quella clinica. pN: Linfonodi regionali⁽⁵⁾ pNx: i linfonodi regionali non possono essere definiti (ad esempio: non sono stati prelevati o sono stati rimossi in</p>

Classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione)

precedenza)

pN0: non metastasi nei linfonodi regionali identificate istologicamente o presenza di sole cellule tumorali isolate (ITC)
Nota: si definiscono cellule tumorali isolate (isolated tumor cell= ITC) piccoli aggregati di cellule non più grandi di 0,2 mm o singole cellule tumorali o un piccolo raggruppamento di cellule con meno di 200 cellule in una singola sezione istologica. Le cellule tumorali isolate possono essere evidenziate con i metodi istologici tradizionali o con metodi immunohistochimici. I linfonodi contenenti solo cellule tumorale isolate sono esclusi dalla conta totale dei linfonodi positivi ai fini della classificazione N, ma dovrebbero essere inclusi nel numero totale dei linfonodi esaminati.

pN0 (i-): non metastasi nei linfonodi regionali all'istologia (con colorazione standard ematossilina eosina), negativo il metodo immunohistochimico

pN0 (i+): presenza di cellule maligne (ITC) nei linfonodi regionali non superiori a 0,2 mm (evidenziate con ematossilina –eosina o con l'immunohistochimica)

pN0 (mol-): non metastasi nei linfonodi regionali istologicamente accertate, RT-PCR (real time- polymerase chain reaction) negativa

pN0 (mol+): RT-PCR positiva ma non metastasi nei linfonodi regionali all'istologia o all'immunohistochimica; non identificate ITC

pN1: micrometastasi; o metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali; e/o metastasi (micro- o macro-) nei linfonodi mammari interni omolaterali rilevate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili⁽⁵⁾

pN1mi: micrometastasi (aggregato di cellule tumorali contigue di dimensioni superiori a 0,2 mm e/o più di 200 cellule, ma non più grandi di 2 mm)

pN1a: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno una metastasi delle dimensioni massime superiori a 2 mm

pN1b: metastasi nei linfonodi mammari interni, ITC escluse

pN1c: combinazione di pN1a e pN1b

pN2: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi mammari interni omolaterali agli esami strumentali in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

pN2a: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno una localizzazione tumorale delle dimensioni massime superiori a 2 mm

pN2b: metastasi clinicamente rilevabili⁽⁶⁾ nei linfonodi mammari interni, con o senza conferma istologica, in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

pN3: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari (livello III ascellare) omolaterali; o metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali evidenti all'indagine strumentale in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari positivi livello I-II; o metastasi in più di 3 linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche evidenziate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili⁽⁶⁾; o metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

pN3a: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali (almeno uno delle dimensioni massime superiori a 2 mm); o metastasi nei linfonodi sottoclavicolari (linfonodi ascellari III livello)

pN3b: pN1a o pN2a in presenza di cN2b (linfonodi mammari interni omolaterali positivi all'analisi strumentale), o

pN2a in presenza di pN1b

pN3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

⁽¹⁾ I carcinomi nel parenchima mammario associati con malattia di Paget sono classificati in base al diametro e alle caratteristiche della malattia parenchimale, sebbene debba essere annotata la malattia di Paget.

⁽²⁾ La sola invasione del derma non permette la classificazione del tumore come pT4.

⁽³⁾ Il carcinoma infiammatorio è caratterizzato da alterazioni cutanee tipiche che coinvolgono un terzo o più della cute mammaria. È importante sottolineare che la diagnosi di carcinoma infiammatorio è fondamentalmente clinica. Le alterazioni della cute possono essere dovute al linfedema causato dagli emboli tumorali nei vasi linfatici, ma il riscontro istologico di tali emboli non è necessario per la diagnosi di carcinoma infiammatorio. Emboli tumorali nei linfatici non associati alle alterazioni cutanee dovrebbero essere categorizzati secondo il diametro tumorale.⁽⁴⁾ cN1mi è raramente utilizzato ma può essere appropriato in rari casi dove il linfonodo sentinella sia stato effettuato prima dell'intervento chirurgico, molto verosimilmente questo si può verificare nei casi trattati con terapia neoadiuvante.

⁽⁵⁾ I suffissi (sn) e (fn) dovrebbero essere aggiunti alla categoria N per denotare la conferma di metastasi basata sul linfonodo sentinella o su FNA/core biopsy, rispettivamente

⁽⁶⁾ Clinicamente rilevabili= rilevati mediante studi di diagnostica per immagini (esclusa la linfoscintigrafia) o mediante esame clinico e con caratteristiche altamente sospette per malignità o presunta macrometastasi patologica in base ad agoaspirato con ago sottile ed esame citologico.

NOTA: Il carcinoma lobulare in situ (LCIS) è un'entità benigna ed è stata rimossa dalla stadi azione TNM del Manuale AJCC-Ottava edizione (2017).

Classificazione in stadi del carcinoma mammario –AJCC 2017 (Ottava edizione)

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

*T1 include T1mic

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

-M0 comprende M0(i+).

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

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

-La designazione di stadio può cambiare se esami diagnostici per immagine rivelano la presenza di metastasi a distanza, a condizione che siano stati eseguiti entro quattro mesi dalla diagnosi in assenza di progressione di malattia e che la paziente non abbia ricevuto terapia neoadiuvante.

-I prefissi “yc” ed “yp” applicati alla classificazione T e alla classificazione N indicano la stadiazione dopo terapia neoadiuvante. Nessun gruppo di stadio è assegnato nel caso di ottenimento di una risposta completa patologica (ad esempio ypT0ypN0cM0).

T	N	M	G	Stato di Her2*	Stato di ER	Stato di PgR	Prognostic Stage Group
Tis	N0	M0	1-3	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	0
T1	N0	M0	1	Positivo	Qualsiasi	Qualsiasi	IA
T1	N0	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IA
T1	N0	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
T1	N0	M0	3	Positivo	Positivo	Qualsiasi	IA
T0-1	N1mi	M0	1	Positivo	Qualsiasi	Qualsiasi	IA
T0-1	N1mi	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IA
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
T0-1	N1mi	M0	3	Positivo	Positivo	Qualsiasi	IA
Pannello MultiGenico** – Oncotype DX Recurrence Score <11							
T1-2	N0	M0	1-3	Negativo	Positivo	Qualsiasi	IA
T1	N0	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IB
T1	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T1	N0	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IB
T1	N0	M0	2	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IB
T1	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T1	N0	M0	3	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IB
T1	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IB
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IB

T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	3	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IB
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T2	N0	M0	1-3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T2	N0	M0	1,2	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T1	N1	M0	1-3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T1	N1	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T2	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IB***
T2	N1	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IB***
T0-2	N2	M0	1-2	Positivo	Positivo	Positivo	IB***
T3	N1-2	M0	1	Positivo	Positivo	Positivo	IB***
T3	N1-2	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IB***
T1	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIA***
T1	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIA***
T1	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIA***
T1	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Positivo	IIA***
T1	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Negativo	IIA***
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T0-1	N1mi	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T0-1	N1	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIA
T0-1	N1	M0	1-2	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
T0-1	N1	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T2	N0	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIA
T2	N0	M0	1-2	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIA
T2	N0	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
T2	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
T2	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T0-2	N2	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIA***
T3	N1-2	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIB
T0-1	N1	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	3	Positivo	Negativo	Positivo	IIB
T2	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIB
T2	N0	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	3	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIB
T2	N1	M0	1	Positivo	Qualsiasi	Qualsiasi	IIB
T2	N1	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIB
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIB
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIB
T3	N1-2	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIA***

T0-1	N1	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-1	N1	M0	3	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIA
T2	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIA***
T2	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA***
T2	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIA***
T2	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	2	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	3	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	2	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	3	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIIA
T0-2	N2	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	2	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIIA
T3	N1-2	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N1-2	M0	2	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIA
T4	N0-2	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
Qualsiasi	N3	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIIA***
T2	N1	M0	1-2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIB***
T2	N1	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB***
T3	N0	M0	1-2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIB
T3	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
T4	N0-2	M0	1	Positivo	Qualsiasi	Qualsiasi	IIIB
T4	N0-2	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
T4	N0-2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
T4	N0-2	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
Qualsiasi	N3	M0	1	Positivo	Qualsiasi	Qualsiasi	IIIB
Qualsiasi	N3	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
Qualsiasi	N3	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
Qualsiasi	N3	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
T2	N1	M0	3	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIC***
T3	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIC***
T0-2	N2	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC***
T0-2	N2	M0	3	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIC***

T3	N1-2	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIC***
T3	N1-2	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC***
T3	N1-2	M0	3	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIC***
T4	N0-2	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	1	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Negativo	Qualsiasi	Qualsiasi	IIIC
Qualsiasi	N3	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
Qualsiasi	N3	M0	1	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
Qualsiasi	N3	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
Qualsiasi	N3	M0	2	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
Qualsiasi	N3	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
Qualsiasi	N3	M0	2	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
Qualsiasi	N3	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
Qualsiasi	N3	M0	3	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
Qualsiasi	N3	M0	3	Negativo	Qualsiasi	Qualsiasi	IIIC
Qualsiasi	Qualsiasi	M1	1-3	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	IV
*Nei casi in cui lo stato di Her2 sia definito equivoco all'ISH (FISH o CISH) secondo le linee guida ASCO/CAP 2013 dovrebbe essere considerato negativo							
**In caso di Oncotype DX non eseguito o non disponibile o se il Recurrence Score è ≥ 11 per pazienti con tumori T1-2 N0 M0 Her2 negativo ER positivo, il Prognostic Stage Group deve essere attribuito sulla base delle categorie anatomiche e dei biomarcatori sopra indicati. Oncotype DX è l'unico pannello multigenico incluso nella classificazione prognostica in quanto supportato da dati prospettici di Livello 1 in pazienti con Recurrence Score < 11 .							
***Indica uno Stadio in cui l'uso del grado e dei fattori prognostici determina un salto > 1 Stadio rispetto a quello Anatomico (ad esempio dallo Stadio Anatomico IIB a quello Prognostico IB)							

Allegato 5: Modelli di Gail e Tyrer-Cuzyck di predizione del rischio di carcinoma mammario

MODELLO DI GAIL ¹	
Età (valido per donne di età compresa tra 35 e 85 anni)	
Età menarca	7-11 anni
	12-13 anni
	>13 anni
Età al primo parto a termine	Nessuna
	< 20 anni
	20-24 anni
	25-29 anni
	≥ 30 anni
Familiare di primo grado con diagnosi di carcinoma mammario	0
	1
	≥ 1
Numero biopsie mammarie negative	0
	1
	≥ 1
Razza/Etnia	Bianca
	Afro-Americana
	Ispanica
	Asiatico-Americana
	Americo-Indiana/Nativa d'Alaska

MODELLO DI TYRER-CUZICK ²	
Età (anni)	
BMI (body mass index)	< 21
	21-23
	23-25
	25-27
	>27
Età al menarca (anni)	
Parità	0
	< 20 anni
	20-24 anni
	25-29 anni
	≥ 30
Età alla menopausa (se applicabile)	<35
	35-39
	40-44
	45-49
	50-54
≥ 55	
Storia di patologia mammaria benigna associata ad aumentato rischio di carcinoma mammario (iperplasia, iperplasia atipica, LCIS)	
Storia di carcinoma ovarico	
Uso di terapia ormonale sostitutiva	
Storia familiare (compresi: carcinoma mammario ed ovarico, discendenza Ashkenazi, test genetico se effettuato)	

Bibliografia

1. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst. 1989;81(24):1879-1886. doi:10.1093/jnci/81.24.1879

-
2. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors [published correction appears in *Stat Med.* 2005 Jan 15;24(1):156]. *Stat Med.* 2004;23(7):1111-1130. doi:10.1002/sim.1668

Allegato 6: Elementi degli studi sui biomarcatori tumorali che costituiscono la determinazione dei livelli di evidenza

Table 1. Elements of tumor marker studies that constitute Levels of Evidence determination*

Category Element	A Prospective	B Prospective using archived samples	C Prospective/observational	D Retrospective/observational
Clinical trial	PCT designed to address tumor marker	Prospective trial not designed to address tumor marker, but design accommodates tumor marker utility Accommodation of predictive marker requires PRCT	Prospective observational registry, treatment and follow-up not dictated	No prospective aspect to study
Patients and patient data	Prospectively enrolled, treated, and followed in PCT	Prospectively enrolled, treated, and followed in clinical trial and, especially if a predictive utility is considered, a PRCT addressing the treatment of interest	Prospectively enrolled in registry, but treatment and follow-up standard of care	No prospective stipulation of treatment or follow-up; patient data collected by retrospective chart review
Specimen collection, processing, and archival	Specimens collected, processed, and assayed for specific marker in real time	Specimens collected, processed, and archived prospectively using generic SOPs. Assayed after trial completion	Specimens collected, processed, and archived prospectively using generic SOPs. Assayed after trial completion	Specimens collected, processed and archived with no prospective SOPs
Statistical design and analysis	Study powered to address tumor marker question	Study powered to address therapeutic question and underpowered to address tumor marker question Focused analysis plan for marker question developed before doing assays	Study not prospectively powered at all. Retrospective study design confounded by selection of specimens for study Focused analysis plan for marker question developed before doing assays	Study not prospectively powered at all. Retrospective study design confounded by selection of specimens for study No focused analysis plan for marker question developed before doing assays
Validation	Result unlikely to be play of chance Although preferred, validation not required	Result more likely to be play of chance that A but less likely than C Requires one or more validation studies	Result very likely to be play of chance Requires subsequent validation studies	Result very likely to be play of chance Requires subsequent validation

* PCT = prospective controlled trial; PRCT = prospective randomized controlled trial; SOPs = standard operating practices.

- 1 Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Nov 4;101(21):1446-52. doi: 10.1093/jnci/djp335. Epub 2009 Oct 8. PMID: 19815849; PMCID: PMC2782246.

Allegato 7: scheda registro AIFA di Olaparib

E Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	LYNPARZA (olaparib)		
O Campo obbligatorio	Carcinoma della mammella		
<p>Lynparza è indicato, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2 negativo, e con mutazioni della linea germinale BRCA1/2. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero stati non eleggibili per questi trattamenti (vedere paragrafo 5.1). I pazienti con cancro della mammella e recettore ormonale (HR)-positivo, devono inoltre aver progredito durante o dopo una precedente terapia endocrina o devono essere considerati non eleggibili per la terapia endocrina</p>			
<p><u>Indicazione rimborsata:</u> Lynparza è indicato, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2 negativo, <u>HR-negativo</u> e con mutazioni della linea germinale BRCA1/2. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con un'antraciclina e con <u>platino</u> nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero stati non eleggibili per questi trattamenti (vedere paragrafo 5.1).</p>			
1- Scheda Registrazione paziente (RP)			
E Età	≥18 aa		
2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)			
Caratteristiche della malattia			
O Data della prima diagnosi di carcinoma mammario			
E Carcinoma della mammella	HER2 positivo		blocc a
	HER2 negativo		
E Status recettoriale	HR-positivo		blocc a
	HR-negativo		
O Espressione PDL1	Non valutato		
	Non rilevabile		
	<1%		
	≥1% e <5%		
	≥5 e <10%		
E Satus mutazionale BRCA	≥10%		
	mutazione germinale BRCA1 patogena o sospetta patogena		
	mutazione germinale BRCA2 patogena o sospetta patogena		
	mutazione germinale BRCA1/2 non patogena		blocc a
	mutazione somatica BRCA 1		blocc a
	mutazione somatica BRCA 2		blocc a
O Tipo istologico	non mutato		blocc a
	non valutato		blocc a
	Carcinoma duttale infiltrante		
		Carcinoma lobulare infiltrante	
		Carcinoma tubulare	

	Carcinoma cribriforme		
	Carcinoma mucinoso		
	Altro: specificare		
O	Stadio della malattia	Localmente avanzato	
		Metastatico	
O	Se metastatico, indicare le sedi di malattia	Polmone	
		Encefalo	
		Fegato	
		Surrene	
		Ossa	
		Linfonodi	
	Altro: specificare		
E	Paziente con metastasi cerebrali clinicamente stabili?	Si	
		No	blocc a
O	Performance status secondo la scala ECOG	0	
		1	
		2	
		3	blocc a
		4	blocc a
Trattamenti precedenti			
O	Precedente terapia (neo)adiuvante	Si	
		No	(A)
E	Il trattamento includeva	Si	
		0	
		1	

	0	
E Linee di chemioterapia ricevute	1	
	2	
	≥ 3	Blocca
E I trattamenti ricevuti includevano un'antraciclina e un taxano?	Si No	(E)
E Il trattamento con antracicline e taxani era controindicato?	Si	Blocca. La domanda compare se il paziente non è stato trattato con antracicline e taxani [risposto (A) or (B) AND (C), (D), or (E)].
	No	
C Il paziente è stato, inoltre, trattato con:	Anti-VEGF	
	Immunoterapia	
	Altro: specificare	

O	Il paziente è stato trattato con chemioterapia a base di platino?	Si, in setting metastatico	
		No	
E	Il trattamento con sali di platino era controindicato?	Si No	Blocca
E	DFI (disease-free interval) ≥ 12 mesi dall'ultima somministrazione di sali di platino?	Si	
E	Progressione durante terapia con Sali di platino?	No	blocca
		Si	blocca
		No	
O	Funzionalità renale	Normale	
		Compromessa	
O	Indicare il grado di compromissione renale	Lieve	Lynparza può essere somministrato nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 mL/min) senza alcun aggiustamento della dose (vedi RCP).
		Moderata	Per i pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 mL/min) la dose raccomandata di Lynparza è di 200 mg (due compresse da 100 mg) due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 400 mg; vedi RCP).

		Grave Terminale	Lynparza non è raccomandato per l'uso nei pazienti con compromissione renale severa o compromissione renale severa soltanto se il beneficio è superiore al potenziale rischio, e il paziente deve essere monitorato attentamente per valutare la funzione renale e rilevare l'eventuale insorgenza di eventi avversi.	Si, in setting (neo)adiuvante
O	Funzionalità epatica	Normale Compromessa		
E	Indicare il grado di compromissione epatica	Child Pugh A Child Pugh B Child Pugh C	Blocca. Lynparza non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (classe C secondo la classificazione Child-Pugh), poiché la sicurezza e la farmacocinetica non sono state studiate in questi pazienti.	
E	Precedente terapia con altro inibitore di PARP?	Si No	Blocca	
E	Olaparib sarà somministrato in monoterapia?	Si No	blocca	
E	Il clinico ha preso visione di quanto riportato in RCP ai paragrafi 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 (Posologia e modo di somministrazione, Controindicazioni, Avvertenze speciali e Precauzioni d'impiego, Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione, Fertilità gravidanza e allattamento)?	Si No	blocca	
<p>La sezione seguente è relativa al 'Paziente già in trattamento' secondo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uso compassionevole - Legge 648/96 (senza monitoraggio tramite i registri AIFA) - Legge 326/2003 Art. 48 - Studi clinici. <p>NOTA: L'eleggibilità per questi pazienti (risposta 'Si' alla domanda 'Paziente già in trattamento') è riferita all'inizio reale del trattamento con il medicinale. La raccolta delle informazioni è necessaria ai fini del proseguimento del trattamento e follow up (inserimento delle Rivalutazioni-stato di malattia obbligatorie) a carico del SSN. Il trattamento effettuato (RFn/DFn) nel periodo precedente alla rimborsabilità SSN non rientra nei calcoli dell'applicazione dell'eventuale MEA.</p>				
O	Paziente già in trattamento con olaparib secondo le indicazioni approvate EMA e secondo i criteri di monitoraggio richiesti dalla scheda AIFA?	Si No		
Se si alla domanda precedente indicare:				
O	Data della prima somministrazione di olaparib	.././....		
O	Numero di cicli (1 ciclo = 28 gg) già ricevuti	...		

3- Scheda Richiesta Farmaco (RF)			
<p>La dose raccomandata di Lynparza compresse è 300 mg (due compresse da 150 mg) da assumere due volte al giorno, equivalenti ad una dose giornaliera totale di 600 mg. La compressa da 100 mg è disponibile per la riduzione della dose. Si raccomanda di proseguire il trattamento fino alla progressione della malattia in atto o fino ad una inaccettabile tossicità. Non ci sono dati di efficacia e di sicurezza sul ritrattamento dei pazienti con cancro alla mammella. Il trattamento può essere sospeso per gestire le reazioni avverse quali nausea, vomito, diarrea e anemia, e si può prendere in considerazione l'eventualità di ridurre le dose (vedere paragrafo 4.8). La dose raccomandata può essere ridotta a 250 mg (una compressa da 150 mg ed una compressa da 100 mg) due volte al giorno (equivalenti ad una dose giornaliera totale di 500 mg). Se è richiesta un'ulteriore riduzione della dose, è raccomandata una riduzione a 200 mg (due compresse da 100 mg) due volte al giorno (equivalenti ad una dose giornaliera totale di 400 mg). Per i pazienti con compromissione renale moderata la dose raccomandata della formulazione in compresse è di 200 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 5.2). Lynparza non è raccomandato per l'uso nei pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale; tuttavia, il farmaco può essere usato nei pazienti con compromissione renale severa soltanto se il beneficio è superiore al potenziale rischio, e il paziente deve essere monitorato attentamente per valutare la funzione renale e rilevare l'eventuale insorgenza di eventi avversi. Lynparza non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (classe C secondo la classificazione Child-Pugh), poiché la sicurezza e la farmacocinetica non sono state studiate in questi pazienti. Se deve essere co-somministrato un inibitore del CYP3A forte, si raccomanda una riduzione della dose di Lynparza a una compressa da 100 mg due volte al giorno (dose/die 200 mg). Se deve essere co-somministrato un inibitore del CYP3A moderato si raccomanda una riduzione della dose di Lynparza a 150 mg (una compressa da 150 mg) due volte al giorno (dose/die 300 mg) (paragrafi 4.4 e 4.5).</p>			
La durata della RF è di 4 SETT			
O	Data richiesta farmaco	.././....	
O	Posologia (mg/die)	300 x 2	
		250 X 2	
		200 x 2	
		150 x 2	
		100 x 2	
O	Dose totale (mg)	...	in automatico
E	È stato eseguito emocromo completo e il paziente è monitorato per la tossicità ematologica?	Si	
		No	blocco
Dalla RF2 in poi:			
O	Ci sono state reazioni avverse al medicinale?	Si	Link RNFV
		No	
4- Scheda Dispensazione Farmaco (DF)			
O	Dispensazione numero	in automatico
O	Identificativo dispensazione	in automatico
O	Data dispensazione farmaco	.././....	
	Lista AIC	Numero di confezioni	
O	150 mg – compresse rivestite con film - blister alu/alu- 56 compresse AIC 043794041/E	(MG 8400/CONFEZIONE)
O	100 mg – compresse rivestite con film - blister alu/alu- 56 compresse AIC 043794027/E	(MG 5600/CONFEZIONE)
O	% confezioni partizionate	..	
O	Dose da dispensare	mg
O	Dose dispensata	mg
5- Scheda Rivalutazione (RIV)			
Rivalutazioni obbligatoria ogni 3 cicli			
O	Data di RV	.././....	
E	Stato di malattia	Remissione completa	
		Remissione parziale	
		Stabilità	
		Progressione	
O	Esame con il quale è stato determinato lo stato della malattia (possibili scelte multiple)	PET/TC	
		RMN	
		TC	

		Ecografia	
		Scintigrafia	
		Esame clinico	
		Rx torace	
O	Funzionalità renale	Normale	
		Compromessa	
O	Indicare il grado di compromissione renale	Lieve	Lynparza può essere somministrato nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 mL/min) senza alcun aggiustamento della dose (vedi RCP).
		Moderata	Per i pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 mL/min) la dose raccomandata di Lynparza è di 200 mg (due compresse da 100 mg) due volte al giorno (equivalente ad una dose giornaliera totale di 400 mg; vedi RCP).
		Grave	Lynparza non è raccomandato per l'uso nei pazienti con compromissione renale severa o
		Terminale	compromissione renale severa soltanto se il beneficio è superiore al potenziale rischio, e il paziente deve essere monitorato attentamente per valutare la funzione renale e rilevare l'eventuale insorgenza di eventi avversi.

O	Funzionalità epatica	Normale	
		Compromessa	
E	Indicare il grado di compromissione epatica	Child Pugh A	
		Child Pugh B	
		Child Pugh C	Blocca. Lynparza non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (classe C secondo la classificazione Child-Pugh), poiché la sicurezza e la farmacocinetica non sono state studiate in questi pazienti.
O	Il paziente ha avuto una reazione nociva e non voluta al medicinale nel ciclo precedente?	Si	Link RNFV
		No	
E	Il paziente ha sviluppato sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta?	Si	blocco ed obbligo a FT
		No	
E	Il paziente prosegue il trattamento?	Si	
		No	blocco ed obbligo a FT
6- Scheda Fine Trattamento (FT)			
O	Data di FT	.././....	
O	Causa del FT	Progressione	
		Tossicità	
		Perso al follow up	
		Decisione Clinica	
		Decisione Paziente	
		Causa non dipendente dal farmaco	
		Chiusura monitoraggio	selezionabile dalla data di chiusura Registro
Decesso			

O	Se Decesso indicare se il motivo del FT è:	Progressione di malattia
		Tossicità al medicinale
		Altro
O	Se Decesso indicare la data del decesso:	.././....
O	Stato di malattia al termine del trattamento	Remissione completa
		Remissione parziale
		Stabilità
		Progressione
		Non valutato
O	Migliore risposta ottenuta in corso di trattamento	Remissione completa (RC)
		Remissione parziale (RP)
		Stabilità (SD)
		Progressione (PD)
		Non valutata (NV)
O	Esame con il quale è stato determinato lo stato della malattia (possibili scelte multiple)	Esame clinico
		Ecografia
		TC
		RM
		Scintigrafia
		PET
		Rx torace
O	Il paziente ha sviluppato sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta?	Si
		No
<p>Nota bene: la compilazione della presente scheda cartacea non sostituisce la prescrizione, la quale rimane realizzabile esclusivamente tramite la piattaforma web da parte degli specialisti abilitati alla prescrizione e all'utilizzo del sistema, tuttavia può essere utilizzata per tenere traccia temporanea delle registrazioni in caso di differimento della compilazione via web dei Registri di monitoraggio.</p> <p>Attenzione! La prescrizione di questo medicinale è consentita ai soli medici appartenenti a strutture ospedaliere e sanitarie territoriali espressamente autorizzate dalla Regione di rispettiva pertinenza.</p>		

Allegato 8: scheda Registro AIFA di Talazoparib

E	Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità	TALZENNA (talazoparib)	
O	Campo obbligatorio	Carcinoma mammario	
<p>Indicazione autorizzata: <i>Talzenna è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mutazioni germinali BRCA1/2, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con una antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante, localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti (vedere paragrafo 5.1).</i> <i>I pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con terapia endocrina o ritenuti non idonei alla terapia endocrina.</i></p>			
<p>Indicazione rimborsata: <i>Talzenna è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mutazioni germinali BRCA1/2, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con una antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante, localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti (vedere paragrafo 5.1).</i> <i>I pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con terapia endocrina o ritenuti non idonei alla terapia endocrina e devono aver ricevuto una linea di trattamento con inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK4/6).</i> <i>I pazienti con carcinoma mammario negativo ai recettori ormonali (HR) devono essere stati precedentemente trattati con chemioterapia a base di platino, ad eccezione dei pazienti non idonei per tale trattamento.</i> <i>I pazienti devono essere selezionati per il trattamento del carcinoma mammario con Talzenna sulla base della presenza di mutazioni germinali BRCA patogene o sospette patogene, riscontrate da un laboratorio qualificato mediante un metodo di analisi validato.</i></p>			
1- Scheda Registrazione paziente (RP)			
E	Età	≥18 aa	testo fisso
2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)			
O	Data della prima diagnosi di carcinoma mammario	mese/anno	
E	Carcinoma mammario	HER2-negativo HER2-positivo	blocco
E	Status BRCA	mutazione germinale BRCA1 patogena o sospetta patogena mutazione germinale BRCA2 patogena o sospetta patogena mutazione germinale BRCA1/2 non patogena mutazione somatica BRCA 1 mutazione somatica BRCA 2 non mutato non valutato	blocco
O	Status dei recettori ormonali	HR-positivo HR-negativo	
O	Espressione PDL1	non valutato non rilevabile <1% ≥1% e <5% ≥5 and <10% ≥10%	
O	Tipo istologico	Carcinoma duttale infiltrante Carcinoma lobulare infiltrante Carcinoma tubulare Carcinoma cribriforme Carcinoma mucinoso Altro: specificare	
O	Stadio della malattia	Localmente avanzato Metastatico	
O	Se "Metastatico", indicare le sedi di malattia (possibile scelta multipla)	Palmone Encefalo Fegato Surrene Ossa Linfonodi Altro: specificare	
E	Se "Encefalo", paziente con metastasi cerebrali clinicamente stabili?	Si No	blocco

E	Performance status secondo la scala ECOG	0	
		1	
		2	
		3	blocco
		4	blocco
<i>Trattamenti precedenti</i>			
O	Il paziente ha ricevuto un trattamento (neo) adiuvante?	Si	
		No (A)	
O	Se Sì, il trattamento includeva una antraciclina e/o un taxano	Si	
		No (B)	
		0 (C)	
O	Linee ricevute per la malattia localmente avanzata/metastatica	1	
		2	
		3	
		≥4	
Se selezionato valore ≠ da 0 si apre la seguente sezione:			
E	Linee di chemioterapia ricevute	0 (D)	
		1	
		2	
		3	
		≥4	blocco
O	I trattamenti ricevuti includevano una antraciclina e/o un taxano	Si	
		No (E)	
O	Il paziente è stato trattato con:	Inibitori CDK4/6	
		Inibitori m-TOR	
		Immunoterapia	
		Anti VEGF	
		Altro: specificare	
E	Se paziente HR positiva non trattato con inibitori CDK4/6: Paziente non trattato con inibitore CDK4/6 perché controindicato?	Si	
		No	blocco
O	Se status dei recettori ormonali HR+, il paziente è stato trattato con terapia endocrina (anche in associazione a inibitori CDK4/6)?	Si	
		No	
E	Se No, il paziente non ha ricevuto terapia endocrina perché non idoneo al trattamento?	Si	
		No	blocco
Se paziente non trattato con antraciclina e/o taxano in alcun setting:			<i>ovvero la domanda seguente si apre se: A or B and C; A or B and D; A or B and E.</i>
E	Il trattamento con una antraciclina e/o un taxano era clinicamente controindicato?	Si	
		No	blocco

O	Il paziente è stato trattato con chemioterapia a base di platino?	Sì, in setting (neo)adiuvante Sì, in setting metastatico No	
E	Se paziente trattato con platino in (neo) adiuvante: DFI (disease-free interval) ≥6 mesi dalla ultima dose di platino?	Sì No	blocco per pazienti HR-
E	Se paziente trattato in setting metastatico: Il paziente ha avuto progressione di malattia durante la terapia a base di platino (entro 8 settimane dall'ultima dose)?	Sì No	blocco per pazienti HR-
E	Se paziente non trattato con chemioterapia a base di platino: Paziente non trattato con chemioterapia a base di platino perché controindicata?	Sì No	blocco per pazienti HR-
E	Precedente terapia con altro inibitore di PARP?	Sì No	blocco
O	Funzionalità epatica	Normale Compromessa	
O	Se "Compromessa", indicare il grado di compromissione epatica	Lieve o Child-Pugh A Moderata o Child-Pugh B Grave o Child-Pugh C	<i>Talzenna può essere usata in pazienti con compromissione epatica moderata o severa esclusivamente se i benefici superano i rischi potenziali; in tal caso, il paziente deve essere sottoposto ad attento monitoraggio volto a tenere sotto controllo la funzionalità epatica ed eventuali eventi avversi (RCP par 4.2)</i>
O	Funzionalità renale	Normale Compromessa	
O	Se "Compromessa", indicare il grado di compromissione renale	Lieve (CLcr 60-89 ml/min) Moderata (CLcr 30-59 ml/min) Grave (CLcr < 30 ml/min) Terminale (CLcr < 15 ml/min) o in dialisi	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve. Per i pazienti con compromissione renale moderata, la dose iniziale raccomandata di Talzenna è di 0,75 mg una volta al giorno. Per i pazienti con compromissione renale severa, la dose iniziale raccomandata di Talzenna è di 0,5 mg una volta al giorno. Talzenna non è stata studiata in pazienti con CrCl < 15 ml/min o che necessitano di emodialisi (vedere paragrafo 5.2 RCP)
E	Talazoparib sarà somministrato in monoterapia?	Sì No	blocco

E	Il clinico ha preso visione di quanto riportato in RCP ai paragrafi 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 (Posologia e modo di somministrazione, Controindicazioni, Avvertenze speciali e Precauzioni d'impiego, Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione, Fertilità gravidanza e allattamento)?	Si	blocco
		No	
<p>La sezione seguente è relativa al 'Paziente già in trattamento' secondo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uso compassionevole - Legge 648/96 (senza monitoraggio tramite i registri AIFA) - Legge 326/2003 Art. 48 - Studi clinici. <p>NOTA: L'eleggibilità per questi pazienti (risposta "Si" alla domanda "Paziente già in trattamento") è riferita all'inizio reale del trattamento con il medicinale. La raccolta delle informazioni è necessaria ai fini del proseguimento del trattamento e follow up (inserimento delle Rivalutazioni-stato di malattia obbligatorie) a carico del SSN. Il trattamento effettuato (RFn/DFn) nel periodo precedente alla rimborsabilità SSN non rientra nei calcoli dell'applicazione dell'eventuale MEA.</p>			
O	Paziente già in trattamento con talazoparib secondo le indicazioni approvate EMA e secondo i criteri di monitoraggio richiesti dalla scheda AIFA?	Si	
		No	
Se si alla domanda precedente indicare:			
O	Data della prima somministrazione di talazoparib	./././....	
O	Numero di somministrazioni (cicli di 30 gg) già ricevute	...	

3- Scheda Richiesta Farmaco (RF)			
<p>La dose raccomandata è 1 mg di talazoparib una volta al giorno. I pazienti devono essere trattati fino a progressione di malattia o comparsa di tossicità inaccettabile.</p> <p>Aggiustamenti della dose:</p> <p>Al fine di gestire eventuali reazioni avverse al farmaco, è necessario prendere in considerazione l'interruzione del trattamento o una riduzione della dose sulla base della severità e della presentazione clinica (tabella 2 Par 4.2 RCP). Le riduzioni della dose raccomandate sono indicate nella tabella 1 Par 4.2 RCP.</p> <p>Prima di iniziare la terapia con Talzenna è necessario eseguire un emocromo completo e continuare a monitorarlo mensilmente e quando clinicamente indicato (vedere tabella 2 Par 4.2 e Par 4.4 RCP).</p> <p>Trattamento concomitante con inibitori della P-glicoproteina (P-gp)</p> <p>Forti inibitori della P-gp possono portare a una maggiore esposizione al talazoparib. Evitare l'utilizzo concomitante di forti inibitori della P-gp durante il trattamento con talazoparib. La somministrazione concomitante deve essere considerata solo dopo attenta valutazione dei benefici e dei rischi potenziali.</p> <p>Se la somministrazione concomitante di un forte inibitore della P-gp non può essere evitata, la dose di Talzenna deve essere ridotta alla dose inferiore successiva. Quando il forte inibitore della P-gp viene interrotto, la dose di Talzenna deve essere aumentata (dopo 3-5 emivite dell'inibitore della P-gp) alla dose usata prima dell'inizio della somministrazione del forte inibitore della P-gp (vedere paragrafo 4.5). (vedere paragrafo 4.5 RCP).</p>		testo fisso	
RF 30gg			
O	Data richiesta farmaco	.. / .. / ..	
O	Posologia (mg/die) (combo)	1 mg (una capsula da 1 mg)	
		0,75 mg (tre capsule da 0,25 mg)	Dose iniziale raccomandata per i pazienti con compromissione renale moderata
		0,5 mg (due capsule da 0,25 mg)	Dose iniziale raccomandata per i pazienti con compromissione renale severa
		0,25 mg (una capsula da 0,25 mg)	
O	Dose totale (mg)	... in automatico	
E	È stato eseguito emocromo completo e il paziente è monitorato per la tossicità ematologica?	Si	
		No	blocco
Dalla RF2 in poi:			
O	Ci sono state reazioni avverse al medicinale?	Si No	Link RNFV.
4- Scheda Dispensazione Farmaco (DF)			
O	Dispensazione numero	in automatico
O	Identificativo dispensazione	in automatico
O	Data dispensazione farmaco	.. / .. / ..	
Lista AIC		Numero di confezioni	
O	0,25 mg 30 capsule AIC 48057018	
O	1 mg 30 capsule AIC 048057057	
O	% confezioni partizionate	..	
O	Dose da dispensare	mg
O	Dose dispensata	mg

5- Scheda Rivalutazione (RIV)		
Rivalutazioni obbligatorie: ogni tre cicli		
O	Data di RIV	././....
E	Stato della malattia	Risposta completa
		Risposta parziale
		Stabilità
		Progressione
		blocco ed obbligo FT
O	Esame con il quale è stato determinato lo stato della malattia (possibile scelta multipla)	PET
		RMN
		TAC
		Ecografia
		Scintigrafia
		Rx torace
O	Funzionalità epatica	Esame clinico
		Normale
		Compromessa
O	Se "Compromessa", indicare il grado di compromissione epatica	Lieve o Child-Pugh A
		Moderata o Child-Pugh B
		Grave o Child-Pugh C
		Talzenna può essere usato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa esclusivamente se i benefici superano i rischi potenziali; in tal caso, il paziente deve essere sottoposto ad attento monitoraggio volto a tenere sotto controllo la funzionalità epatica ed eventuali eventi avversi (RCP par 4.2)
O	Funzionalità renale	Normale
		Compromessa
O	Se "Compromessa", indicare il grado di compromissione renale	Lieve (CLcr 60-89 ml/min)
		Moderata (CLcr 30-59 ml/min)
		Severa (CLcr < 30 ml/min)
		Stadio terminale (CLcr < 15 ml/min) o in dialisi
		Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve. Per i pazienti con compromissione renale moderata, la dose iniziale raccomandata di Talzenna è di 0,75 mg una volta al giorno. Per i pazienti con compromissione renale severa, la dose iniziale raccomandata di Talzenna è di 0,5 mg una volta al giorno. Talzenna non è stato studiato in pazienti con CrCl < 15 ml/min o che necessitano di emodialisi (vedere paragrafo 5.2 RCP)
		blocco
O	Il paziente ha avuto una reazione nociva e non voluta al medicinale nel ciclo precedente?	Si
		No
		Link a RNFV
E	Il paziente ha sviluppato sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta?	Si
		No
		blocco ed obbligo a FT
E	Il paziente prosegue il trattamento?	Si
		No
		blocco ed obbligo a FT

6- Scheda Fine Trattamento (FT)		
<input type="radio"/>	Data di FT	.././....
<input type="radio"/>	Causa del FT	Progressione
		Tossicità
		Perdita al follow up
		Chiusura monitoraggio
		Decisione Clinica
		Decisione Paziente
		Causa non dipendente dal farmaco
<input type="radio"/>	Se "Decesso", indicare se il motivo del FT è:	Decesso
<input type="radio"/>	Se "Decesso", indicare se il motivo del FT è:	Progressione di malattia
		Tossicità al medicinale
		Altro
<input type="radio"/>	Se "Decesso", indicare la data del decesso:	.././....
<input type="radio"/>	Stato della malattia	Risposta completa
		Risposta parziale
		Stabilità
		Progressione
		Valutazione non effettuata
<input type="radio"/>	Esame con il quale è stato determinato lo stato della malattia (possibile scelta multipla)	PET
		RMN
		TAC
		Ecografia
		Scintigrafia
		Esame clinico
		Rx torace
<input type="radio"/>	Il paziente ha avuto una reazione nociva e non voluta al medicinale nel ciclo precedente?	Sì
		No
<input type="radio"/>	Il paziente ha sviluppato sindrome mielodisplastica/leucemia mieloide acuta?	Sì
		No
<p>Nota bene: la compilazione della presente scheda cartacea non sostituisce la prescrizione, la quale rimane realizzabile esclusivamente tramite la piattaforma web da parte degli specialisti abilitati alla prescrizione e all'utilizzo del sistema; tuttavia tale scheda può essere utilizzata per tenere traccia temporanea delle registrazioni in caso di differimento della compilazione via web dei Registri di Monitoraggio.</p>		
<p>Attenzione! La prescrizione di questo medicinale è consentita ai soli medici appartenenti a strutture ospedaliere e sanitarie territoriali espressamente autorizzate dalla Regione di rispettiva pertinenza.</p>		

Link a RNFV

Allegato 9: modalità di riparto delle risorse per l'accesso ai test genomici multigenici per il carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce

L'intero testo della Determina AIFA è disponibile al seguente link: <chrome-extension://efaidnbmninnkcbpcqglclcdcfndmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.gazzettaufficiale.it%2Feli%2Fgu%2F2021%2F07%2F07%2F161%2Fsg%2Fpdf&clen=2745201>

7-7-2021

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 161

ALLEGATO I

Tabella

Regioni/P.A.	Popolazione Femminile residente	Tassi standardizzati di tumori alla mammella	Casi stimati di tumori alla mammella	Test attesi calcolati in base ai casi stimati di tumori alla mammella, alla stratificazione clinico patologica e ai fondi disponibili*	Fondi
Piemonte	2.216.159	174,2	4.400	822	1.643.938
Valle d'Aosta	63.913	191,2	150	28	56.043
Lombardia	5.115.227	188,1	10.000	1.868	3.736.223
Prov. Aut. Bolzano	269.052	169,2	400	75	149.449
Prov. Aut. Trento	277.511	169,2	600	112	224.173
Veneto	2.489.416	185	4.900	915	1.830.749
Friuli-Venezia Giulia	619.497	203,9	1.450	271	541.752
Liguria	794.455	174,3	1.650	308	616.477
Emilia-Romagna	2.290.338	178,6	4.500	841	1.681.300
Toscana	1.908.237	172,5	3.500	654	1.307.678
Umbria	450.271	159,3	800	149	298.898
Marche	776.981	163,1	1.300	243	485.709
Lazio	2.976.519	158,1	4.600	859	1.718.662
Abruzzo	662.198	144,8	1.000	187	373.622
Molise	152.563	144,8	250	47	93.406
Campania	2.927.527	140,5	4.050	756	1.513.171
Puglia	2.029.773	150,8	3.200	598	1.195.591
Basilicata	281.104	131,1	380	71	141.976
Calabria	966.378	124,3	1.300	243	485.709
Sicilia	2.504.348	148,7	3.800	710	1.419.765
Sardegna	819.925	151,7	1.300	243	485.709
Totale	30.591.392	149,7	53.530	10.000	20.000.000

*Nota: i numeri a consuntivo potranno differire dalle stime

Allegato 10: scheda registro AIFA TDM1 post-neoadiuvante

E	Campo obbligatorio ai fini dell'eligibilità	KADCYLA (trastuzumab emtansine) - Tumore mammario in stadio iniziale (EBC) HER2+	 AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO
O	Campo obbligatorio		
<p>Tumore mammario in stadio iniziale (EBC) Kadcyla, in monoterapia, è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti adulti affetti da tumore mammario in stadio iniziale HER2 positivo con malattia invasiva residua a livello della mammella e/o dei linfonodi dopo terapia neoadiuvante a base di taxani e terapia mirata anti-HER2</p> <p>I pazienti trattati con trastuzumab emtansine devono presentare uno stato del tumore HER2 positivo, definito da un punteggio di 3+ all'esame immunohistochimico (IHC) o un rapporto 2,0 secondo la valutazione mediante ibridazione in situ (ISH) o ibridazione in situ fluorescente (FISH) eseguita con un dispositivo medico-diagnostico in vitro (IVD) recante la marcatura CE. In mancanza di un IVD con marcatura CE, lo stato di HER2 deve essere determinato mediante un test alternativo validato.</p>			
1- Scheda Registrazione paziente (RP)			
E	Età	>18	
2- Scheda Eligibilità e Dati Clinici (E_DC)			
O	Diagnosi	Tumore mammario in stadio iniziale (EBC)	Per il trattamento del tumore mammario in stadio metastatico si rimanda alla scheda presente nella sezione carcinoma mammario
O	Tipo istologico	Carcinoma duttale infiltrante Carcinoma lobulare infiltrante Carcinoma tubulare Carcinoma cribriforme Carcinoma mucinoso Altro: specificare	
Stadiazione TNM alla diagnosi			
O	Tumore primitivo (T)	Tx T1 T2 T3 T4	
O	Linfonodi (N)	Nx N0 N1 N2 N3	
E	Metastasi a distanza (M)	M0 Mx	blocca
E	Tumore mammario HER2(+)?	Si No	blocca
O	Determinazione dello status dei recettori ormonali (ER, PgR) effettuata?	Si No	
O	Se Sì, indicare lo status	ER+ ER- PgR+ PgR- ignoto	
E	Presenza di malattia invasiva residua documentata istologicamente dopo il completamento della terapia pre-operatoria (chemioterapia sistemica e terapia HER2 mirata)?	Si No	blocca
O	Indicare il/lo sito/i di malattia residua	Mammella Linfonodi ascellari	
E	Indicare le terapie ricevute nel setting neoadiuvante	Taxani Antracicline Pertuzumab Trastuzumab Trastuzumab in associazione ad altre terapie anti-HER2	Ai fini dell'eligibilità è necessario selezionare almeno le seguenti voci: -Taxani AND Trastuzumab OR -Taxani AND Trastuzumab in associazione ad altre terapie anti-HER2
O	Performance status secondo la scala ECOG	0 1 2 3 4	
E	Il clinico ha preso visione di quanto riportato in RCP al paragrafo 4 (Controindicazioni, Avvertenze speciali e Precauzioni d'impiego, Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione, Fertilità gravidanza e allattamento)?	Si No	blocca
E	E' stata valutata la funzionalità cardiaca e la Frazione di Eiezione del Ventricolo sinistro (LVEF) con ecocardiogramma o MUGA scan prima di iniziare la terapia con Kadcyla?	Si No	blocca
E	Se Sì, Indicare la Frazione di eiezione del Ventricolo sinistro (LVEF) (%)	-	blocca per valori <50%
Sezione relativa al Paziente già in trattamento* secondo:			
- DM 08/05/2003 - DM 07/09/2017			
- Legge 448/98 (senza monitoraggio tramite i registri AIFA).			
- Legge 326/2003 Art. 48.			
- Studi clinici.			
NOTA: L'eligibilità per questi pazienti (risposta 'Sì' alla domanda "Paziente già in trattamento") è riferita all'inizio reale del trattamento con il medicinale. La raccolta delle informazioni è necessaria ai fini del proseguimento del trattamento e follow up (inserimento dello stato di malattia obbligatorie) a carico SSN. Il trattamento effettuato (Rf/Df) nel periodo precedente alla rimborsabilità SSN non rientra nei calcoli dell'applicazione dell'eventuale MEA.			
O	Paziente già in trattamento con trastuzumab emtansine secondo l'indicazione autorizzata (EMA) e i criteri individuati dalla scheda di monitoraggio AIFA?	Si No	
Se risposta Sì, indicare:			
O	Data della prima somministrazione di trastuzumab emtansine?	././...	
O	Numero RP/DF già somministrato al paziente		



Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile e EtD



QUESITO GRADE N.10

Autore/i: MC IC GLP

Domanda: Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen rispetto a tamoxifen in pre-menopausal hormone-receptor-positive low risk, HER2, breast cancer patients

Setting:

Bibliografia: Francis PA, NEJM 2015; 372:436-46 Francis PA, NEJM 2018; 379:122-137 Tevaarwerk AJ, J Clin Oncol 2014; 32:3948-3958 Ribí K, J Clin Oncol. 2016 May 10;34(14):1601-10

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	tamoxifen	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall survival (follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni)												
2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante ^a	nessuno	21/643 (3.3%)	18/643 (2.8%)	HR 1.45 (0.75 a 2.78)	1 più per 100 (da 1 meno a 5 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
DFS (follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni)												
2	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	68/643 (10.6%)	84/643 (13.1%)	HR 0.88 (0.64 a 1.19)	1 meno per 100 (da 4 meno a 2 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Mood disorders (grade 3/4) includes anxiety and depression (follow up: intervallo 67 mesi a 9.9 anni)												
2	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	48/1179 (4.1%)	42/1177 (3.6%)	RR 1.14 (0.76 a 1.71)	0 meno per 100 (da 1 meno a 3 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
Fractures (any grade) - Francis 2018 (follow up: mediana 8 anni)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	140/2336 (6.0%)	53/1005 (5.3%)	RR 1.14 (0.84 a 1.55)	1 più per 100 (da 1 meno a 3 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICAL
Flushing (pts self reported) - Ribí 2016 (follow up: mediana 67 mesi; valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scala da: 0 a 100)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^d	nessuno	861	861	-	MD 4 inferiore (9 inferiore a 0)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANT
Flushing (grade 3/4) (follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni)												
2	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	312/2500 (12.5%)	86/1176 (7.3%)	RR 2.14 (1.01 a 4.51)	8 più per 100 (da 0 meno a 26 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
Osteoporosis (any grade) - Francis 2018 (follow up: mediana 8 anni)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	648/2336 (27.7%)	138/1005 (13.7%)	RR 1.77 (0.64 a 0.94)	11 più per 100 (da 5 meno a 1 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANT
Vaginal dryness (grade 3/4) (follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	tamoxifen	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	1/2500 (0.0%)	0/1176 (0.0%)	RR 2.95 (0.12 a 71.88)	0 meno per 100 (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
Vaginal dryness (pts self reported) - Ribi 2016 (follow up: mediana 67 mesi; valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scala da: 0 a 100)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio	serio ^d	nessuno	861	861	-	MD 6 inferiore (10 inferiore a 2 inferiore)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANT
Changes in libido (pts sel reported) - Ribi 2016 (follow up: mediana 67 mesi; valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scala da: 0 a 100)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio	non importante	nessuno	861	861	-	MD 3 inferiore (7 inferiore a 1 maggiore)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANT
Changes in libido (grade 3/4) (follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni)												
2	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	1/2500 (0.0%)	0/1176 (0.0%)	RR 2.95 (0.12 a 71.88)	0 meno per 100 (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. Non è stata abbassata la certezza nelle prove per imprecisione: low event rate (<5%)
 b. E' stata abbassata la certezza nelle prove per alto rischio di detection and performance bias: studio non in ceco.
 c. E' stata abbassata la certezza delle prove di un livello per imprecisione in quanto il numero di eventi è < 300
 d. 95% CI crosses the MID (+- 8 points)

- Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. N Engl J Med; 2018.
- Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2014; 2014.

QUESITO 10
Dovrebbe Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen vs tamoxifen essere utilizzato per pre-menopausal hormone-receptor-positive low risk, HER2, breast cancer patients

POPULATION:	pre-menopausal hormone-receptor-positive low risk, HER2, breast cancer patients
INTERVENTION:	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen
COMPARISON:	tamoxifen
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; DFS; Mood disorders (grade 3/4) includes anxiety and depression; Fractures (any grade) - Francis 2018; Flushing (pts self reported) - Ribi 2016; Flushing (grade 3/4); Osteoporosis (any grade) - Francis 2018; Vaginal dryness (grade 3/4) ; Vaginal dryness (pts self reported) - Ribi 2016; Changes in libido (pts sel reported) - Ribi 2016; Changes in libido (grade 3/4);
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE**Problem**

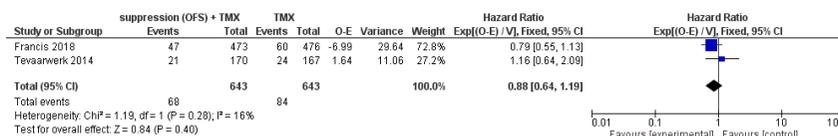
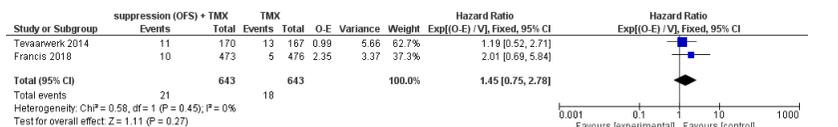
Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Desirable Effects																																			
How substantial are the desirable anticipated effects?																																			
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																													
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 429 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 3 studi randomizzati e controllati.</p>																																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con tamoxifen</th> <th>Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall survival follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 1.45 (0.75 a 2.78)</td> <td rowspan="2">1286 (2 RCT)^{1,2}</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ ALTA^a</td> <td rowspan="2">Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare l'overall survival.</td> </tr> <tr> <td>3 per 100</td> <td>4 per 100 (2 a 8)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">DFS follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 0.88 (0.64 a 1.19)</td> <td rowspan="2">1286 (2 RCT)^{1,2}</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ BASSA^{b,c}</td> <td rowspan="2">Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare la disease free survival.</td> </tr> <tr> <td>13 per 100</td> <td>12 per 100 (9 a 15)</td> </tr> </tbody> </table>		Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con tamoxifen	Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	Overall survival follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni	Popolazione in studio		HR 1.45 (0.75 a 2.78)	1286 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare l'overall survival.	3 per 100	4 per 100 (2 a 8)	DFS follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni	Popolazione in studio		HR 0.88 (0.64 a 1.19)	1286 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{b,c}	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare la disease free survival.	13 per 100	12 per 100 (9 a 15)	<p>3. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. N Engl J Med; 2018.</p> <p>4. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2014; 2014.</p> <p>a. Non è stata abbassata la certezza nelle prove per imprecisione: low event rate (<5%)</p> <p>b. E' stata abbassata la certezza nelle prove per alto rischio di detection and performance bias: studio non in ceco.</p>					
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																								
Rischio con tamoxifen		Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen																																	
Overall survival follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni	Popolazione in studio		HR 1.45 (0.75 a 2.78)	1286 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare l'overall survival.																													
	3 per 100	4 per 100 (2 a 8)																																	
DFS follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni	Popolazione in studio		HR 0.88 (0.64 a 1.19)	1286 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○ BASSA ^{b,c}	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare la disease free survival.																													
	13 per 100	12 per 100 (9 a 15)																																	



c. E' stata abbassata la certezza delle prove di un livello per imprecisione in quanto il numero di eventi è < 300



Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI
AGGIUNTIVE

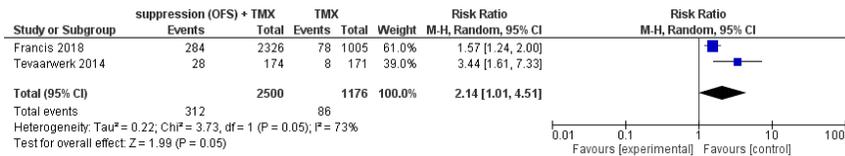
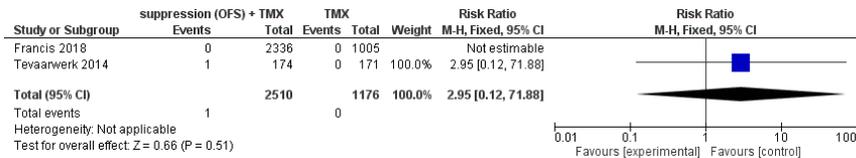
- Large
- Moderate
- Small
- Trivial
- Varies
- Don't know

E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 429 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 3 studi randomizzati e controllati.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con tamoxifen	Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen				
Mood disorders (grade 3/4) includes anxiety and depression follow up: intervallo 67 mesi a 9.9 anni	Popolazione in studio		RR 1.14 (0.76 a 1.71)	2356 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene
	4 per 100	4 per 100 (3 a 6)				
Fractures (any grade) - Francis 2018 follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		RR 1.14 (0.84 a 1.55)	3341 (1 RCT) ³	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare le fratture di grado 3-4
	5 per 100	6 per 100 (4 a 8)				
Flushing (pts self reported) - Ribí 2016 valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status) Scala da: 0 a 100 follow up: mediana 67 mesi	La media flushing (pts self reported) - Ribí 2016 era 0	MD 4 inferiore (9 inferiore a 0)	-	1722 (1 RCT) ⁴	⊕⊕⊕○ MODERATA ^c	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene
Flushing (grade 3/4) follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni	Popolazione in studio		RR 2.14 (1.01 a 4.51)	3676 (2 RCT) ^{1,3}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene aumentano le vampate di grado 3-4
	7 per 100	16 per 100 (7 a 33)				
Osteoporosis (any grade) - Francis 2018 follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		RR 1.77 (0.64 a 0.94)	3341 (1 RCT) ³	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene incrementa il rischio di osteoporosis di
	14 per 100	24 per 100				

		(9 a 13)				qualsisi grado
Vaginal dryness (grade 3/4) follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni	Popolazione in studio		RR 2.95 (0.12 a 71.88)	3676 (2 RCT) ^{1,3}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene non provoca sechezza vaginale di grado 3-4
	0 per 100	0 per 100 (0 a 0)				
Vaginal dryness (pts self reported) - Ribi 2016 valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status) Scala da: 0 a 100 follow up: mediana 67 mesi	La media vaginal dryness (pts self reported) - Ribi 2016 era 0	MD 6 inferiore (10 inferiore a 2 inferiore)	-	1722 (1 RCT) ⁴	⊕⊕○○ BASSA ^c	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene
Changes in libido (pts sel reported) - Ribi 2016 valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status) Scala da: 0 a 100 follow up: mediana 67 mesi	La media changes in libido (pts sel reported) - Ribi 2016 era 0	MD 3 inferiore (7 inferiore a 1 maggiore)	-	1722 (1 RCT) ⁴	⊕⊕⊕○ MODERATA	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene
Changes in libido (grade 3/4) follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni	Popolazione in studio		RR 2.95 (0.12 a 71.88)	3676 (2 RCT) ^{1,3}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene non provoca cambiamenti nella libido di grado 3-4
	0 per 100	0 per 100 (0 a 0)				
<ol style="list-style-type: none"> 1. Tevaarwerk AJ, Wang M,Zhao F,et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2014; 2014. 2. Francis PA, Regan MM,Fleming GF,et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med; 2015. 3. Francis PA, Pagani O,Fleming GF,et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. N Engl J Med; 2018. 4. Ribi K, Luo W,Bernhard J,et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. J Clin Oncol; 2016. 						

- a. E' stata abbassata la certezza nelle prove per alto rischio di detection and performance bias: studio non in ceco.
- b. E' stata abbassata la certezza delle prove di un livello per imprecisione in quanto il numero di eventi è < 300
- c. 95% CI crosses the MID (+- 8 points)



Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies		
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Important uncertainty or		

variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability	Nessuna evidenza trovata.	
<p>Balance of effects</p> <p>Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<input type="radio"/> Favors the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
<p>Equity</p>		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input checked="" type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		

--	--	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ●	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo, a basso rischio, l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene non dovrebbe essere presa in considerazione.

QUESITO GRADE N.11

Autore/i:

Domanda: Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen rispetto a tamoxifen per pre-menopausal hormone-receptor-positive high risk, HER2 negative or HER2 positive, breast cancer patients

Setting:

Bibliografia: Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2015;372:436-46.

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	tamoxifen	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
OS (follow up: mediana 8 anni; valutato con: braccio HER2)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	51/542 (9.4%)	83/542 (15.3%)	HR 0.59 (0.42 a 0.84)	6 meno per 100 (da 9 meno a 2 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
DFS (follow up: mediana 8 anni; valutato con: braccio HER2)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^{a,b}	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	120/542 (22.1%)	148/542 (27.3%)	HR 0.76 (0.60 a 0.97)	6 meno per 100 (da 10 meno a 1 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Flushes - Ribis 2016 (follow up: mediana 67 mesi; valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scala da: 0 a 100)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^d	serio ^e	nessuno	861	861	-	MD 4 inferiore (9 inferiore a 0)	⊕⊕○○ BASSA	
Flushing (grade 3/4) (follow up: mediana 8 anni)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	284/2326 (12.2%)	78/1005 (7.8%)	RR 1.57 (1.24 a 1.99)	4 più per 100 (da 2 più a 8 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
Mood (pts self reported) - Ribis 2016 (follow up: mediana 67 mesi; valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status))												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^f	non importante	nessuno	861	861	-	MD 2 maggiore (1 inferiore a 5 maggiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Mood disorders (grade 3/4) (follow up: mediana 67 mesi)												
1 ³	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^g	nessuno	44/1005 (4.4%)	38/1006 (3.8%)	RR 1.16 (0.76 a 1.77)	1 più per 100 (da 1 meno a 3 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Osteoporosis (any grade) (follow up: mediana 8 anni)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	tamoxifen	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	648/2326 (27.9%)	138/1005 (13.7%)	RR 2.03 (1.71 a 2.40)	14 più per 100 (da 10 più a 19 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Fractures (any grade) (follow up: mediana 8 anni)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^h	nessuno	140/2326 (6.0%)	53/1005 (5.3%)	RR 1.14 (0.84 a 1.55)	1 più per 100 (da 1 meno a 3 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Vaginal dryness (pts self reported) - Ribi 2016 (follow up: mediana 67 mesi; valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scala da: 0 a 100)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^d	serio ^e	nessuno	861	861	-	MD 6 inferiore (10 inferiore a 2 inferiore)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Vaginal dryness (grade 3/4) (follow up: mediana 67 mesi)												
1 ³	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	0/1005 (0.0%)	0/1006 (0.0%)	non stimabile		⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Changes in libido (any grade) (follow up: mediana 8 anni)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	981/2326 (42.2%)	434/1005 (43.2%)	RR 0.98 (0.90 a 1.06)	1 meno per 100 (da 4 meno a 3 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
Changes in libido (pts self reported) - Ribi 2016 (follow up: mediana 67 mesi; valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scala da: 0 a 100)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^d	non importante	nessuno	861	861	-	MD 3 inferiore (7 inferiore a 1 maggiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- random-stratified subgroup
- E' stato abbassata la certezza nelle prove per alto rischio di detection and performance bias: studio non in ceco
- 95% confidence interval includes no effect and the lower confidence limit crosses the minimal important difference (MID)
- Data provided for the whole population (high and low risk)
- 95% CI crosses the MID (+- 8 points)
- Data provided for the whole population (high and low risk)
- E' stata abbassata la certezza delle prove di un livello per imprecisione in quanto il numero di eventi è < 300
- 95% confidence interval includes no effect and the upper confidence limit crosses the minimal important difference (MID)

References

- Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. N Engl J Med ; 2018.

2. Ribí K, Luo W, Bernhard J, et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. . J Clin Oncol.; 2016.
3. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med; 2015.

QUESITO 1

Dovrebbe Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen vs tamoxifen essere utilizzato per pre-menopausal hormone-receptor-positive high risk, HER2 negative or HER2 positive, breast cancer patients

POPULATION:	pre-menopausal hormone-receptor-positive high risk, HER2 negative or HER2 positive, breast cancer patients
INTERVENTION:	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen
COMPARISON:	tamoxifen
MAIN OUTCOMES:	OS ; DFS ; Flushes - Ribí 2016 ; Flushing (grade 3/4) ; Mood (pts self reported) - Ribí 2016 ; Mood disorders (grade 3/4) ; Osteoporosis (any grade) ; Fractures (any grade); Vaginal dryness (pts self reported) - Ribí 2016 ; Vaginal dryness (grade 3/4) ; Changes in libido (any grade); Changes in libido (pts self reported) - Ribí 2016 ;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 																													
Desirable Effects																													
How substantial are the desirable anticipated effects?																													
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																											
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 1209 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 3 studi randomizzati e controllati.</p> <table border="1" data-bbox="304 751 1872 1294"> <thead> <tr style="background-color: #4F81BD; color: white;"> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">No dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr style="background-color: #4F81BD; color: white;"> <th>Rischio con tamoxifen</th> <th>Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">OS valutato con: braccio HER2 follow up: mediana 8 anni</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 0.59 (0.42 a 0.84)</td> <td rowspan="2">1084 (1 RCT)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ ALTA^a</td> <td rowspan="2">Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene aumenta l'overall survival.</td> </tr> <tr> <td>15 per 100</td> <td>9 per 100 (7 a 13)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">DFS valutato con: braccio HER2 follow up: mediana 8 anni</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 0.76 (0.60 a 0.97)</td> <td rowspan="2">1084 (1 RCT)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○○ BASSA^{a,b,c}</td> <td rowspan="2">Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare la disease free survival.</td> </tr> <tr> <td>27 per 100</td> <td>22 per 100 (17 a 27)</td> </tr> </tbody> </table> <p>1. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer.. N Engl J Med ; 2018.</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con tamoxifen	Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	OS valutato con: braccio HER2 follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		HR 0.59 (0.42 a 0.84)	1084 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene aumenta l'overall survival.	15 per 100	9 per 100 (7 a 13)	DFS valutato con: braccio HER2 follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		HR 0.76 (0.60 a 0.97)	1084 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○○ BASSA ^{a,b,c}	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare la disease free survival.	27 per 100	22 per 100 (17 a 27)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																			
	Rischio con tamoxifen	Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen																											
OS valutato con: braccio HER2 follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		HR 0.59 (0.42 a 0.84)	1084 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene aumenta l'overall survival.																							
	15 per 100	9 per 100 (7 a 13)																											
DFS valutato con: braccio HER2 follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		HR 0.76 (0.60 a 0.97)	1084 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○○ BASSA ^{a,b,c}	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare la disease free survival.																							
	27 per 100	22 per 100 (17 a 27)																											

- a. random-stratified subgroup
 b. E' stato abbassata la certezza nelle prove per alto rischio di detection and performance bias: studio non in ceco
 c. 95% confidence interval includes no effect and the lower confidence limit crosses the minimal important difference (MID)

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 1209 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 3 studi randomizzati e controllati.</p> <table border="1" data-bbox="304 1046 1872 1398"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">No dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con tamoxifen</th> <th>Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Flushes - Rib1 2016 valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status) Scala da: 0 a 100</td> <td>La media flushes - Rib1 2016 era 0</td> <td>MD 4 inferiore (9 inferiore a 0)</td> <td>-</td> <td>1722 (1 RCT)¹</td> <td>⊕⊕○○ BASSA^{a,b}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con tamoxifen	Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	Flushes - Rib1 2016 valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status) Scala da: 0 a 100	La media flushes - Rib1 2016 era 0	MD 4 inferiore (9 inferiore a 0)	-	1722 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con tamoxifen	Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen																
Flushes - Rib1 2016 valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status) Scala da: 0 a 100	La media flushes - Rib1 2016 era 0	MD 4 inferiore (9 inferiore a 0)	-	1722 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}													

follow up: mediana 67 mesi						
Flushing (grade 3/4) follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		RR 1.57 (1.24 a 1.99)	3331 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕○ MODERATA ^c	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare le vampate di grado 3-4
	8 per 100	12 per 100 (10 a 15)				
Mood (pts self reported) - Ribl 2016 valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status) follow up: mediana 67 mesi	La media mood (pts self reported) - Ribl 2016 era 0	MD 2 maggiore (1 inferiore a 5 maggiore)	-	1722 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^d	
Mood disorders (grade 3/4) follow up: mediana 67 mesi	Popolazione in studio		RR 1.16 (0.76 a 1.77)	2011 (1 RCT) ³	⊕⊕⊕○ MODERATA ^e	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra non aumentare i disturbi dell'umore di grado 3-4
	4 per 100	4 per 100 (3 a 7)				
Osteoporosis (any grade) follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		RR 2.03 (1.71 a 2.40)	3331 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare l'osteoporosi qualsiasi grado.
	14 per 100	28 per 100 (23 a 33)				
Fractures (any grade) follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		RR 1.14 (0.84 a 1.55)	3331 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕○ MODERATA ^f	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare le fratture di qualsiasi grado.
	5 per 100	6 per 100 (4 a 8)				
Vaginal dryness (pts self reported) - Ribl 2016 valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status) Scala da: 0 a 100	La media vaginal dryness (pts self reported) - Ribl 2016 era 0	MD 6 inferiore (10 inferiore a 2 inferiore)	-	1722 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	

follow up: mediana 67 mesi						
Vaginal dryness (grade 3/4) follow up: mediana 67 mesi	Popolazione in studio		non stimabile	2011 (1 RCT) ³	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra non avere effetto sulla secchezza vaginale di grado 3-4
	0 per 100	0 per 100 (0 a 0)				
Changes in libido (any grade) follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		RR 0.98 (0.90 a 1.06)	3331 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕○ MODERATA ^c	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra non avere effetto sulla libido
	43 per 100	42 per 100 (39 a 46)				
Changes in libido (pts self reported) - Ribi 2016 valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status) Scala da: 0 a 100 follow up: mediana 67 mesi	La media changes in libido (pts self reported) - Ribi 2016 era 0	MD 3 inferiore (7 inferiore a 1 maggiore)	-	1722 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ribi K, Luo W, Bernhard J, et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. . J Clin Oncol.; 2016. 2. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer.. N Engl J Med ; 2018. 3. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med; 2015. <ol style="list-style-type: none"> a. Data rprovided fo the whole population (high and low risk) b. 95% CI crosses the MID (+- 8 points) c. E' stato abbassata la certezza nelle prove per alto rischio di detection and performance bias: studio non in ceco d. Data rprovided fo the whole population (high and low risk) e. E' stata abbassata la certezza delle prove di un livello per imprecisione in quanto il numero di eventi è < 300 f. 95% confidence interval includes no effect and the upper confidence limit crosses the minimal important difference (MID) 						

Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies		
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Important uncertainty or		

variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input checked="" type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI

		AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo, ad alto rischio, l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene dovrebbe essere presa in considerazione in prima intenzione.

QUESITO GRADE N.12

Autore/i:

Domanda: Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors rispetto a OFS + tamoxifen administered for 5 years per pre-menopausal breast cancer patients

Setting: Inpatients

Bibliografia:

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors	OFS + tamoxifen administered for 5 years	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall Survival												
2 ¹	studi randomizzati	non importante	serio ^a	non importante	non importante	nessuno	211/3249 (6.5%)	195/3244 (6.0%)	HR 1.22 (0.75 a 1.99)	1 più per 100 (da 1 meno a 6 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
Disease Free Survival												
3 ¹	studi randomizzati	serio ^b	serio ^c	non importante	non importante	nessuno	510/3605 (14.1%)	563/3598 (15.6%)	HR 0.87 (0.66 a 1.14)	2 meno per 100 (da 5 meno a 2 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Distant recurrence (follow up: mediana 9 anni)												
2 ^{2,3}	studi randomizzati	serio ^b	serio ^d	non importante	non importante	nessuno	265/3249 (8.2%)	293/3244 (9.0%)	HR 0.89 (0.75 a 1.05)	1 meno per 100 (da 2 meno a 0 meno)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Thromboembolism (any grade) - (follow up: mediana 9 anni)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^e	nessuno	27/2317 (1.2%)	53/2326 (2.3%)	RR 0.51 (0.32 a 0.81)	1 meno per 100 (da 2 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
Osteoporosis (any grade) (follow up: mediana 9 anni)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	977/2317 (42.2%)	648/2326 (27.9%)	RR 1.51 (1.39 a 1.64)	14 più per 100 (da 11 più a 18 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Fracture (any grade) (follow up: mediana 9 anni)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	179/2317 (7.7%)	140/2326 (6.0%)	RR 1.28 (1.03 a 1.59)	2 più per 100 (da 0 meno a 4 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Vaginal dryness (any grade) (follow up: mediana 9 anni)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	1245/2317 (53.7%)	1144/2326 (49.2%)	RR 1.09 (1.03 a 1.15)	4 più per 100 (da 1 più a 7 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors	OFS + tamoxifen administered for 5 years	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Musculoskeletal symptoms (any grade) (follow up: mediana 9 anni)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	2082/2317 (89.9%)	1809/2326 (77.8%)	RR 1.15 (1.12 a 1.18)	12 più per 100 (da 9 più a 14 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Musculoskeletal (Bone or joint pain) - Bernhard 2015 (follow up: mediana 5.7 anni; valutato con: IBCSG's QoL core form 60 months (Higher scores mean better status); Scala da: 0 a 100)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	2045	2051	-	MD 5 inferiore (7 inferiore a 3 inferiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Hypertension (any grade) (follow up: mediana 9 anni)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	564/2317 (24.3%)	550/2326 (23.6%)	RR 1.03 (0.93 a 1.14)	1 più per 100 (da 2 meno a 3 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Myocardial ischemia (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)												
2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante ^f	nessuno	16/2318 (0.7%)	7/2325 (0.3%)	RR 2.29 (0.94 a 5.56)	0 meno per 100 (da 0 meno a 1 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Stroke (hemorrhage) (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)												
2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante ^f	nessuno	5/2318 (0.2%)	11/2325 (0.5%)	RR 0.45 (0.16 a 1.31)	0 meno per 100 (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Hot flushes (grade 3-4) (follow up: mediana 9 anni)												
1 ²	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	234/2317 (10.1%)	284/2326 (12.2%)	RR 0.83 (0.70 a 0.97)	2 meno per 100 (da 4 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
Hot flushes pts self reported -Bernhard 2015 (follow up: mediana 5.7 anni; valutato con: IBCSG's QoL core form 6 months (Higher scores mean better status) ; Scala da: 0 a 100)												
2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	2045	2051	-	MD 8 maggiore (6 maggiore a 10 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Mood - Bernhard 2015 - non riportato												
0							0/0	0/0	non stimabile		-	IMPORTANTE
Libido (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors	OFS + tamoxifen administered for 5 years	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 ²	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	10456/2317 (451.3%)	981/2326 (42.2%)	RR 1.08 (1.01 a 1.15)	3 più per 100 (da 0 meno a 6 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. E' stato abbassata la certezza nelle prove di un livello per eterogeneità I2 76%
 b. E' stata abbassata la certezza nelle prove per alto rischio di detection e performance bias: studi non in cieco
 c. E' stato abbassata la certezza nelle prove di un livello per eterogeneità I2 72%
 d. E' stato abbassata la certezza nelle prove di un livello per eterogeneità I2 80%
 e. E' stata abbassata la certezza nelle prove per un basso numero di eventi
 f. We decided to not downgrade quality of evidence for imprecision due to the low number of events in both arms

References

- Meng J, Wang X, Guan Y, Zhang D, et al. Aromatase inhibitors plus ovarian function suppression versus tamoxifen plus ovarian function suppression for premenopausal women with early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*; 2020.
- Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*; 2018.
- Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial. *Ann Oncol*; 2015.

QUESITO 12

Dovrebbe Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors vs OFS + tamoxifen administered for 5 years essere utilizzato per pre-menopausal breast cancer patients

POPULATION:	pre-menopausal breast cancer patients
INTERVENTION:	Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors
COMPARISON:	OFS + tamoxifen administered for 5 years
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival; Disease Free Survival; Distant recurrence ; Thromboembolism (any grade) - ; Osteoporosis (any grade) ; Fracture (any grade) ; Vaginal dryness (any grade) ; Musculoskeletal symptoms (any grade); Musculoskeletal (Bone or joint pain) - Bernhard 2015 (follow up: mediana 5.7 anni; valutato con: IBCSG's QoL core form 60 months (Higher scores mean better status); Scala da: 0 a 100); Hypertension (any grade) ; Myocardial ischemia (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi); Stroke (hemorrhage) (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi); Hot flushes (grade 3-4) ; Hot flushes pts self reported -Bernhard 2015 (follow up: mediana 5.7 anni; valutato con: IBCSG's QoL core form 6 months (Higher scores mean better status) ; Scala da: 0 a 100; Mood - Bernhard 2015 - non riportato; Libido (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi);

SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies	E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 1209 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 3 studi randomizzati e controllati.	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con OFS + tamoxifen administered for 5 years	Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors				
OS	Popolazione in studio		HR 1.22 (0.75 a 1.99)	6493 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,c}	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi sembra aumentare l'overall survival.
	6 per 100	7 per 100 (5 a 12)				
DFS	Popolazione in studio		HR 0.87 (0.66 a 1.14)	7203 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{b,c,d}	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi sembra non aumentare DFS.
	16 per 100	14 per 100 (11 a 18)				
Distant recurrence - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi; valutato con: not reported)	Popolazione in studio		HR 0.78 (0.62 a 0.97)	4690 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{b,c}	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi sembra non aumentare la distant recurrence.
	8 per 100	6 per 100 (5 a 8)				

1. Meng J, Wang X, Guan Y, Zhang D, et al. Aromatase inhibitors plus ovarian function suppression versus tamoxifen plus ovarian function suppression for premenopausal women with early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Palliat Med; 2020.

a. E' stata abbassata la certezza nelle prove per inconsistency, è stato tolto uno degli studi dell'analisi per eterogeneità

b. In the SOFT trial the ovarian function suppression via LHRH chosen in 91% patients

c. The majority of patients received chemotherapy before randomization

d. E' stata abbassata la certezza della prova per l'eterogeneità dei tre studi. Nello studio Gnant 2014 i pazienti hanno ricevuto la terapia endocrina per 3 anni invece che 5 come negli altri due studi.

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 1209 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 3 studi randomizzati e controllati.</p> <table border="1" data-bbox="306 512 1852 1366"> <thead> <tr> <th data-bbox="306 512 647 767">Esiti</th> <th colspan="2" data-bbox="647 512 1164 587">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th data-bbox="1164 512 1270 767">Effetto relativo (95% CI)</th> <th data-bbox="1270 512 1404 767">N° dei partecipanti (studi)</th> <th data-bbox="1404 512 1527 767">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th data-bbox="1527 512 1852 767">Commenti</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="647 587 981 767">Rischio con OFS + tamoxifen administered for 5 years</th> <th data-bbox="981 587 1164 767">Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors</th> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="306 767 647 983">Thromboembolism (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)</td> <td colspan="2" data-bbox="647 767 1164 842">Popolazione in studio</td> <td data-bbox="1164 767 1270 983" rowspan="2">HR 0.48 (0.30 a 0.78)</td> <td data-bbox="1270 767 1404 983" rowspan="2">4643 (1 RCT)</td> <td data-bbox="1404 767 1527 983" rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ ALTA^{a,b}</td> <td data-bbox="1527 767 1852 983" rowspan="2">Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi non aumentare la possibilità di tromboembolismo di qualsiasi grado.</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="647 842 981 983">2 per 100</td> <td data-bbox="981 842 1164 983">1 per 100 (1 a 2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="306 983 647 1166">Fracture (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)</td> <td colspan="2" data-bbox="647 983 1164 1058">Popolazione in studio</td> <td data-bbox="1164 983 1270 1166" rowspan="2">RR 1.32 (1.05 a 1.66)</td> <td data-bbox="1270 983 1404 1166" rowspan="2">4643 (2 RCT)</td> <td data-bbox="1404 983 1527 1166" rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ ALTA^{a,b}</td> <td data-bbox="1527 983 1852 1166" rowspan="2">Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi sembra aumentare possibilità di fratture di qualsiasi grado</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="647 1058 981 1166">5 per 100</td> <td data-bbox="981 1058 1164 1166">7 per 100 (5 a 9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="306 1166 647 1294">Vaginal dryness (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)</td> <td data-bbox="647 1166 981 1294">La media vaginal dryness (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi) era 0</td> <td data-bbox="981 1166 1164 1294">MD 7 inferiore (10 inferiore a 5 inferiore)</td> <td data-bbox="1164 1166 1270 1294">-</td> <td data-bbox="1270 1166 1404 1294">4096 (2 RCT)</td> <td data-bbox="1404 1166 1527 1294">⊕⊕⊕⊕ ALTA^{a,b}</td> <td data-bbox="1527 1166 1852 1294"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="306 1294 647 1366">Musculoskeletal symptoms (any</td> <td colspan="2" data-bbox="647 1294 1164 1366">Popolazione in studio</td> <td data-bbox="1164 1294 1270 1366">RR 1.17</td> <td data-bbox="1270 1294 1404 1366">4643</td> <td data-bbox="1404 1294 1527 1366">⊕⊕⊕⊕</td> <td data-bbox="1527 1294 1852 1366">Nelle donne in premenopausa</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti		Rischio con OFS + tamoxifen administered for 5 years	Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors					Thromboembolism (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)	Popolazione in studio		HR 0.48 (0.30 a 0.78)	4643 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi non aumentare la possibilità di tromboembolismo di qualsiasi grado.		2 per 100	1 per 100 (1 a 2)	Fracture (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)	Popolazione in studio		RR 1.32 (1.05 a 1.66)	4643 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi sembra aumentare possibilità di fratture di qualsiasi grado		5 per 100	7 per 100 (5 a 9)	Vaginal dryness (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)	La media vaginal dryness (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi) era 0	MD 7 inferiore (10 inferiore a 5 inferiore)	-	4096 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}		Musculoskeletal symptoms (any	Popolazione in studio		RR 1.17	4643	⊕⊕⊕⊕	Nelle donne in premenopausa	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																																												
	Rischio con OFS + tamoxifen administered for 5 years	Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors																																																
Thromboembolism (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)	Popolazione in studio		HR 0.48 (0.30 a 0.78)	4643 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi non aumentare la possibilità di tromboembolismo di qualsiasi grado.																																												
	2 per 100	1 per 100 (1 a 2)																																																
Fracture (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)	Popolazione in studio		RR 1.32 (1.05 a 1.66)	4643 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi sembra aumentare possibilità di fratture di qualsiasi grado																																												
	5 per 100	7 per 100 (5 a 9)																																																
Vaginal dryness (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)	La media vaginal dryness (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi) era 0	MD 7 inferiore (10 inferiore a 5 inferiore)	-	4096 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}																																													
Musculoskeletal symptoms (any	Popolazione in studio		RR 1.17	4643	⊕⊕⊕⊕	Nelle donne in premenopausa																																												

grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)	76 per 100	89 per 100 (87 a 91)	(1.14 a 1.20)	(2 RCT)	ALTA ^{a,b}	HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi sembra aumentare la possibilità di avere sintomi muscoloscheletrici di qualsiasi grado
Musculoskeletal (Bone or joint pain) - Bernhard 2015 (follow up: mediana 5.7 anni; valutato con: IBCSG's QoL core form 60 months (Higher scores mean better status); Scala da: 0 a 100)	La media musculoskeletal (Bone or joint pain) - Bernhard 2015 (follow up: mediana 5.7 anni; valutato con: IBCSG's QoL core form 60 months (Higher scores mean better status); Scala da: 0 a 100) era 0	MD 5 inferiore (7 inferiore a 3 inferiore)	-	4096 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}	
Hypertension (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)	Popolazione in studio		RR 1.04 (0.93 a 1.16)	4643 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi sembra aumentare possibilità di ipertensione di qualsiasi grado
	22 per 100	23 per 100 (20 a 25)				
Myocardial ischemia (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)	Popolazione in studio		RR 2.29 (0.94 a 5.56)	4643 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b,c}	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi aumenta la possibilità di ischemia miocardica di qualsiasi grado
	0 per 100	1 per 100 (0 a 2)				
Stroke (hemorrhage) (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)	Popolazione in studio		RR 0.45 (0.16 a 1.31)	4643 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b,c}	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi non aumento la probabilità di stroke di qualsiasi grado
	0 per 100	0 per 100 (0 a 1)				
Hot flushes (grade 3-4) Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)	Popolazione in studio		RR 0.83 (0.71 a 0.98)	4643 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi non aumenta la probabilità di vampate di grado 3-4
	12 per 100	10 per 100 (9 a 12)				

<p>Hot flushes pts self reported - Bernhard 2015 (follow up: mediana 5.7 anni; valutato con: IBCSG's QoL core form 6 months (Higher scores mean better status) ; Scala da: 0 a 100</p>	<p>La media hot flushes pts self reported -Bernhard 2015 (follow up: mediana 5.7 anni; valutato con: IBCSG's QoL core form 6 months (Higher scores mean better status) ; Scala da: 0 a 100 era 0</p>	<p>MD 8 maggiore (6 maggiore a 10 maggiore)</p>	<p>-</p>	<p>4096 (2 RCT)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ ALTA^{a,b}</p>	
<p>Mood - Bernhard 2015 - non riportato</p>	<p>Popolazione in studio</p>		<p>non stimabile</p>	<p>(0 studi)</p>	<p>-</p>	
<p>Libido (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)</p>	<p>Popolazione in studio</p>		<p>RR 1.10 (1.03 a 1.18)</p>	<p>4643 (2 RCT)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ ALTA^{a,b}</p>	<p>Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi aumento la probabilità di cambiamenti nella libido di qualsiasi grado</p>
<p>a. In the SOFT trial the ovarian function suppression via LHRH chosen in 91% patients b. The majority of patients received chemotherapy before randomization c. We decided to not downgrade quality of evidence for imprecision due to the low number of events in both arms</p>						
<p>Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>						
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>					<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 		
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		<p>AGGIUNTIVE</p>
<p>Equity</p> <p>What would be the impact on health equity?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 		

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know

GIUDIZI							
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo ad alto rischio candidate a ricevere soppressione ovarica, il trattamento con inibitore dell'aromatasi può essere preso in considerazione.

QUESITO GRADE N.15

Autore/i: MC IC

Domanda: Dose-dense antraciclines/taxanes based chemotherapy rispetto a conventional chemotherapy in N-positive breast cancer patients

Setting:

Bibliografia: Citron M, JCO 2003; 21:1431-1439 Burnell M, JCO 2010; 28:77-82 Moebus V, JCO 2010; 28:2874-2880 Swain SM, JCO 2013; 31:3197-3204 Del Mastro L, TheLancet 2015; published online 2nd march

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	dose-dense antraciclines/taxanes based chemotherapy	conventional chemotherapy	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall Survival												
6 ^{1,2,3,4,5,6}	studi randomizzati	non importante ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	498/4816 (10.3%)	614/4778 (12.9%)	HR 0.79 (0.71 a 0.88)	26 meno per 1.000 (da 35 meno a 15 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Disease Free Survival												
7 ^{1,2,3,4,5,6,7}	studi randomizzati	non importante ^a	serio ^b	non importante	non importante	nessuno	1025/5512 (18.6%)	1187/5473 (21.7%)	HR 0.80 (0.73 a 0.87)	39 meno per 1.000 (da 53 meno a 25 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Neutropenia (grade 3/4)												
4 ^{2,3,4,5}	studi randomizzati	non importante	serio ^b	non importante ^c	non importante	nessuno	520/2178 (23.9%)	921/2135 (43.1%)	RR 0.51 (0.28 a 0.93)	211 meno per 1.000 (da 311 meno a 30 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
Anemia (grade 3/4)												
7 ^{1,2,3,4,5,6,7}	studi randomizzati	non importante ^a	serio ^b	non importante ^c	serio ^d	nessuno	559/5474 (10.2%)	336/5423 (6.2%)	RR 3.28 (1.05 a 10.25)	141 più per 1.000 (da 3 più a 573 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Febbrile Neutropenia (grade 3/4)												
5 ^{2,3,5,6,7}	studi randomizzati	non importante	serio ^b	non importante ^c	serio ^d	nessuno	212/3503 (6.1%)	194/3460 (5.6%)	RR 1.38 (0.37 a 5.11)	21 più per 1.000 (da 35 meno a 230 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Trombocitopenia (grade 3/4)												
4 ^{2,3,4,5}	studi randomizzati	non importante	serio ^b	non importante ^c	serio ^d	nessuno	66/2178 (3.0%)	18/2135 (0.8%)	RR 1.62 (0.21 a 12.85)	5 più per 1.000 (da 7 meno a 100 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

Mucosite (3/4)

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	dose-dense antracilines/taxanes based chemotherapy	conventional chemotherapy	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
6 ^{1,2,3,4,6,7}	studi randomizzati	non importante	serio ^b	non importante ^c	serio ^d	nessuno	115/4851 (2.4%)	53/4836 (1.1%)	RR 1.85 (0.59 a 5.78)	9 più per 1.000 (da 4 meno a 52 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Neurological Toxicity												
5 ^{2,3,4,6,7}	studi randomizzati	non importante	serio ^b	non importante ^c	serio ^d	nessuno	189/3868 (4.9%)	85/3857 (2.2%)	RR 2.13 (0.94 a 4.82)	25 più per 1.000 (da 1 meno a 84 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Acute Leucosis												
4 ^{4,5,6,7}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^d	nessuno	21/3924 (0.5%)	5/3880 (0.1%)	RR 3.06 (1.25 a 7.51)	3 più per 1.000 (da 0 meno a 8 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- It was not possible to judge the the whole risk of bias of the study because of lack of information. We considered an UNCLEAR risk for all bias
- We decided to downgrade quality of evidence for imprecision due to eterogeneity (I-squared=60%)
- Nello studio di Saloustros del 2014 non è stato possibile separare gli eventi di grado 2 da quelli di grado 3/4.
- Si è deciso di abbassare la qualità delle evidenze per imprecisione dovuta ad intervalli di confidenza troppo ampi

References

- Marc L. Citron , Donald A. Berry ,Constance Cirrincione ,Clifford Hudis ,Eric P. Winer ,William J. Gradishar,Nancy E. Davidson ,Silvana Martino ,Robert Livingston ,James N. Ingle ,Edith A. Perez ,John Carpenter ,David Hurd ,James F. Holland ,Barbara L. Smith ,Carolyn I. Sartor ,Eleanor H. Leung ,Jeffrey Abrams ,Richard L. Schilsky ,Hyman B. Muss ,Larry Norton. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. Journal of Clinical Oncology; 2003.
- Emmanouil Saloustros, Nikolaos Malamos, Ioannis Boukovinas, Stylianos Kakolyris, Charalampos Kouroussis, Athanasios Athanasiadis, Nikolaos Ziras, Nikolaos Kentepozidis, Parisis Makrantonakis, Aristidis Polyzos, Charalampos Christophyllakis, Vassilios Georgoulas, Dimitrios Mavroudis. Dose-dense paclitaxel versus docetaxel following FEC as adjuvant chemotherapy in axillary node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Breast Cancer Res Treat; 2014.
- D. Mavroudis, A. Matikas, N. Malamos, P. Papakotoulas, S. Kakolyris, I. Boukovinas, A. Athanasiadis, N. Kentepozidis, N. Ziras, P. Katsounis, E. Saloustros & V. Georgoulas on behalf of the Breast Cancer Investigators of the Hellenic Oncology Research Group (HORG), Athens, Greece. Dose-dense FEC followed by docetaxel versus docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy in women with HER2-negative, axillary lymph node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). ANNALS OF ONCOLOGY; 2016.
- Lucia Del Mastro, Sabino De Placido, Paolo Bruzzi, Michele De Laurentiis, Corrado Boni, Giovanna Cavazzini, Antonio Durando, Anna Turletti, Cecilia Nisticò, Enrichetta Valle, Ornella Garrone, Fabio Puglisi, Filippo Montemurro, Sandro Barni, Andrea Arducci, Teresa Gamucci, Giuseppe Colantuoni, Mario Giuliano, Adriano Gravina, Paola Papaldo, Claudia Bighin, Giancarlo Bisagni, Valeria Forestieri, Francesco Cognetti for the Gruppo Italiano Mammella (GIM) investigators. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. Lancet; 2015.
- Volker Moebus, Christian Jackisch, Hans-Joachim Lueck, Andreas du Bois, Christoph Thomssen, Christian Kurbacher, Walther Kuhn, Ulrike Nitz, Andreas Schneeweiss, Jens Huober, Nadia Harbeck, Gunter von Minckwitz, Ingo B. Runnebaum, Axel Hinke, Rolf Kreienberg, Gottfried E. Konecny, and Michael Untch. Intense Dose-Dense Sequential Chemotherapy With Epirubicin, Paclitaxel, and Cyclophosphamide Compared With Conventionally Scheduled Chemotherapy in High-Risk Primary Breast Cancer: Mature Results of an AGO Phase III Study. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY; 2010.
- Sandra M. Swain, Gong Tang, Charles E. Geyer Jr, Priya Rastogi, James N. Atkins, Paul P. Donnellan, Louis Fehrenbacher, Catherine A. Azar, Andre' Robidoux, Jonathan A. Polikoff, Adam M. Brufsky, David D. Biggs, Edward A. Levine, John L. Zapas, Louise Provencher, Donald W. Northfelt, Soonmyung Paik, Joseph P. Costantino, Eleftherios P. Mamounas, and Norman Wolmark. Definitive Results of a Phase III Adjuvant Trial Comparing Three Chemotherapy Regimens in Women With Operable, Node-Positive Breast Cancer: The NSABP B-38 Trial. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY; 2013.
- Margot Burnell, Mark N. Levine, Judith-Anne W. Chapman, Vivien Bramwell, Karen Gelmon, Barbara Walley, Ted Vandenberg, Haji Chalchal, Kathy S. Albain, Edith A. Perez, Hope Rugo, Kathleen Pritchard, Patti O'Brien, and Lois E. Shepherd. Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil Versus Dose-Dense Epirubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel in Node-Positive or High-Risk Node-Negative Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology; 2010.

DOMANDA 15**Dovrebbe dose-dense antraciclines/taxanes based chemotherapy vs conventional chemotherapy essere utilizzato per N-positive breast cancer patients**

POPULATION:	N-positive breast cancer patients
INTERVENTION:	dose-dense antraciclines/taxanes based chemotherapy
COMPARISON:	conventional chemotherapy
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival; Disease Free Survival; Neutropenia (grade 3/4); Anemia (grade 3/4); Febrile Neutropenia (grade 3/4); Trombocitopenia (grade 3/4); Mucosite (3/4); Neurological Toxicity; Acute Leucosis;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE**Problem**

Is the problem a priority?

1. GIUDIZI	2. RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	3. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																									
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 527 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 7 studi randomizzati e controllati.</p> <p>Tali studi hanno arruolato in totale circa 11000 pazienti con carcinoma mammario operato HER2-negativo e linfonodi positivi candidate a chemioterapia. Tutte le pazienti sono state randomizzate a Dose-Dense chemio o a chemioterapia convenzionale.</p> <table border="1" data-bbox="512 746 1585 1345"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con conventional chemotherapy</th> <th>Rischio con dose-dense antraciclinae/taxanes based chemotherapy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall Survival</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 0.79 (0.71 a 0.88)</td> <td rowspan="2">9594 (6 RCT)^{1,2,3,4,5,6}</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ ALTA^a</td> <td rowspan="2">In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto in termini di sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia convenzionale</td> </tr> <tr> <td>129 per 1.000</td> <td>103 per 1.000 (93 a 114)</td> </tr> <tr> <td>Disease</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td>HR 0.80</td> <td>10985</td> <td>⊕⊕⊕○</td> <td>In pazienti con Node-</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con conventional chemotherapy	Rischio con dose-dense antraciclinae/taxanes based chemotherapy	Overall Survival	Popolazione in studio		HR 0.79 (0.71 a 0.88)	9594 (6 RCT) ^{1,2,3,4,5,6}	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto in termini di sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia convenzionale	129 per 1.000	103 per 1.000 (93 a 114)	Disease	Popolazione in studio		HR 0.80	10985	⊕⊕⊕○	In pazienti con Node-	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																	
	Rischio con conventional chemotherapy	Rischio con dose-dense antraciclinae/taxanes based chemotherapy																									
Overall Survival	Popolazione in studio		HR 0.79 (0.71 a 0.88)	9594 (6 RCT) ^{1,2,3,4,5,6}	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto in termini di sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia convenzionale																					
	129 per 1.000	103 per 1.000 (93 a 114)																									
Disease	Popolazione in studio		HR 0.80	10985	⊕⊕⊕○	In pazienti con Node-																					

Free Survival	217 per 1.000	178 per 1.000 (163 a 192)	(0.73 a 0.87)	(7 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7}	MODERATA ^{a,b}	Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto in termini di DFS rispetto alla chemioterapia convenzionale
---------------	---------------	-------------------------------------	---------------	----------------------------------	-------------------------	---

4. Marc L. Citron , Donald A. Berry ,Constance Cirrincione ,Clifford Hudis ,Eric P. Winer ,William J. Gradishar,Nancy E. Davidson ,Silvana Martino ,Robert Livingston ,James N. Ingle ,Edith A. Perez ,John Carpenter ,David Hurd ,James F. Holland ,Barbara L. Smith ,Carolyn I. Sartor ,Eleanor H. Leung ,Jeffrey Abrams ,Richard L. Schilsky ,Hyman B. Muss ,Larry Norton. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *Journal of Clinical Oncology*; 2003.
5. Emmanouil Saloustros, Nikolaos Malamos,Ioannis Boukovinas,Stylianos Kakolyris,Charalampos Kouroussis,Athanasios Athanasiadis,Nikolaos Ziras,Nikolaos Kentepozidis,Parisis Makrantonakis,Aristidis Polyzos,Charalampos Christophyllakis,Vassilios Georgoulas,Dimitrios Mavroudis. Dose-dense paclitaxel versus docetaxel following FEC as adjuvant chemotherapy in axillary node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Breast Cancer Res Treat*; 2014.
6. D. Mavroudis, A. Matikas,N. Malamos,P. Papakotoulas,S. Kakolyris,I. Boukovinas,A. Athanasiadis,N. Kentepozidis,N. Ziras,P. Katsaounis,E. Saloustros & V. Georgoulas on behalf of the Breast Cancer Investigators of the Hellenic Oncology Research Group (HORG),Athens,Greece. Dose-dense FEC followed by docetaxel versus docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy in women with HER2-negative, axillary lymph node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *ANNALS OF ONCOLOGY*; 2016.
7. Lucia Del Mastro, Sabino De Placido,Paolo Bruzzi,Michele De Laurentiis,Corrado Boni,Giovanna Cavazzini,Antonio Durando,Anna Turletti,Cecilia Nisticò,Enrichetta Valle,Ornella Garrone,Fabio Puglisi,Filippo Montemurro,Sandro Barni,Andrea Ardizzoni,Teresa Gamucci,Giuseppe Colantuoni,Mario Giuliano,Adriano Gravina,Paola Papaldo,Claudia Bighin,Giancarlo Bisagni,Valeria Forestieri,Francesco Cognetti for the Gruppo Italiano Mammella (GIM) investigators. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet*; 2015.
8. Volker Moebus, Christian Jackisch,Hans-Joachim Lueck,Andreas du Bois,Christoph Thomssen,Christian Kurbacher,Walther Kuhn,Ulrike Nitz,Andreas Schneeweiss,Jens

	<p>Huober,Nadia Harbeck,Gunter von Minckwitz,Ingo B. Runnebaum,Axel Hinke,Rolf Kreienberg,Gottfried E. Konecny,and Michael Untch. Intense Dose-Dense Sequential Chemotherapy With Epirubicin, Paclitaxel, and Cyclophosphamide Compared With Conventionally Scheduled Chemotherapy in High-Risk Primary Breast Cancer: Mature Results of an AGO Phase III Study. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY; 2010.</p> <p>9. Sandra M. Swain, Gong Tang,Charles E. Geyer Jr,Priya Rastogi,James N. Atkins,Paul P. Donnellan,Louis Fehrenbacher,Catherine A. Azar,Andre ´ Robidoux,Jonathan A. Polikoff,Adam M. Brufsky,David D. Biggs,Edward A. Levine,John L. Zapas,Louise Provencher,Donald W. Northfelt,Soonmyung Paik,Joseph P. Costantino,Eleftherios P. Mamounas,and Norman Wolmark. Definitive Results of a Phase III Adjuvant Trial Comparing Three Chemotherapy Regimens in Women With Operable, Node-Positive Breast Cancer: The NSABP B-38 Trial. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY; 2013.</p> <p>10. Margot Burnell, Mark N. Levine,Judith-Anne W. Chapman,Vivien Bramwell,Karen Gelmon,Barbara Walley,Ted Vandenberg,Haji Chalchal,Kathy S. Albain,Edith A. Perez,Hope Rugo,Kathleen Pritchard,Patti O’Brien,and Lois E. Shepherd. Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil Versus Dose-Dense Epirubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel in Node-Positive or High-Risk Node-Negative Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology; 2010.</p> <p>a. It was not possible to judge the the whole risk of bias of the study because of lack of information. We considered an UNCLEAR risk for all bias</p> <p>b. We decided to downgrade quality of evidence for imprecision due to eterogeneity (I-squared>=60%)</p> <p>Overall Survival:</p>	
--	--	--

Study or Subgroup	Dose-Dense Chemo		Conventional Chemo		O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio	
	Events	Total	Events	Total				Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI	Hazard Ratio Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
Citron_2003	75	988	107	985	-18.75	89	28.1%	0.81 [0.66, 1.00]	
DeiMastro_2015	103	1002	149	1001	-26.58	61.71	19.5%	0.65 [0.51, 0.83]	
Mavroudis_2016	12	326	9	324	0.77	5.21	1.6%	1.16 [0.49, 2.74]	
Moebus_2010	114	641	139	611	-17.06	62.16	19.6%	0.76 [0.59, 0.97]	
Saloustros_2014	27	241	25	240	-0.85	13	4.1%	0.94 [0.54, 1.61]	
Swain_2013	167	1618	185	1617	-12.87	85.34	27.0%	0.86 [0.70, 1.06]	
Total (95% CI)		4816		4778			100.0%	0.79 [0.71, 0.88]	
Total events		498	614						
Heterogeneity: Chi ² = 4.25, df = 5 (P = 0.51); I ² = 0%									
Test for overall effect: Z = 4.24 (P < 0.0001)									
Disease Free Survival:									
Study or Subgroup	Dose-Dense Chemo		Conventional Chemo		O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio	
	Events	Total	Events	Total				Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI	Hazard Ratio Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
Burnell_2010	74	701	105	702	-22.88	42.99	8.8%	0.59 [0.44, 0.80]	
Citron_2003	136	988	179	985	-10.28	14.84	3.0%	0.50 [0.30, 0.83]	
DeiMastro_2015	224	1002	270	1001	-33.28	127.32	26.0%	0.77 [0.65, 0.92]	
Mavroudis_2016	38	326	32	324	2.44	17.45	3.6%	1.15 [0.72, 1.84]	
Moebus_2010	182	641	226	611	-33.47	101.87	20.8%	0.72 [0.59, 0.87]	
Saloustros_2014	51	241	48	240	-1.57	24.75	5.1%	0.94 [0.63, 1.39]	
Swain_2013	320	1613	327	1610	-11.65	160.6	32.8%	0.93 [0.80, 1.09]	
Total (95% CI)		5512		5473			100.0%	0.80 [0.73, 0.87]	
Total events		1025	1187						
Heterogeneity: Chi ² = 15.14, df = 6 (P = 0.02); I ² = 60%									
Test for overall effect: Z = 4.99 (P < 0.00001)									

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ● Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 527 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 7 studi randomizzati e controllati.</p> <p>Tali studi hanno arruolato in totale circa 11000 pazienti con carcinoma mammario operato HER2-negativo e linfonodi positivi candidate a chemioterapia. Tutte le pazienti sono state randomizzate a Dose-Dense chemio o a chemioterapia convenzionale.</p>	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con conventional chemotherapy	Rischio con dose-dense antraciclines/taxanes based chemotherapy				
Neutropenia (grade 3/4)	Popolazione in studio		RR 0.51 (0.28 a 0.93)	4313 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,b}	In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto in termini di riduzione degli eventi gravi di neutropenia rispetto alla chemioterapia convenzionale
	431 per 1.000	220 per 1.000 (121 a 401)				
Anemia (grade 3/4)	Popolazione in studio		RR 3.28 (1.05 a 10.25)	10897 (7 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,c,d}	In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto negativo in termini di eventi gravi di anemia rispetto alla
	62 per 1.000	203 per 1.000 (65 a 635)				

						chemioterapia convenzionale
Febbrile Neutropenia (grade 3/4)	Popolazione in studio		RR 1.38 (0.37 a 5.11)	6963 (5 RCT) ^{1,2,4,5,7}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,d}	In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può non avere effetto in termini di eventi gravi di febbrile neutropenia rispetto alla chemioterapia convenzionale
	56 per 1.000	77 per 1.000 (21 a 287)				
Trombocitopenia (grade 3/4)	Popolazione in studio		RR 1.62 (0.21 a 12.85)	4313 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,d}	In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può non avere effetto in termini di eventi gravi di trombocitopenia rispetto alla chemioterapia convenzionale
	8 per 1.000	14 per 1.000 (2 a 108)				
Mucosite (3/4)	Popolazione in studio		RR 1.85 (0.59 a 5.78)	9687 (6 RCT) ^{1,2,3,5,6,7}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,d}	In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può non avere effetto in termini di eventi gravi di mucosite rispetto
	11 per 1.000	20 per 1.000 (6 a 63)				

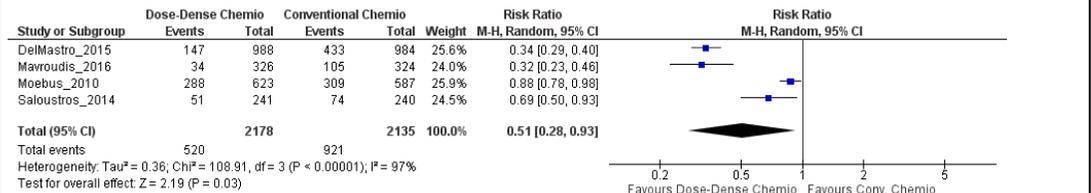
						alla chemioterapia convenzionale
Neurological Toxicity	Popolazione in studio		RR 2.13 (0.94 a 4.82)	7725 (5 RCT) ^{1,2,3,5,7}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,d}	In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può non avere effetto in termini di eventi gravi di tossicità neurologica rispetto alla chemioterapia convenzionale
	22 per 1.000	47 per 1.000 (21 a 106)				
Acute Leucosis	Popolazione in studio		RR 3.06 (1.25 a 7.51)	7804 (4 RCT) ^{3,4,5,7}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^d	In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto negativo in termini di eventi gravi di leucosi acuta rispetto alla chemioterapia convenzionale
	1 per 1.000	4 per 1.000 (2 a 10)				
<p>1. Emmanouil Saloustros, Nikolaos Malamos, Ioannis Boukovinas, Stylianos Kakolyris, Charalampos Kouroussis, Athanasios Athanasiadis, Nikolaos Ziras, Nikolaos Kentepozidis, Parisi Makrantonakis, Aristidis Polyzos, Charalampos Christophyllakis, Vassilios Georgoulis, Dimitrios Mavroudis. Dose-dense paclitaxel versus docetaxel following FEC as adjuvant chemotherapy in axillary node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Breast Cancer Res Treat; 2014.</p>						

2. D. Mavroudis, A. Matikas, N. Malamos, P. Papakotoulas, S. Kakolyris, I. Boukovinas, A. Athanasiadis, N. Kentepozidis, N. Ziras, P. Katsaounis, E. Saloustros & V. Georgoulas on behalf of the Breast Cancer Investigators of the Hellenic Oncology Research Group (HORG), Athens, Greece. Dose-dense FEC followed by docetaxel versus docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy in women with HER2-negative, axillary lymph node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *ANNALS OF ONCOLOGY*; 2016.
3. Lucia Del Mastro, Sabino De Placido, Paolo Bruzzi, Michele De Laurentiis, Corrado Boni, Giovanna Cavazzini, Antonio Durando, Anna Turletti, Cecilia Nisticò, Enrichetta Valle, Ornella Garrone, Fabio Puglisi, Filippo Montemurro, Sandro Barni, Andrea Ardizzoni, Teresa Gamucci, Giuseppe Colantuoni, Mario Giuliano, Adriano Gravina, Paola Papaldo, Claudia Bighin, Giancarlo Bisagni, Valeria Forestieri, Francesco Cognetti for the Gruppo Italiano Mammella (GIM) investigators. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet*; 2015.
4. Volker Moebus, Christian Jackisch, Hans-Joachim Lueck, Andreas du Bois, Christoph Thomssen, Christian Kurbacher, Walther Kuhn, Ulrike Nitz, Andreas Schneeweiss, Jens Huober, Nadia Harbeck, Gunter von Minckwitz, Ingo B. Runnebaum, Axel Hinke, Rolf Kreienberg, Gottfried E. Konecny, and Michael Untch. Intense Dose-Dense Sequential Chemotherapy With Epirubicin, Paclitaxel, and Cyclophosphamide Compared With Conventionally Scheduled Chemotherapy in High-Risk Primary Breast Cancer: Mature Results of an AGO Phase III Study. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*; 2010.
5. Margot Burnell, Mark N. Levine, Judith-Anne W. Chapman, Vivien Bramwell, Karen Gelmon, Barbara Walley, Ted Vandenberg, Haji Chalchal, Kathy S. Albain, Edith A. Perez, Hope Rugo, Kathleen Pritchard, Patti O'Brien, and Lois E. Shepherd. Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil Versus Dose-Dense Epirubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel in Node-Positive or High-Risk Node-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*; 2010.
6. Marc L. Citron, Donald A. Berry, Constance Cirrincione, Clifford Hudis, Eric P. Winer, William J. Gradishar, Nancy E. Davidson, Silvana Martino, Robert Livingston, James N. Ingle, Edith A. Perez, John Carpenter, David Hurd, James F. Holland, Barbara L. Smith, Carolyn I. Sartor, Eleanor H. Leung, Jeffrey Abrams, Richard L. Schilsky, Hyman B. Muss, Larry Norton. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *Journal of Clinical Oncology*; 2003.
7. Sandra M. Swain, Gong Tang, Charles E. Geyer Jr, Priya Rastogi, James N. Atkins, Paul P. Donnellan, Louis Fehrenbacher, Catherine A. Azar, Andre ´ Robidoux, Jonathan A. Polikoff, Adam M. Brufsky, David D. Biggs, Edward A. Levine, John L. Zapas, Louise Provencher, Donald W. Northfelt, Soonmyung Paik, Joseph P. Costantino, Eleftherios P. Mamounas, and Norman Wolmark. Definitive Results of a Phase III Adjuvant Trial Comparing Three Chemotherapy Regimens in Women With Operable, Node-Positive Breast

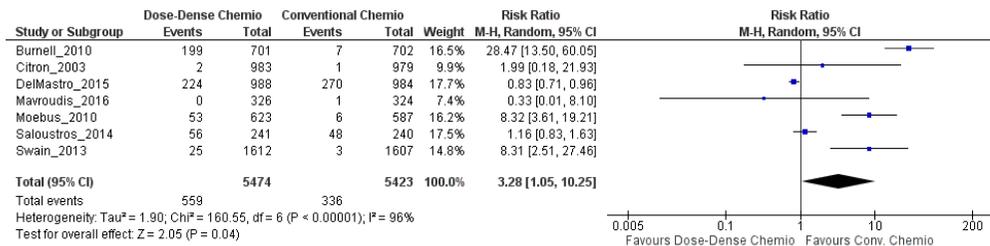
Cancer: The NSABP B-38 Trial. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY; 2013.

- a. We decided to downgrade quality of evidence for imprecision due to eterogeneity (I-squared>=60%)
- b. Nello studio di Saloustros del 2014 non è stato possibile separare gli eventi di grado 2 da quelli di grado 3/4.
- c. It was not possible to judge the the whole risk of bias of the study because of lack of information. We considered an UNCLEAR risk for all bias
- d. Si è deciso di abbassare la qualità delle evidenze per imprecisione dovuta ad intervalli di confidenza troppo ampi

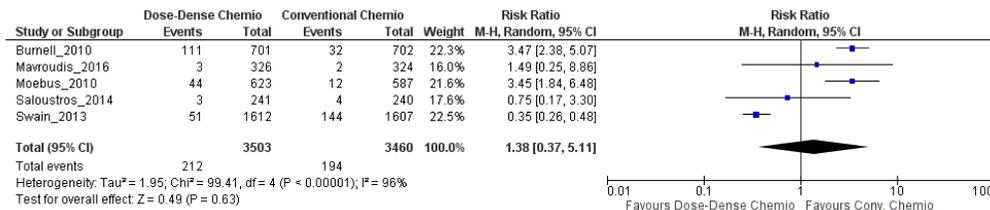
Neutropenia:



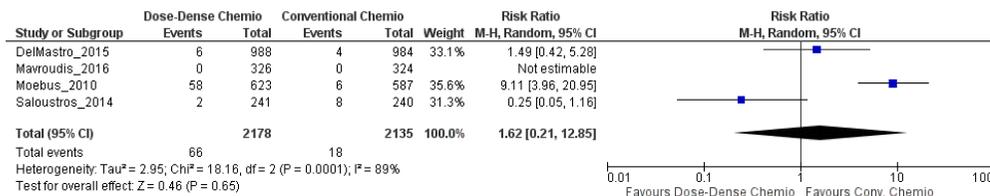
Anemia:



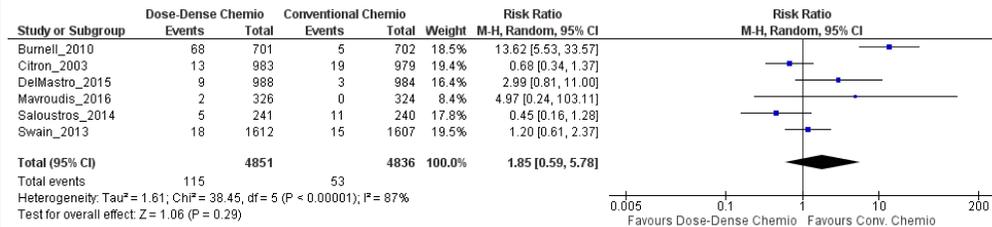
Febrile Neutropenia:



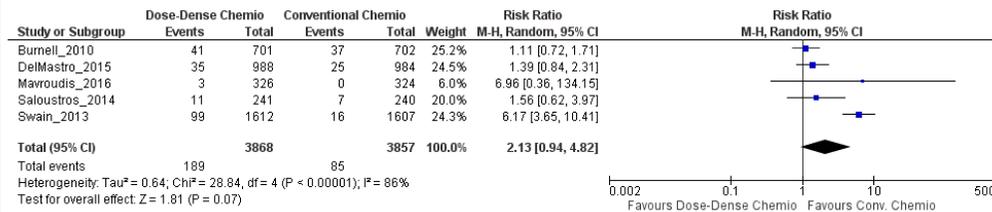
Trombocitopenia:



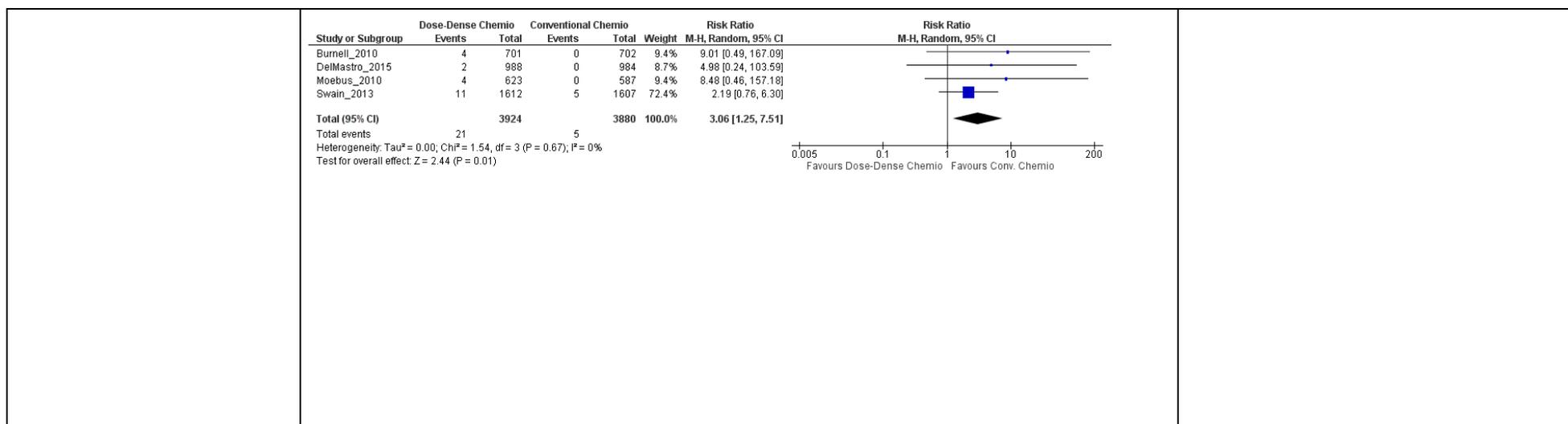
Mucosite:



Neurological Toxicity:



Acute Leucosis:



Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	11. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>La certezza globale delle evidenze è stata giudicata BASSA a causa di eterogeneità riscontrata in alcuni studi e a causa di imprecisione delle stime.</p>	

12. Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	Nessuna evidenza trovata	
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto in termini di sopravvivenza globale e di DFS rispetto alla chemioterapia convenzionale.</p> <p>In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto in termini di riduzione degli eventi gravi di neutropenia rispetto alla chemioterapia convenzionale</p> <p>In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto negativo in termini di eventi gravi di anemia e leucosi acuta rispetto alla chemioterapia convenzionale</p> <p>In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può non avere effetto in termini di eventi gravi di febbrile neutropenia, trombocitopenia, mucosite e tossicità neurologica rispetto alla chemioterapia convenzionale</p>	
Equity What would be the impact on health equity?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention X
---	--	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Quesito 19

Autore/i: VAF

Domanda: Terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1 rispetto a Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2 per carcinoma mammario operabile HER2 positivo ad alto rischio con evidenza di malattia residua invasiva**Setting:** Inpatients**Bibliografia:** von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2019;380:617-628; Mamounas EP, Untch M, Mano MS, Huang CS, Geyer CE, vonMinckwitz Jr., G. 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; S0923-7534(21)01168-6. doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.011.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1	Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Distant recurrence disease free survival (follow up: mediana 41 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	78/743 (10.5%)	121/743 (16.3%)	HR 0.60 (0.45 a 0.79)	6 meno per 100 (da 9 meno a 3 meno)	 BASSA	CRITICO
Invasive disease free survival (follow up: mediana 41 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	91/743 (12.2%)	165/743 (22.2%)	HR 0.50 (0.39 a 0.64)	10 meno per 100 (da 13 meno a 7 meno)	 BASSA	CRITICO
Overall survival (follow up: mediana 41 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	42/743 (5.7%)	56/743 (7.5%)	HR 0.70 (0.47 a 1.05)	2 meno per 100 (da 4 meno a 0 meno)	 BASSA	CRITICO
Quality of life (follow up: intervallo 6 mesi a 12 mesi; valutato con: QLQ-C30)												
1 ²	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	290/640 (45.3%)	255/612 (41.7%)	RR 1.10 (0.96 a 1.23)	4 più per 100 (da 2 meno a 10 più)	 MODERATA	IMPORTANTE
Adverts events grado 3+ (follow up: mediana 41 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	190/740 (25.7%)	111/720 (15.4%)	RR 1.67 (1.35 a 2.01)	10 più per 100 (da 5 più a 16 più)	 MODERATA	CRITICO
Piastinopenia grade 3+ (follow up: mediana 41 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	27/740 (3.6%)	1/720 (0.1%)	RR 26.20 (3.58 a 192.80)	4 più per 100 (da 0 meno a 27 più)	 MODERATA	CRITICO
Neuropatia periferica grado 2 (follow up: mediana 41 mesi)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1	Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	48/740 (6.5%)	11/720 (1.5%)	RR 4.25 (2.22 a 8.11)	5 più per 100 (da 2 più a 11 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Discontinuation due to AE (follow up: mediana 41 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	133/740 (18.0%)	15/720 (2.1%)	RR 8.63 (5.11 a 14.57)	16 più per 100 (da 9 più a 28 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Any cardiac events >=grado 3 (follow up: mediana 41 mesi)												
1 ³	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	19/740 (2.6%)	27/720 (3.8%)	RR 0.68 (0.38 a 1.22)	1 meno per 100 (da 2 meno a 1 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Cardiotoxicity (valutato con: LVEF)												
1 ³	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	4/740 (0.5%)	6/720 (0.8%)	RR 0.66 (0.18 a 2.29)	0 meno per 100 (da 1 meno a 1 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Pulmonary toxicity (follow up: mediana 41 mesi)												
1 ³	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	21/740 (2.8%)	6/720 (0.8%)	RR 3.40 (1.38 a 8.39)	2 più per 100 (da 0 meno a 6 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
Disease free survival - non misurato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di performance bias (studio open label)
 b. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per imprecisione. OIS non raggiunta
 c. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di detection bias: 71 pazienti nel braccio di T-DM1 hanno discontinuato passando al braccio trastuzumab e completando 14 cicli di trattamento.

References

- von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med.; 2019.
- Conte PF, Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP, von Minckwitz G, Max M, et al. Patient-Reported Outcomes From KATHERINE : A Phase 3 Study of Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab in Patients with Residual Invasive Disease After Neoadjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Positive Breast Cancer. Published online in Wiley Online Library; 2020.
- Mamounas EP, Untch M, Mano MS, Huang CS, Geyer CE, von Minckwitz Jr., G. 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.

DOMANDA 19

Dovrebbe terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1 vs Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2 essere utilizzato per carcinoma mammario operabile HER2 positivo ad alto rischio con evidenza di malattia residua invasiva

POPOLAZIONE:	carcinoma mammario operabile HER2 positivo ad alto rischio con evidenza di malattia residua invasiva
INTERVENTO:	terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1
CONFRONTO:	Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2
ESITI PRINCIPALI:	Distant recurrence disease free survival; Invasive disease free survival; Overall survival; Quality of life; Adverts events grado 3+; Piastinopenia grade 3+; Neuropatia periferica grado 2; Discontinuation due to AE; Any cardiac events >=grado 3; Cardiotoxicity; Pulmonary toxicity ; Disease free survival;
SETTING:	Inpatients
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	Nessun conflitto di interesse.

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
1. GIUDIZI	2. RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	3. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>Circa il 40-60% dei pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo sottoposti a trattamento neoadiuvante a base di chemioterapia e trastuzumab vanno incontro a risposta patologica completa. Tuttavia, i pazienti che presentano evidenza di malattia residua invasiva presentano prognosi meno favorevole rispetto ai pazienti che raggiungono la risposta patologica completa. Le evidenze ad oggi disponibili suggeriscono un vantaggio conferito dalla somministrazione nel setting post-neoadiuvante di TDM1 rispetto a trastuzumab in pazienti con malattia residua dopo trattamento neoadiuvante con chemioterapia + trastuzumab. Tuttavia, le attuali linee guida sul carcinoma mammario non includono una specifica raccomandazione sull'utilizzo di TDM1 in questo setting.</p>	
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
4. GIUDIZI	5. RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	6. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- Irrilevanti
- Piccoli
- Moderati
- Grandi
- Variano
- Non so

E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad aprile 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 399 records.
Sono stati acquisiti 3 records in full-text e inclusi.
Lo studio KATHERINE ha randomizzato 1486 pazienti carcinoma mammario HER2-positivo assegnandoli a due bracci di trattamento: gruppo T-DM1 743 pazienti e gruppo trastuzumab 743 pazienti.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2	Rischio con terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1				
Distant recurrence disease free survival follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		HR 0.60 (0.45 a 0.79)	1486 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	L'intervallo libero da recidiva a distanza è maggiore per il gruppo sottoposto alla terapia post neoadiuvante con T-DM1.
	16 per 100	10 per 100 (8 a 13)				
Invasive disease free survival follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		HR 0.50 (0.39 a 0.64)	1486 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	L'intervallo libero da malattia invasiva è maggiore per il gruppo sottoposto alla terapia post neoadiuvante con T-DM1.
	22 per 100	12 per 100 (9 a 15)				
Overall survival follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		HR 0.70 (0.47 a 1.05)	1486 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{b,c}	La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 sembra non avere effetto sull' overall survival.
	8 per 100	5 per 100 (4 a 8)				

Quality of life valutato con: QLQ-C30 follow up: intervallo 6 mesi a 12 mesi	Popolazione in studio		RR 1.10 (0.96 a 1.23)	1252 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 sembra non avere effetto sulla qualità di vita generale dei soggetti valutata con il questionario QLQ-C30
	42 per 100	46 per 100 (40 a 51)				
<p>7. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al.. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med.; 2019.</p> <p>8. Conte PF, Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP, von Minckwitz G, Max M, et al. Patient-Reported Outcomes From KATHERINE: A Phase 3 Study of Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab in Patients with Residual Invasive Disease After Neoadjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Positive Breast Cancer. Published online in Wiley Online Library; 2020.</p> <p>a. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di performance bias (studio open label)</p> <p>b. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per imprecisione. OIS non raggiunta</p> <p>c. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di detection bias: 71 pazienti nel braccio di T-DM1 hanno discontinuato passando al braccio trastuzumab e completando 14 cicli di trattamento.</p>						
Effetti indesiderabili						
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?						
9. GIUDIZI	10. RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA			11. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE		

- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Irrilevanti
- Variano
- Non so

E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad aprile 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 399 records.
Sono stati acquisiti 3 records in full-text e inclusi.
Lo studio KATHERINE ha randomizzato 1486 pazienti carcinoma mammario HER2-positivo assegnandoli a due braccia di trattamento: gruppo T-DM1 743 pazienti e gruppo trastuzumab 743 pazienti.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2	Rischio con terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1				
Adverts events grado 3+ follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		RR 1.67 (1.35 a 2.01)	1460 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 probabilmente incrementa la probabilità di eventi avversi di grado 3+
	15 per 100	26 per 100 (21 a 31)				
Piastinopenia grade 3+ follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		RR 26.20 (3.58 a 192.80)	1460 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b	La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 sembra incrementare la piastinopenia grado 3+.
	0 per 100	4 per 100 (0 a 27)				
Neuropatia periferica grado 2 follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		RR 4.25 (2.22 a 8.11)	1460 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b	La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 sembra incrementare la probabilità di eventi neuropatici periferici di grado 2.
	2 per 100	6 per 100 (3 a 12)				

	Discontinuation due to AE follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		RR 8.63 (5.11 a 14.57)	1460 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 probabilmente incrementa la discontinuità al trattamento.
		2 per 100	18 per 100 (11 a 30)				
	Any cardiac events >=grado 3 follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		RR 0.68 (0.38 a 1.22)	1460 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b	La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 sembra non incrementare la probabilità di qualsiasi tipo di eventi cardiaci uguali o maggiore a grado 3.
		4 per 100	3 per 100 (1 a 5)				
	Cardiotoxicity valutato con: LVEF	Popolazione in studio		RR 0.66 (0.18 a 2.29)	1460 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b	La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 sembra non avere effetto sulla cardiotoxicità valutata con LVEF
1 per 100		1 per 100 (0 a 2)					
Pulmonary toxicity follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		RR 3.40 (1.38 a 8.39)	1460 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b	La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 sembra incrementare la tossicità polmonare.	
	1 per 100	3 per 100 (1 a 7)					
Disease free survival - non misurato	-	-	-	-	-		

1. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al.. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med.; 2019.

	<p>2. Mamounas EP, Untch M, Mano MS, Huang CS, Geyer CE, von Minckwitz Jr., G. 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.</p> <p>a. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di performance bias (studio open label)</p> <p>b. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per imprecisione. OIS non raggiunta</p>	
--	--	--

Certezza delle prove

Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

12. GIUDIZI	13. RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	14. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>Complessivamente la fiducia nelle prove è BASSA, prevalentemente a causa del rischio di distorsione (performance e detection bias).</p>	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

15. GIUDIZI	16. RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	17. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	<p>Probabilmente non c'è importante incertezza o variabilità rispetto a quanto valore viene dato agli outcome di sopravvivenza e al profilo di tossicità meno favorevole di</p>

<ul style="list-style-type: none"> ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 		TDM1 rispetto a trastuzumab. Tuttavia nessun trial ha valutato tale problematica ed il giudizio si basa sull'opinione dei Panelisti.
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
18. GIUDIZI	19. RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	20. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 	<p>L'intervallo libero da recidiva a distanza e l'intervallo libero da malattia invasiva sono maggiori per il gruppo sottoposto alla terapia post neoadiuvante con T-DM1.</p> <p>La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 sembra non avere effetto sull' overall survival, sulla probabilità di sviluppare qualsiasi tipo di eventi cardiaci uguali o maggiore a grado 3, sulla cardiotoxicità valutata con LVEF e sulla qualità della vita globale valutata con il questionario QLQ-C30.</p> <p>La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 probabilmente incrementa la probabilità di eventi avversi di grado 3+, la piastionopenia grado 3+, la probabilità di eventi neuropatici periferici di grado 2 e la tossicità polmonare.</p> <p>La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 probabilmente incrementa la discontinuità al trattamento.</p>	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
21. GIUDIZI	22. RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	23. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 	Nessuna prova trovata.	La possibilità di accesso all'agente TDM1 sulla base della presenza di malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante, impone che la somministrazione del trattamento sistemico nel setting neoadiuvante rappresenti la strategia di scelta in pazienti con carcinoma mammario operabile HER2-positivo ad alto rischio.
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
24. GIUDIZI	25. RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	26. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No	Nessuna prova trovata.	L'intervento è probabilmente accettabile per i principali

<input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		soggetti coinvolti. Nessun trial ha valutato tale problematica ed il giudizio si basa sull'opinione dei Panelisti.
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
27. GIUDIZI	28. RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	29. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessuna prova trovata.	Per il Panel, l'implementazione dell'intervento appare fattibile.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so

GIUDIZI							
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="radio"/>
--	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

In pazienti affetti da carcinoma mammario operabile HER-2 positivo ad alto rischio, con evidenza di malattia residua invasiva, la terapia sistemica post-neoadiuvante con TDM1 rispetto a Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2 può essere presa in considerazione.

QUESITO GRADE N.20

Author(s): MC

Date:

Question: A platinum-based regimen be add to a taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy compared to taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy only for triple-negative breast cancer patients

Setting: inpatients

Bibliography: Poggio F. Annals of oncology In press

No of studies	Study design	Risk of bias	Certainty assessment			Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Certainty	Importance
			Inconsistency	Indirectness				a platinum-based regimen be add to a taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy	taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy only	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall survival (follow up: range 39 months to 47.3 months)													
3 ^a	randomised trials	not serious	serious ^b	not serious	serious ^c	publication bias strongly suspected ^d	18/408 (4.4%)	20/401 (5.0%)	HR 0.86 (0.46 to 1.63)	1 fewer per 100 (from 3 fewer to 3 more)	⊕○○○	VERY LOW	CRITICAL
DFS/EFS													
3 ^e	randomised trials	serious ^f	serious ^g	not serious	serious ^h	publication bias strongly suspected ⁱ	43/408 (10.5%)	60/401 (15.0%)	HR 0.72 (0.49 to 1.06)	4 fewer per 100 (from 1 more to 7 fewer)	⊕○○○	VERY LOW	CRITICAL
Invasive-free survival - not reported													
Pathological complete response rate (studies with same schedule in both arms) (assessed with: no residual invasive tumour in both the breast and the axilla: i.e. ypT0/is pN0)													
5 ^j	randomised trials	serious ^k	serious ^l	not serious	not serious	none	338/623 (54.3%)	227/611 (37.2%)	RR 1.48 (1.20 to 1.83)	178 more per 1.000 (from 74 more to 308 more)	⊕⊕○○	LOW	CRITICAL
Febrile neutropenia grade 3/4/5													
5 ^l	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{m,n}	serious ^h	none	63/699 (9.0%)	44/693 (6.3%)	RR 1.40 (0.97 to 2.01)	3 more per 100 (from 0 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕○	MODERATE	CRITICAL
Anemia													
4 ^o	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{m,n}	serious ^h	none	94/586 (16.0%)	2/585 (0.3%)	RR 27.05 (8.57 to 85.30)	9 more per 100 (from 3 more to 29 more)	⊕⊕⊕○	MODERATE	IMPORTANT
Serious adverse events													
2 ^p	randomised trials	serious ^q	not serious ^r	not serious ^m	serious ^h	none	44/271 (16.2%)	19/265 (7.2%)	RR 2.25 (1.21 to 4.19)	9 more per 100 (from 2 more to 23 more)	⊕⊕○○	LOW	CRITICAL
Thrombocytopenia													
5 ^j	randomised trials	not serious	not serious ^s	not serious ^{m,n}	serious ^h	none	102/854 (11.9%)	15/694 (2.2%)	RR 9.29 (3.49 to 24.71)	18 more per 100 (from 5 more to 51 more)	⊕⊕⊕○	MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- a. CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014 and BrighTness 2018
- b. I-squared=63.9%
- c. Downgraded for imprecision due to small number of events
- d. Only 2 reported survival analysis. Authors of BrighTness study stated they analysed OS but they did not report data
- e. CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014 and UMIN000003355 2017
- f. Possible detection bias due to lack of masking in GeparSixto
- g. I-squared=33%
- h. Downgraded for imprecision due to small number of events
- i. UMIN000003355 study stated as secondary outcome DFS but it did not report data
- j. CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014, BrighTness 2018, GEICAM/2006-03 2012 and UMIN000003355
- k. Possible detection bias due to lack of blinded outcome assessor
- l. I-squared=55%
- m. BrighTness study added veliparib to platinum treatment arm
- n. UMIN000003355 and GeparSixto studies reported data not only for TNBC
- o. GeparSixto GBG66 2014, BrighTness 2018, GEICAM/2006-03 2012 and UMIN000003355
- p. CALGB 40603 Alliance 2014 and BrighTness 2018
- q. Possible detection bias due to lack of masking in CALGB 40603 study
- r. I-squared=26%
- s. I-squared=16%

DOMANDA 20

QUESTION

pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo
 Aggiunta di regime a base di Sali di platino alla chemioterapia neoadiuvante a base di antracicline e taxani
 Chemioterapia neoadiuvante a base di solei antracicline e taxani
 Sopravvivenza Globale (OS); Sopravvivenza libera da recidiva o da eventi (DFS; EFS); Sopravvivenza libera da malattia invasiva (IFS); tassi risposta patologica completa (pCR) (studi con la stessa schedula di chemioterapia in entrambi i bracci); neutropenia febbrile di gradi 3/4/5; anemia di gradi 3/4/5; Eventi Avversi seri (SAE); Trombocitopenia di gradi 3/4. ospedaliero

Assessment

GIUDIZIO

- No
- Probabilmente no
- Probabilmente si
- SI
- Varia
- Non so

RICERCA DELLE PROVE

Circa il 30-40% dei pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo (TNBC) ottengono una risposta patologica completa (pCR) dopo chemioterapia neoadiuvante standard a base di antracicline e taxani. Il raggiungimento della pCR nei pazienti con TNBC ha un valore prognostico solido, maggiore rispetto agli altri sottotipi di carcinoma mammario. Nonostante gli studi disponibili suggeriscano un possibile beneficio conferito dalla chemioterapia a base di Sali di platino in pazienti con TNBC, le attuali linee guida sul carcinoma mammario non includono una specifica raccomandazione sull'aggiunta di Sali di platino alla chemioterapia neoadiuvante standard in pazienti con TNBC non selezionati.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

GIUDIZIO

RICERCA DELLE PROVE

- Irrilevanti
- Piccoli
- Moderati
- Grandi
- Varia
- Non so

Quattro esiti di beneficio sono stati giudicati critici dal Panel: OS; DFS/EFS; Invasive-free survival e tassi di pCR. Per l'analisi sono stati considerati solo i trial clinici randomizzati (RCT) nei quali è stato utilizzato il medesimo backbone chemioterapico a base di antracicline e taxani. Nessuno studio ha riportato l'outcome di invasive-free survival. Tre RCT hanno riportato gli altri esiti di sopravvivenza e cinque RCT hanno riportato i tassi di pCR. Non è stata osservata alcuna differenza in termini di DFS/EFS (HR 0.72, 95%CI 0.49-1.06) né di OS (HR 0.86, 95 CI 0.46-1.63). Il tempo di follow up limitato ed il basso numero di eventi non hanno permesso di evidenziare differenze in termini di OS. Nei cinque RCT con il medesimo backbone chemioterapico con o senza Sali di platino che hanno riportato i tassi di pCR (solo lo studio BrighTness prevedeva l'aggiunta di veliparib al braccio contenente Sali di platino), il rischio era rappresentato da 550 pCR ogni 1000 pazienti trattati nel braccio con chemioterapia a base di Sali di platino e 372 nel braccio di controllo (RR 1.48 95% CI 1.20-1.83). La qualità delle evidenze per l'esito pCR era bassa a causa di un possibile detection bias (valutazione degli esiti non in cieco) ed eterogeneità (I-quadro 55%). Il Panel ha valutato l'assenza di evidenza per differenze in termini di sopravvivenza. Tuttavia, la differenza osservata per l'esito pCR a favore dell'aggiunta di Sali di platino è stata considerata sufficiente per giudicare come "Moderata" la sostanzialità dei benefici attesi. Il Panel ha tenuto in considerazione per la valutazione la complessità della popolazione clinica del TNBC.

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

		Effetti assoluti attesi * (95% CI)			
	Risk with taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy only	Risk with a platinum-based regimen be add to a taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy			
Overall survival (OS) follow up: range 39 mesi - 47.3 mesi	Popolazione in studio 5 per 100	4 per 100 (2-8)	HR 0.86 (0.46-1.63)	809 (3 RCT) ^a	⊕○○○ MOLTO BASSO ^{b,c,d}
DFS/EFS	Popolazione in studio 15 per 100	11 per 100 (8-16)	HR 0.72 (0.49-1.06)	809 (3 RCT) ^e	⊕○○○ MOLTO BASSO ^{f,g,h,i}
Invasive-free survival – non riportata	-	-	-	-	-
Tassi di risposta patologica completa (pCR) (studi con le medesime schedule in entrambi i bracci di trattamento) definita come: assenza di malattia invasiva residua a livello di mammella e linfonodi ascellare: i.e. ypT0/is pN0	Popolazione in studio 372 per 1.000	550 per 1.000 (446-680)	RR 1.48 (1.20-1.83)	1234 (5 RCT) ^j	⊕⊕○○ BASSO ^{k,l}
Neutropenia febbrile gradi 3/4/5	Popolazione in studio 6 per 100	9 per 100 (6-13)	RR 1.40 (0.97-2.01)	1392 (5 RCT) ^j	⊕⊕⊕○ MODERATO ^{h,m,n}
Anemia	Popolazione in studio 0 per 100	9 per 100	RR 27.05 (8.57-	1171 (4 RCT) ^o	⊕⊕⊕○ MODERATO ^{h,m,n}

		(3-29)	85.30)		
Eventi avversi seri (SAE)	Popolazione in studio 7 per 100	16 per 100 (9-30)	RR 2.25 (1.21-4.19)	536 (2 RCTs) ^p	⊕⊕○○ BASSO ^{h,m,q,r}
Trombocitopenia	Popolazione in studio 2 per 100	20 per 100 (8-53)	RR 9.29 (3.49-24.71)	1548 (5 RCTs) ^l	⊕⊕⊕○ MODERATO ^{h,m,n,s}

CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014 e BrighTness 2018

I-squared=63.9%

Diminuzione per imprecisione dovuta al basso numero di eventi

Solo 2 studi hanno riportato analisi di sopravvivenza . Gli autori degli studio BrighTness hanno dichiarato di aver eseguito l'analisi per l'OS, ma non hanno riportato i dati CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014 e UMIN000003355 2017

I-squared=33%

Lo studio UMIN000003355 ha dichiarato la DFS come endpoint secondario ma non ha riportato i risultati

Diminuzione per imprecisione dovuta al basso numero di eventi

Possibile detection bias dovuto alla mancanza di mascheramento nello studio GeparSixto

CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014, BrighTness 2018, GEICAM/2006-03 2012 e UMIN000003355

Possibile detection bias dovuto alla mancanza di valutazione degli esiti in cieco

I-squared=55%

BrighTness study prevedeva l'aggiunta di veliparib al braccio di trattamento con Sali di platino

Gli studi UMIN000003355 e GeparSixto studies hanno riportato i dati solo per il TNBC

GeparSixto GBG66 2014, BrighTness 2018, GEICAM/2006-03 2012 e UMIN000003355

CALGB 40603 Alliance 2014 e BrighTness 2018

I-squared=26%

Possibile detection bias dovuto alla mancanza di mascheramento nello studio CALGB 40603 study

I-squared=16%

GIUDIZIO

RICERCA DELLE PROVE

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- Grandi
- Moderati
- Piccoli
- Irrilevanti
- Varia
- Non so

Il Panel ha identificato i seguenti esiti di danno: neutropenia febbrile, anemia (grado 3/4), eventi avversi seri (SAE), trombocitopenia. Solo la neutropenia febbrile e i SAE sono stati considerati esiti critici. L'aggiunta di Sali di platino alla chemioterapia standard a base di antracicline e taxani si è associata ad un aumentato rischio di anemia grado 3/4 (RR 27.05, 95% CI 8.57 to 85.30), di SAE (RR 2.25, 95% CI 1.21 to 4.19) e trombocitopenia grado 3/4 (RR 9.29, 95% CI 3.49 to 24.71). Nessuna differenza significativa è stata osservata in termini di rischio di neutropenia febbrile (RR 1.40, 95% CI 0.97 to 2.01). Il giudizio del Panel sulla sostanzialità degli effetti indesiderati attesi è limitata. Il Panel ha preso in considerazione l'eterogeneità delle schedule di trattamento applicate ai diversi studi, che potrebbe aver influenzato i tassi di effetti indesiderati.

	Effetti assoluti attesi* (95% CI)				
	Risk with taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy only	Risk with a platinum-based regimen be add to a taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy			
Overall survival (OS) follow up: range 39 mesi - 47.3 mesi DFS/EFS	Popolazione in studio 5 per 100	4 per 100 (2 to 8)	HR 0.86 (0.46 to 1.63)	809 (3 RCTs) ^a	⊕○○○MOLTO BASSA ^{b,c,d}
	Popolazione in studio 15 per 100	11 per 100 (8 to 16)	HR 0.72 (0.49 to 1.06)	809 (3 RCTs) ^e	⊕○○○MOLTO BASSA ^{f,g,h,i}
Invasive-free survival - non riportata	-	-	-	-	-
Tassi di riposte patologica complete (pCR) (studi con la medesima schedula di trattamento in entrambi i bracci) definita come: assenza di malattia invasiva residua su mammella e linfonodi ascellari: i.e. ypT0/is pN0	Popolazione in studio 372 per 1.000	550 per 1.000 (446 to 680)	RR 1.48 (1.20 to 1.83)	1234 (5 RCTs) ^j	⊕⊕○○BASSA ^{k,l}
Neutropenia febbrile gradi 3/4/5	Popolazione in studio 6 per 100	9 per 100 (6 to 13)	RR 1.40 (0.97 to 2.01)	1392 (5 RCTs) ^j	⊕⊕⊕○MODERATA ^{h,m,n}
Anemia	Popolazione in studio 0 per 100	9 per 100 (3 to 29)	RR 27.05 (8.57 to 85.30)	1171 (4 RCTs) ^o	⊕⊕⊕○MODERATA ^{h,m,n}
Eventi avversi seri (SAE)	Popolazione in studio 7 per 100	16 per 100	RR 2.25 (1.21 to	536 (2 RCTs) ^p	⊕⊕○○

		(9 to 30)	4.19)		BASSA ^{h,m,q,r}
Trombocitopenia	Popolazione in studio		RR 9.29	1548	⊕⊕⊕○
	2 per 100	20 per 100	(3.49 to	(5 RCTs) ^l	MODERATA ^{h,m,n,s}
		(8 to 53)	24.71)		

CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014 e BrighTness 2018
 I-squared=63.9%
 Solo due studi riportavano l'analisi di sopravvivenza
 CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014 e UMIN000003355 2017
 I-squared=33%
 Lo studio UMIN000003355 ha dichiarato la DFS come endpoint secondario, ma non ha riportato I dati
 Diminuzione per imprecisione dovuta al basso numero di eventi
 Possibile detection bias dovuto alla mancanza di mascheramento nello studio GeparSixto
 CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014, BrighTness 2018, GEICAM/2006-03 2012 e UMIN000003355
 Possibile detection bias dovuto alla valutazione degli esiti non in cieco
 I-squared=55%
 Lo studio BrighTness prevedeva l'aggiunta di veliparib al braccio di trattamento a base di platino
 Gli studi UMIN000003355 e GeparSixto hanno riportati dati solo per il TNBC
 GeparSixto GBG66 2014, BrighTness 2018, GEICAM/2006-03 2012 e UMIN000003355
 CALGB 40603 Alliance 2014 and BrighTness 2018
 I-squared=26%
 Possibile detection bias dovuto alla mancanza di mascheramento nello studio CALGB 40603
 I-squared=16%

GIUDIZIO

- Molto bassa
- Bassa
- Moderata
- Alta
- Nessuno studio incluso

RICERCA DELLE PROVE

Ragioni per diminuire l'evidenza
 La maggior parte degli esiti sono condizionati dall'incertezza dei risultati, imprecisione degli effetti stimati dovuta al ridotto numero di eventi, detection bias e publication bias.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

GIUDIZIO

- Importante incertezza o variabilità
- Possibile importante incertezza o variabilità
- Probabilmente non importante incertezza o variabilità

RICERCA DELLE PROVE

Nessuna prova trovata

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Secondo il Panel c'è importante incertezza o variabilità rispetto a quanto valore viene dato al raggiungimento della pCR dopo chemioterapia neoadiuvante e il profilo di tossicità meno favorevole associato all'aggiunta di carboplatino.

- Nessuna importante incertezza o variabilità

GIUDIZIO

- È a favore del confronto
- Probabilmente a favore del confronto
- Non favorisce né il confronto né l'intervento
- Probabilmente favorisce l'intervento
- È a favore dell'intervento
- Varia
- Non so

RICERCA DELLE PROVE

. Nonostante rimanga non chiaro se l'aggiunta di carboplatino a regimi standard contenenti antracicline e taxani migliori la sopravvivenza, il bilancio tra benefici e danni è probabilmente a favore dell'intervento dovuto ai tassi maggiori di pCR e al profilo di tossicità accettabile con l'aggiunta di carboplatino.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

GIUDIZIO

- Costi elevati
- Costi moderati
- Costi e risparmi irrilevanti
- Risparmi moderati
- Risparmi elevati
- Varia
- Non so

RICERCA DELLE PROVE

Nessuna prova trovata

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Per il Panel l'aggiunta di carboplatino alla chemioterapia standard a base di antracicline e taxani e la gestione delle tossicità aggiuntive potrebbe determinare ad un aumento complessivo dei costi. I costi relativi al farmaco sono trascurabili, tuttavia i costi relativi alla gestione clinica del paziente (inclusi gli effetti avversi) potrebbero essere moderati. Nessun trial ha valutato tale problematica ed il giudizio si basa sull'opinione dei Panelisti.

GIUDIZIO

RICERCA DELLE PROVE

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- Molto bassa
- Bassa
- Moderata
- Alta
- Nessuno studio incluso

GIUDIZIO

- È a favore del confronto
- Probabilmente a favore del confronto
- Non favorisce né il confronto né l'intervento
- Probabilmente favorisce l'intervento
- È a favore dell'intervento
- Varia
- Nessuno studio incluso

RICERCA DELLE PROVE

Nessuna prova trovata

La qualità dell'evidenza sulle risorse richieste è bassa. Nessun trial ha valutato tale problematica ed il giudizio si basa sull'opinione dei Panelisti.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Considerando il significativo miglioramento dei tassi di pCR ed il profilo di tossicità, il Panel ha giudicato la costo-efficacia probabilmente a favore dell'intervento. L'incertezza è dovuta alla mancanza di una differenza significativa in termini di DFS/EFS e OS e alle tossicità aggiuntive con l'aggiunta del carboplatino.

GIUDIZIO

- Riduce l'equità
- Probabilmente riduce l'equità
- Probabilmente nessun impatto
- Probabilmente aumenta l'equità
- Aumenta l'equità
- Varia
- Non lo so

RICERCA DELLE PROVE

Nessuna prova trovata

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

L'intervento è largamente accessibile e probabilmente non ha impatto sull'equità sanitaria. Nessun trial ha valutato tale problematica ed il giudizio si basa sull'opinione dei Panelisti.

GIUDIZIO

- No
- Probabilmente no
- Probabilmente si
- Si

RICERCA DELLE PROVE

Nessuna prova trovata

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

L'intervento è probabilmente accettabile per i principali soggetti coinvolti. Nessun trial ha valutato tale problematica ed il giudizio si

- Varia
- Non so

basa sull'opinione dei Panelisti.

GIUDIZIO

- No
- Probabilmente no
- Probabilmente si
- Si
- Varia
- No so

RICERCA DELLE PROVE

Nessuna prova trovata

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Per il Panel l'implementazione dell'intervento è fattibile

Sintesi dei giudizi

No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

Tipo di raccomandazione

Raccomandazione forte contro
l'intervento

Raccomandazione condizionata contro
l'intervento

raccomandazione nè a favore
dell'intervento nè del confronto

Raccomandazione forte a favore
dell'intervento

Il panel ha si è espresso per un bilancio beneficio/danno **PROBABILMENTE** a FAVORE dell'intervento (10/11). Assenti durante la votazione le due rappresentanti dei pazienti e 2 clinici.

Bilancio beneficio/danno: 10/11 **INCERTO FAVOREVOLE**.

La raccomandazione è stata votata **CONDIZIONATA A FAVORE** (10/11).

QUESITO GRADE N.30

Autore/i: MC

Domanda: PARP-I rispetto a chemotherapy in TN per BRCA breast cancer

Setting: inpatients

Bibliografia: : OLYMPIAD trial N Engl J Med 2017;377:523-33. Annals of Oncology 30: 558-566, 2019. European Journal of Cancer 120 (2019) 20-30. ASCO 2018 (Abstract 1045) EMBRACA trial N Engl J Med 2018;379:753-63. The Oncologist 2020;25:e439-e450. Annals of Oncology 29: 1939-1947, 2018. ASCO (Abstract CT017). PII: S0923-7534(20)42106-4 DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PARP-I	chemotherapy in TN	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
OS												
2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	174/232 (75.0%)	80/108 (74.1%)	HR 0.91 (0.70 a 1.19)	3 meno per 100 (da 13 meno a 6 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
PFS												
2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	146/232 (62.9%)	83/108 (76.9%)	HR 0.51 (0.39 a 0.67)	24 meno per 100 (da 33 meno a 14 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Objective response rate												
2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	110/188 (58.5%)	13/81 (16.0%)	RR 3.63 (2.18 a 6.05)	42 più per 100 (da 19 più a 81 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Quality of life (follow up: intervallo 24 mesi a 30 mesi; valutato con: GHS/QoL)												
2	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	402	174	-	MD 8.07 maggiore (5.03 maggiore a 11.11 maggiore)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Qualità della vita (follow up: mediana 11.2 mesi; valutato con: QLQ-C30 functional scale: physical functioning)												
1	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	287	144	-	MD 9.8 points maggiore (5.71 maggiore a 13.89 maggiore)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

QLQ.C30 symptom scale: fatigue

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PARP-I	chemotherapy in TN	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	455	187	-	MD 8.77 inferiore (15.82 inferiore a 1.71 inferiore)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
QLQ.C30 symptom scale: pain												
2	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	455	187	-	MD 10.32 inferiore (16 inferiore a 4.63 inferiore)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
QLQ.C30 symptom scale: appetite loss												
2	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	453	187	-	MD 6.57 inferiore (16.17 inferiore a 3.03 maggiore)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Any AEs grado 3/4												
2	studi randomizzati	serio ^d	non importante ^e	serio ^c	non importante	nessuno	277/491 (56.4%)	126/217 (58.1%)	RR 0.97 (0.85 a 1.11)	2 meno per 100 (da 9 meno a 6 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Anemia: grado 3/4												
2	studi randomizzati	serio ^f	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	148/491 (30.1%)	10/217 (4.6%)	RR 6.53 (3.52 a 12.15)	25 più per 100 (da 12 più a 51 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Neutropenia: grado 3/4												
2	studi randomizzati	serio ^f	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	83/491 (16.9%)	68/217 (31.3%)	OR 0.44 (0.30 a 0.64)	15 meno per 100 (da 19 meno a 9 meno)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Nausea: grado 3/4												
2	studi randomizzati	serio ^d	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	1/491 (0.2%)	3/217 (1.4%)	RR 0.19 (0.03 a 1.28)	1 meno per 100 (da 1 meno a 0 meno)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

Fatigue: grado 3/4

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PARP-I	chemotherapy in TN	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	studi randomizzati	serio ^d	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	14/491 (2.9%)	5/217 (2.3%)	RR 1.24 (0.45 a 3.39)	1 più per 100 (da 1 meno a 6 più)	 BASSA	CRITICO
Discontinuation due to AEs												
2	studi randomizzati	serio ^d	non importante	serio ^c	non importante	nessuno	32/491 (6.5%)	19/217 (8.8%)	RR 0.74 (0.43 a 1.28)	2 meno per 100 (da 5 meno a 2 più)	 BASSA	CRITICO
Discontinuazione del trattamento per decisione del paziente (follow up: mediana 11.2 mesi)												
1	studi randomizzati	serio ^d	non importante	serio ^c	non importante ^a	nessuno	3/286 (1.0%)	27/126 (21.4%)	RR 0.10 (0.03 a 0.35)	19 meno per 100 (da 21 meno a 14 meno)	 BASSA	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio; MD: Mean difference; OR: Odds ratio

Spiegazioni

- a. La fiducia nelle prove è stata abbassata di un livello per imprecisione in quanto l'optimal information size non è stata raggiunta (basso numero di eventi e numerosità campionaria)
- b. La fiducia nelle prove è stata abbassata di un livello per rischio di performance e detection bias (studio in aperto ed esito riportato dal paziente). Inoltre, la grande perdita di pts che hanno compilato il questionario sulla QoL ha esposto il risultato anche ad attrition bias
- c. dato include anche donne HR+ (33%)
- d. La fiducia nelle prove è stata abbassata di un livello per rischio di performance e detection bias (studio in aperto ed esito riportato dal paziente)
- e. Nonostante l'analisi riveli un I-quadro=79% è stato deciso di non abbassare il livello di fiducia in quanto la variabilità osservata è intrinseca alla definizione di "Any adverse events"
- f. La fiducia nelle prove è stata abbassata di un livello per rischio di performance bias (studi in aperto)

DOMANDA 30

DOMANDA

Dovrebbe un trattamento con PARP-I vs una chemioterapia standard essere utilizzato per pazienti portatrici di VP gBRCA con carcinoma mammario metastatico TN, che abbiamo ricevuto precedente chemioterapia con A/T e non già resistenti al platino?

POPULATION:	Carcinoma mammario con mutazione di BRCA 1/2
INTERVENTION:	PARP-I
COMPARISON:	Chemioterapia nel carcinoma mammario TN
MAIN OUTCOMES:	OS; PFS; Objective response rate; Quality of life; Qualità della vita; QLQ.C30 symptom scale: fatigue; QLQ.C30 symptom scale: pain; QLQ.C30 symptom scale: appetite loss; Any AEs grado 3/4; Anemia: grado 3/4; Neutropenia: grado 3/4; Nausea: grado 3/4; Fatigue: grado 3/4; Discontinuation due to AEs; Discontinuazione del trattamento per decisione del paziente ;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	popolazione
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto dichiarato.

A. VALUTAZIONE**Problem**

Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- o Trivial
- o Small
- o Moderate
- x Large
- o Varies
- o Don't know

Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 28 febbraio 2020, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).

La strategia di ricerca ha identificato 397 documenti dopo rimozione dei duplicati. Due studi sono stati inclusi (EMBRACA, OLYMPIAD).

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con chemotherapy in TN	Rischio con PARP-I				
OS	Popolazione in studio		HR 0.91 (0.70 a 1.19)	340 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	
	74 per 100	71 per 100 (61 a 80)				
PFS	Popolazione in studio		HR 0.51 (0.39 a 0.67)	340 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	
	77 per 100	53 per 100 (43 a 62)				

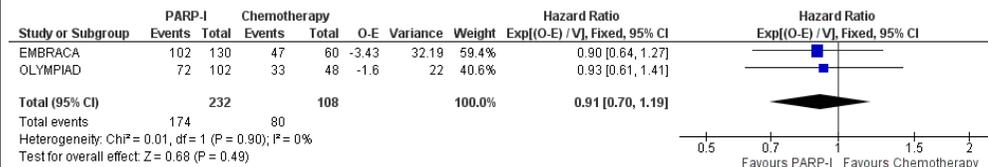
Objective response rate	Popolazione in studio		RR 3.63 (2.18 a 6.05)	269 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	
	16 per 100	58 per 100 (35 a 97)				
Quality of life valutato con: GHS/QoL follow up: intervallo 24 mesi a 30 mesi	La media quality of life era 0	MD 8.07 maggiore (5.03 maggiore a 11.11 maggiore)	-	576 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{b,c}	
Qualità della vita valutato con: QLQ-C30 functional scale: physical functioning follow up: mediana 11.2 mesi	La media qualità della vita era 0 points	MD 9.8 points maggiore (5.71 maggiore a 13.89 maggiore)	-	431 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{b,c}	
QLQ.C30 symptom scale: fatigue	La media QLQ.C30 symptom scale: fatigue era 0	MD 8.77 inferiore (15.82 inferiore a 1.71 inferiore)	-	642 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{b,c}	
QLQ.C30 symptom scale: pain	La media QLQ.C30 symptom scale: pain era 0	MD 10.32 inferiore (16 inferiore a 4.63 inferiore)	-	642 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{b,c}	
QLQ.C30 symptom	La media QLQ.C30 symptom scale:	MD 6.57 inferiore	-	640	⊕⊕○○	

scale: appetite loss	appetite loss era 0	(16.17 inferiore a 3.03 maggiore)		(2 RCT)	BASSA ^{b,c}	
Any AEs grado 3/4	Popolazione in studio		RR 0.97 (0.85 a 1.11)	708 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{c,d,e}	
	58 per 100	56 per 100 (49 a 64)				
Anemia: grado 3/4	Popolazione in studio		RR 6.53 (3.52 a 12.15)	708 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{c,f}	
	5 per 100	30 per 100 (16 a 56)				
Neutropenia: grado 3/4	Popolazione in studio		OR 0.44 (0.30 a 0.64)	708 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{c,f}	
	31 per 100	17 per 100 (12 a 23)				
Nausea: grado 3/4	Popolazione in studio		RR 0.19 (0.03 a 1.28)	708 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{c,e}	
	1 per 100	0 per 100 (0 a 2)				
Fatigue: grado 3/4	Popolazione in studio		RR 1.24 (0.45 a 3.39)	708 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{c,e}	
	2 per 100	3 per 100 (1 a 8)				
Discontinuation due	Popolazione in studio		RR 0.74	708	⊕⊕○○	

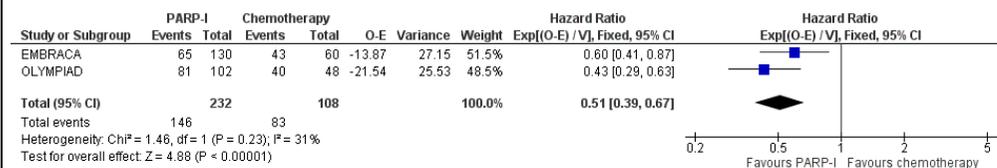
to AEs	9 per 100	6 per 100 (4 a 11)	(0.43 a 1.28)	(2 RCT)	BASSA ^{c,e}	
--------	-----------	------------------------------	------------------	---------	----------------------	--

- b. La fiducia nelle prove è stata abbassata di un livello per imprecisione in quanto l'optimal information size non è stata raggiunta (basso numero di eventi e numerosità campionaria)
- c. La fiducia nelle prove è stata abbassata di un livello per rischio di performance e detection bias (studio in aperto ed esito riportato dal paziente). Inoltre, la grande perdita di pts che hanno compilato il questionario sulla QoL ha esposto il risultato anche ad attrition bias
- d. dato include anche donne HR+ (33%)
- e. Nonostante l'analisi riveli un I-quadro=79% è stato deciso di non abbassare il livello di fiducia in quanto la variabilità osservata è intrinseca alla definizione di "Any adverse events"
- f. La fiducia nelle prove è stata abbassata di un livello per rischio di performance e detection bias (studio in aperto ed esito riportato dal paziente)
- g. La fiducia nelle prove è stata abbassata di un livello per rischio di performance bias (studi in aperto)

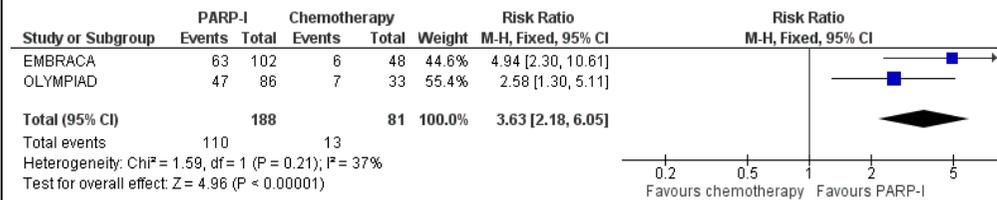
OS



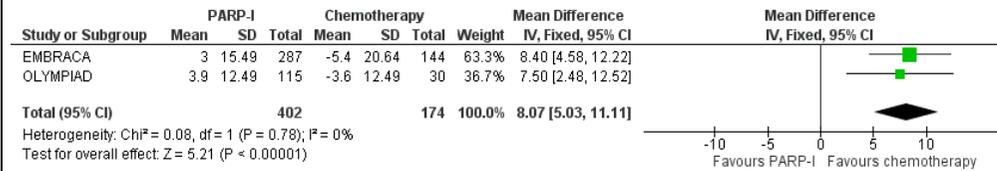
PFS



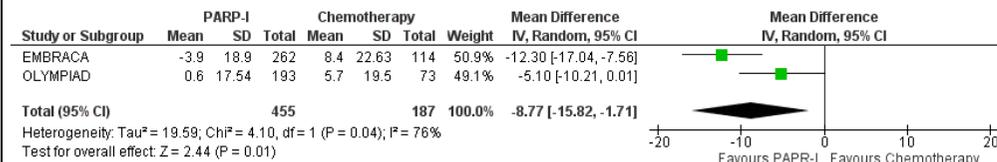
ORR



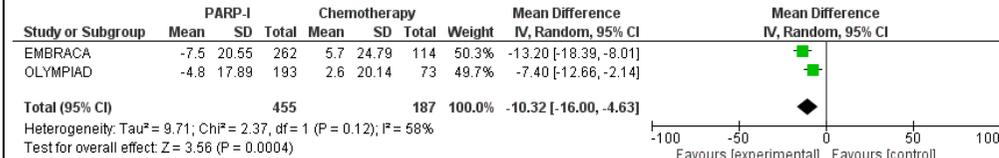
QOL GHS



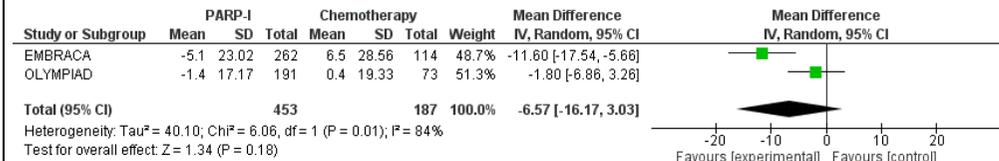
QOL fatigue



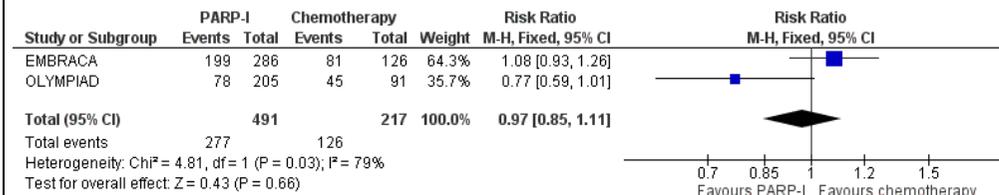
QOL pain



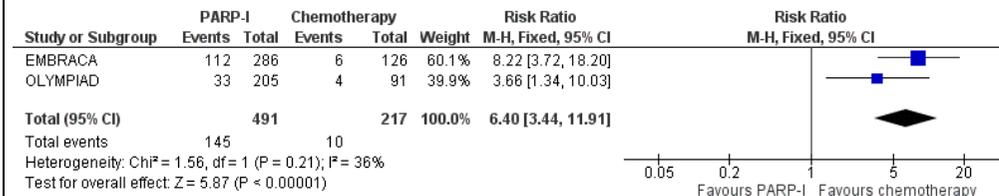
QOL appetite loss



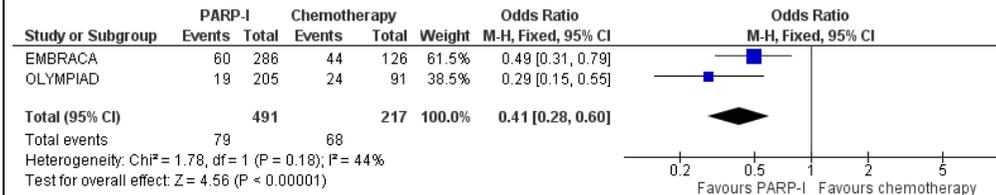
Any AEs grado 3/4



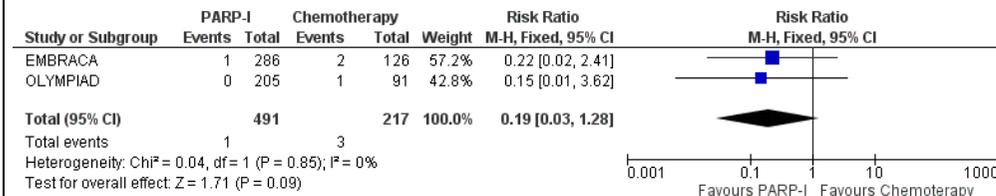
Anemia



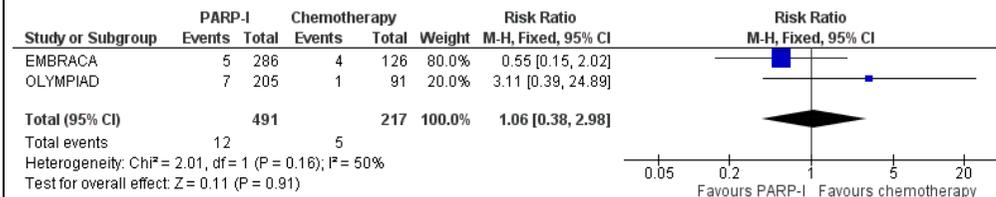
Neutropenia



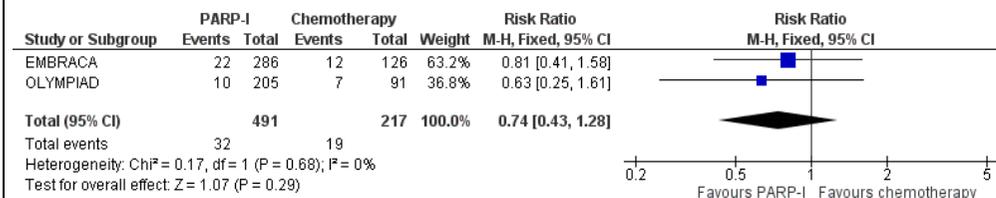
Nausea



Fatigue



Discontinuation per AEs



Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate x Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 28 febbraio 2020, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 397 documenti dopo rimozione dei duplicati. Due studi sono stati inclusi (EMBRACA, OLYMPIAD).</p> <table border="1" data-bbox="535 651 1552 1358"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con chemotherapy in TN</th> <th>Rischio con PARP-I</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">OS</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 0.91 (0.70 a 1.19)</td> <td rowspan="2">340 (2 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATA^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>74 per 100</td> <td>71 per 100 (61 a 80)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PFS</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 0.51 (0.39 a 0.67)</td> <td rowspan="2">340 (2 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATA^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>77 per 100</td> <td>53 per 100 (43 a 62)</td> </tr> <tr> <td>Objective response</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td>RR 3.63</td> <td>269</td> <td>⊕⊕⊕○</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con chemotherapy in TN	Rischio con PARP-I	OS	Popolazione in studio		HR 0.91 (0.70 a 1.19)	340 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a		74 per 100	71 per 100 (61 a 80)	PFS	Popolazione in studio		HR 0.51 (0.39 a 0.67)	340 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a		77 per 100	53 per 100 (43 a 62)	Objective response	Popolazione in studio		RR 3.63	269	⊕⊕⊕○		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																										
	Rischio con chemotherapy in TN	Rischio con PARP-I																																		
OS	Popolazione in studio		HR 0.91 (0.70 a 1.19)	340 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a																															
	74 per 100	71 per 100 (61 a 80)																																		
PFS	Popolazione in studio		HR 0.51 (0.39 a 0.67)	340 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a																															
	77 per 100	53 per 100 (43 a 62)																																		
Objective response	Popolazione in studio		RR 3.63	269	⊕⊕⊕○																															

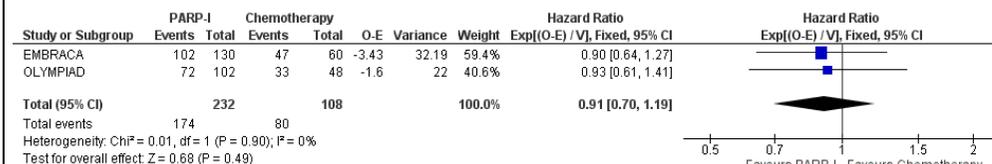
	rate	16 per 100	58 per 100 (35 a 97)	(2.18 a 6.05)	(2 RCT)	MODERATA ^a	
	Quality of life valutato con: GHS/QoL follow up: intervallo 24 mesi a 30 mesi	La media quality of life era 0	MD 8.07 maggiore (5.03 maggiore a 11.11 maggiore)	-	576 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{b,c}	
	Qualità della vita valutato con: QLQ-C30 functional scale: physical functioning follow up: mediana 11.2 mesi	La media qualità della vita era 0 points	MD 9.8 points maggiore (5.71 maggiore a 13.89 maggiore)	-	431 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{b,c}	
	QLQ.C30 symptom scale: fatigue	La media QLQ.C30 symptom scale: fatigue era 0	MD 8.77 inferiore (15.82 inferiore a 1.71 inferiore)	-	642 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{b,c}	
	QLQ.C30 symptom scale: pain	La media QLQ.C30 symptom scale: pain era 0	MD 10.32 inferiore (16 inferiore a 4.63 inferiore)	-	642 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{b,c}	
	QLQ.C30 symptom scale: appetite loss	La media QLQ.C30 symptom scale: appetite loss era 0	MD 6.57 inferiore (16.17 inferiore a	-	640 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{b,c}	

		3.03 maggiore)				
Any AEs grado 3/4	Popolazione in studio		RR 0.97 (0.85 a 1.11)	708 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{c,d,e}	
	58 per 100	56 per 100 (49 a 64)				
Anemia: grado 3/4	Popolazione in studio		RR 6.53 (3.52 a 12.15)	708 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{c,f}	
	5 per 100	30 per 100 (16 a 56)				
Neutropenia: grado 3/4	Popolazione in studio		OR 0.44 (0.30 a 0.64)	708 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{c,f}	
	31 per 100	17 per 100 (12 a 23)				
Nausea: grado 3/4	Popolazione in studio		RR 0.19 (0.03 a 1.28)	708 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{c,e}	
	1 per 100	0 per 100 (0 a 2)				
Fatigue: grado 3/4	Popolazione in studio		RR 1.24 (0.45 a 3.39)	708 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{c,e}	
	2 per 100	3 per 100 (1 a 8)				
Discontinuation due	Popolazione in studio		RR 0.74	708	⊕⊕○○	

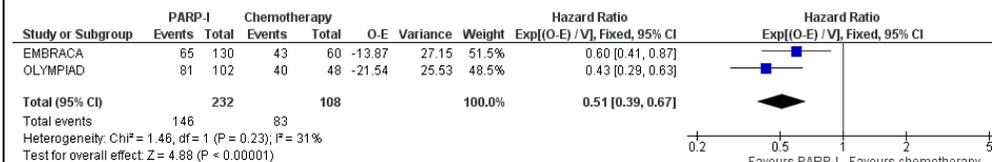
to AEs	9 per 100	6 per 100 (4 a 11)	(0.43 a 1.28)	(2 RCT)	BASSA ^{c,e}	
--------	-----------	-----------------------	------------------	---------	----------------------	--

- a. La fiducia nelle prove è stata abbassata di un livello per imprecisione in quanto l'optimal information size non è stata raggiunta (basso numero di eventi e numerosità campionaria)
- b. La fiducia nelle prove è stata abbassata di un livello per rischio di performance e detection bias (studio in aperto ed esito riportato dal paziente). Inoltre, la grande perdita di pts che hanno compilato il questionario sulla QoL ha esposto il risultato anche ad attrition bias
- c. dato include anche donne HR+ (33%)
- d. Nonostante l'analisi riveli un I-quadro=79% è stato deciso di non abbassare il livello di fiducia in quanto la variabilità osservata è intrinseca alla definizione di "Any adverse events"
- e. La fiducia nelle prove è stata abbassata di un livello per rischio di performance e detection bias (studio in aperto ed esito riportato dal paziente)
- f. La fiducia nelle prove è stata abbassata di un livello per rischio di performance bias (studi in aperto)

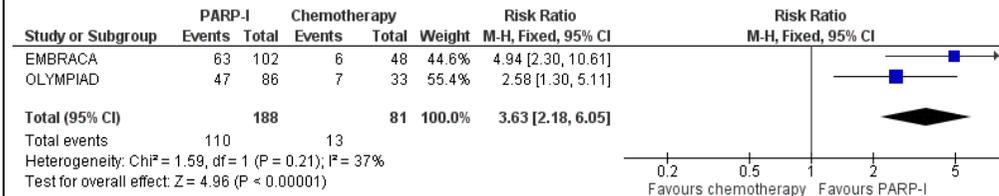
OS



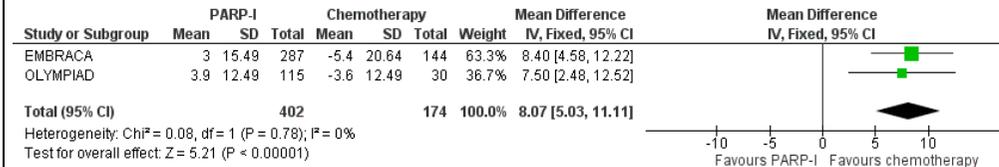
PFS



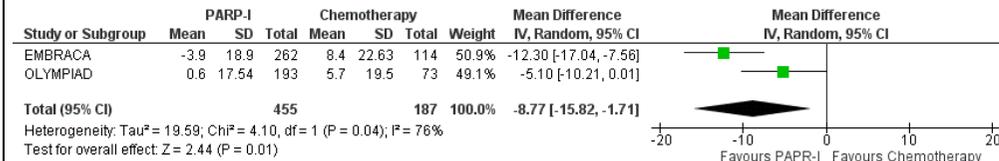
ORR



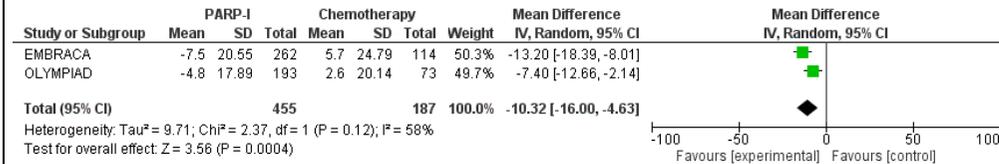
QOL GHS



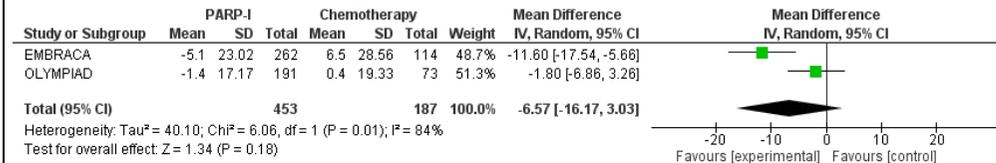
QOL fatigue



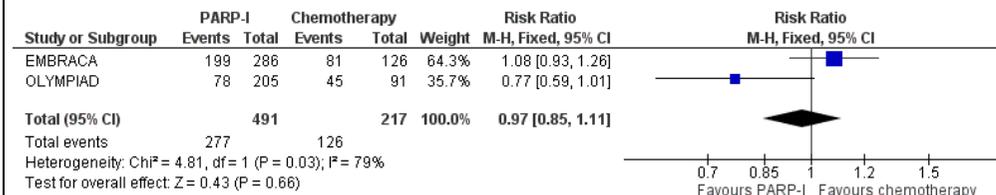
QOL pain



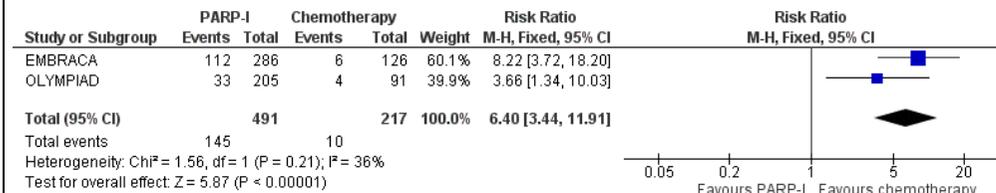
QOL appetite loss



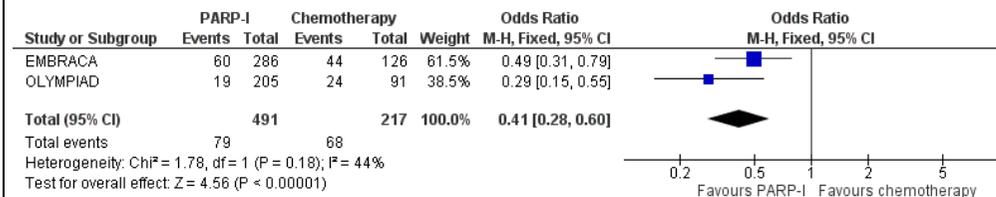
Any AEs grado 3/4



Anemia

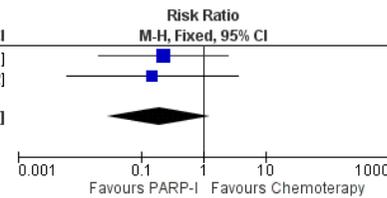


Neutropenia



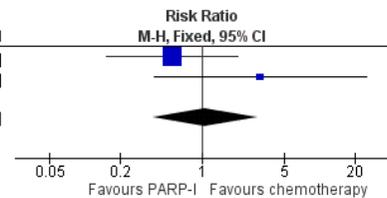
Nausea

Study or Subgroup	PARP-I		Chemotherapy		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI
EMBRACA	1	286	2	126	57.2%	0.22 [0.02, 2.41]
OLYMPIAD	0	205	1	91	42.8%	0.15 [0.01, 3.62]
Total (95% CI)		491		217	100.0%	0.19 [0.03, 1.28]
Total events	1		3			
Heterogeneity: Chi ² = 0.04, df = 1 (P = 0.85); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.71 (P = 0.09)						



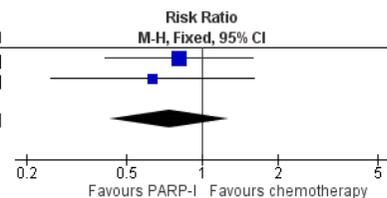
Fatigue

Study or Subgroup	PARP-I		Chemotherapy		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI
EMBRACA	5	286	4	126	80.0%	0.55 [0.15, 2.02]
OLYMPIAD	7	205	1	91	20.0%	3.11 [0.39, 24.89]
Total (95% CI)		491		217	100.0%	1.06 [0.38, 2.98]
Total events	12		5			
Heterogeneity: Chi ² = 2.01, df = 1 (P = 0.16); I ² = 50%						
Test for overall effect: Z = 0.11 (P = 0.91)						



Discontinuation per AEs

Study or Subgroup	PARP-I		Chemotherapy		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI
EMBRACA	22	286	12	126	63.2%	0.81 [0.41, 1.58]
OLYMPIAD	10	205	7	91	36.8%	0.63 [0.25, 1.61]
Total (95% CI)		491		217	100.0%	0.74 [0.43, 1.28]
Total events	32		19			
Heterogeneity: Chi ² = 0.17, df = 1 (P = 0.68); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.07 (P = 0.29)						



Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	<p>La certezza nelle prove è stata giudicata BASSA a causa di rischi di bias, imprecisione e non diretta applicabilità di alcune stime sulla popolazione di interesse.</p>	
---	--	--

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e PsychINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 28 febbraio 2020, senza limitazioni di lingua e data. La strategia di ricerca ha identificato 123 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Un trattamento con PARP-I rispetto a una chemioterapia standard quasi certamente non effetto sulla sopravvivenza globale.</p> <p>Quasi sicuramente aumenta la sopravvivenza libera da malattia a un follow-up mediano di 11,2 mesi, aumenta il trasso di risposte obiettive.</p> <p>Potrebbe, inoltre, aumentare la qualità della vita ma la fiducia nelle prove è incerta.</p> <p>Potrebbe aumentare gli eventi di anemia, ma ridurre gli eventi di neutropenia, ma la fiducia nelle prove è incerta.</p> <p>Potrebbe non avere effetto su nausea, fatigue e discontinuazioni dal trattamento legate agli eventi avversi, ma la fiducia nelle prove è incerta.</p>	
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e PsychINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 28 febbraio 2020, senza limitazioni di lingua e data. La strategia di ricerca ha identificato 123 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>Alla luce della rimborsabilità riconosciuta ad Olaparib appare mandatoria l'esecuzione del test per la ricerca di mutazioni germinali a carico dei geni BRCA 1 o 2 in pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo in stadio avanzato.</p>
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<p> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know </p>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e PsychINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 28 febbraio 2020, senza limitazioni di lingua e data. La strategia di ricerca ha identificato 123 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p> <p>dallo studio incluso (EMBRACA) è stato estrapolato il dato riguardante la discontinuazione del trattamento per decisione del paziente e utilizzato come proxy dell'accettabilità del trattamento da parte del paziente.</p> <table border="1" data-bbox="535 453 1552 900"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con chemotherapy in TN</th> <th>Rischio con PARP-I</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Discontinuazione del trattamento per decisione del paziente follow up: mediana 11.2 mesi</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.10 (0.03 a 0.35)</td> <td rowspan="2">412 (1 RCT)</td> <td rowspan="2"> ⊕⊕○○ ○ BASSA^{a,b,c} </td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>21 per 100</td> <td>2 per 100 (1 a 8)</td> </tr> </tbody> </table> <p> a. dato include anche donne HR+ (33%) b. La fiducia nelle prove è stata abbassata di un livello per rischio di performance e detection bias (studio in aperto ed esito riportato dal paziente) c. La fiducia nelle prove è stata abbassata di un livello per imprecisione in quanto l'optimal information size non è stata raggiunta (basso numero di eventi e numerosità campionaria) </p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con chemotherapy in TN	Rischio con PARP-I	Discontinuazione del trattamento per decisione del paziente follow up: mediana 11.2 mesi	Popolazione in studio		RR 0.10 (0.03 a 0.35)	412 (1 RCT)	⊕⊕○○ ○ BASSA ^{a,b,c}		21 per 100	2 per 100 (1 a 8)	<p>2 pazienti su 100 in meno (1 in meno-8 in meno) vanno incontro a discontinuazione per decisione del paziente del trattamento con PARP-inibitore, rispetto alla chemioterapia.</p>
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti										
	Rischio con chemotherapy in TN	Rischio con PARP-I																		
Discontinuazione del trattamento per decisione del paziente follow up: mediana 11.2 mesi	Popolazione in studio		RR 0.10 (0.03 a 0.35)	412 (1 RCT)	⊕⊕○○ ○ BASSA ^{a,b,c}															
	21 per 100	2 per 100 (1 a 8)																		
<p>Feasibility</p> <p>Is the intervention feasible to implement?</p>																				
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>																		

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e PsychINFO dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 28 febbraio 2020, senza limitazioni di lingua e data. La strategia di ricerca ha identificato 123 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	
---	---	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

GIUDIZI							
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Un trattamento con PARP-I vs una chemioterapia standard può essere preso in considerazione come prima opzione per pazienti portatrici di VP gBRCA con carcinoma mammario metastatico TN, che abbiamo ricevuto precedente chemioterapia con A/T e non già resistenti al platino*

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Alla luce della rimborsabilità riconosciuta ad Olaparib, appare mandatoria l'esecuzione del test per la ricerca di mutazioni germinali a carico dei geni BRCA 1 o 2 in pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo in stadio avanzato.

Monitoring and evaluation

Research priorities

Appare prioritaria la valutazione del ruolo dei PARP-inibitori come terapia di mantenimento dopo trattamento con Sali di Platino e la conduzione di studi di confronto tra PARP-inibitori verso Sali di Platino.

Olaparib è stato autorizzato da AIFA (Determina n. DG/1265/2020 del 03/12/2020, Gazzetta Ufficiale serie generale n.308 del 12/12/2020) in pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, HER2-negativo, con mutazione germline di BRCA 1/2, precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero non eleggibili per questi trattamenti. **Tuttavia, l'indicazione rimborsata è la seguente: Olaparib è indicato, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2 negativo, HR-negativo e con mutazioni della linea germinale BRCA1/2. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano e con platino nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero stati non eleggibili per questi trattamenti (vedi Allegato n. 7).**

QUESITO GRADE N.35

Author(s):MC

Date: 11/07/2019

Question:Mastectomiacontrolateraleprofilattica compared to no MCP in pazienti con early breast cancer BRCA mutate

Setting:

Bibliography:Altschuler A, Nekhlyudov L, Rolnick SJ, Greene SM,Elmore JG,West CN, et al. Positive, negative, and disparate--women's differing long-term psychosocial experiences of bilateral or contralateral prophylactic mastectomy. *Breast Journal* 2008;14(1):25–32.

Evans DG, Ingham SL, Baildam A, Ross GL, Lalloo F,Buchan I, et al. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2013;140(1):135–42.

Frost MH, Hoskin TL, Hartmann LC, Degnim AC,Johnson JL, Boughey JC. Contralateral prophylactic mastectomy: long-term consistency of satisfaction and adverse effects and the significance of informed decision-making, quality of life, and personality traits. *Annals of Surgical Oncology* 2011;18(11):3110–6.

Frost MH, Slezak JM, Tran NV, Williams CI, Johnson JL, Woods JE, et al. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(31):7849–56.

Geiger AM,West CN, Nekhlyudov L, Herrinton LJ, Liu IL,Altschuler A, et al. Contentment with quality of life among breast cancer survivors with and without contralateral prophylactic mastectomy. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(9):1350–6.

Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, Tilanus-Linthorst MM, Koppert LB, Obdeijn IM, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. *Annals of Oncology* 2013;24(8):2029–35

Hwang ES, Locklear TD, Rushing CN, Samsa G, Abernethy AP, Hyslop T, et al. Patient-reported outcomes after choice for contralateral prophylactic mastectomy. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(13):1518–27.

Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ* 2014;348:g226.

Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivetto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(12):2328–35.

Montgomery LL, Tran KN, Heelan MC, Van Zee KJ, Massie MJ, Payne DK, et al. Issues of regret in women with contralateral prophylactic mastectomies. *Annals of Surgical Oncology* 1999;6(6):546–52.

Unukovych D, Sandelin K, Liljegren A, Arver B, Wickman M, Johansson H, et al. Contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer patients with a family history: a prospective 2-years follow-up study of health related quality of life, sexuality and body image. *European Journal of Cancer* 2012;48(17):3150–6.

Van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, Van Asperen CJ, Rutgers EJ, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *British Journal of Cancer* 2005;93(3):287–92.

Breast cancer mortality (follow up: range 10 years to 20 years)

2 ^a	observational studie	serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	251 participants	809 participants	HR 0.46 (0.29 to 0.71) [death (disease-specific)]	8 more per 100 (from 4 more to 11 more)		CRITICAL
	s										VERY LOW	

							-	84.2%		8 more per 100 (from 4 more to 11 more)		
Disease-free survival												
2 ^c	observational studies ^a	notserious	notserious	serious ^a	notserious	none	321 participants	410 participants	HR 0.42 (0.26 to 0.69) [recurrence or death]	6 more per 100 (from 3 more to 8 more)	⊕○○○	CRITICAL
							-	89.0%		6 more per 100 (from 3 more to 8 more)		
Breastcancerincidence												
3 ^f	observational studies	notserious ^g	notserious	notserious	serious ^h	none	5/426 (1.2%)	105/883 (11.9%)	OR 0.08 (0.03 to 0.19)	11 fewer per 100 (from 11 fewer to 9 fewer)	⊕○○○	CRITICAL
Quality of life												
1 ⁱ	observational studies	notserious	notserious	notserious ^j	serious ^k	none	Unukovych 2012 ha riportato un aumentata sensazione di dolore a sei mesi dalla chirurgia e a due anni (P = 0,007).			⊕○○○	CRITICAL	
Long-term coping with cosmetic result.												
5 ^l	observational studies	veryserious ^m	notserious	notserious ^j	notserious	none	Nello studio di Frost 2005, il 36% di 583 donne ha riferito di una diminuita soddisfazione per il loro aspetto fisico. Sei anni dopo, Frost 2011 ha rilevato che, delle 269 donne che hanno risposto al nuovo questionario, il 31% pensava ancora che l'aspetto del corpo fosse uno dei gli "effetti negativi" della procedura. Hwang 2016 ha scoperto che, in quelle donne che avevano avuto una ricostruzione, MPC era associata ad una maggiore soddisfazione nel risultato cosmetico (62.0 contro 59.9, P = 0.0043) rispetto a quelli che non erano state sottoposte a ricostruzione. In confronto ai partecipanti che hanno accettato una MPC rispetto a coloro che non hanno accettato la procedura, Geiger 2006 non ha constatato una differenza statisticamente significativa, (108/510 vs 9/60; P = 0.263). Unukovych 2012, ha riportato che due anni dopo una MPC, oltre il 50% delle donne riferiva di aver problemi con l'aspetto fisico e le cicatrici e di sentirsi meno attraente e femminile.			⊕○○○	IMPORTANT	
PROs (assessed with: satisfaction with the decision)												
4 ⁿ	observational studies	veryserious ^a	notserious	notserious ^j	notserious	none	Altschuler 2008 ha riportato che 401 su 567 donne (70,7%) hanno espresso una soddisfazione generale, 60 (10,6%) hanno espresso insoddisfazione generale e 102 (18%) non ha risposto a questa domanda all'interno del questionario. Frost 2005 ha trovato l'83% di 583 donne sottoposte a MPC soddisfatte della loro decisione dopo un follow up medio di 10,3 anni; Geiger 2006 ha registrato la soddisfazione nella scelta nell' 86,4% delle donne (371 /429). Montgomery 1999 ha riferito che la maggior parte delle donne nello studio erano soddisfatte della loro decisione; solo il 6% (18 su 296) erano rammaricate della loro decisione, a causa dei risultati estetici (prima motivazione di insoddisfazione). Frost 2011 ha riscontrato che il 90% delle 269 donne arruolate in Frost 2005 erano soddisfatte o molto soddisfatte della loro decisione dopo un follow-up medio di 20.2 anni, con il 92% delle donne che riferisce che sicuramente o probabilmente sceglierebbero di nuovo la MPC. Montgomery 1999 ha sottolineato come le donne più soddisfatte fossero quelle la cui decisione di sottoporsi a MPC era partita da loro rispetto a quelle la cui decisione era partita dal medico.			⊕○○○	CRITICAL	
Early physical morbidity (e.g. postoperative complications, surgical complications, infections, necrosis, hematoma) - not reported							-	-	-	-	-	CRITICAL
Late physical morbidity (e.g. postoperative complications, surgical complications, infections, necrosis, hematoma) - not reported							-	-	-	-	-	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR:Hazard Ratio; OR: Odds ratio

Explanations

a. Evans 2013, Metcalfe 2014

- b. È stata abbassata di un livello la certezza delle prove dovuto a un altro rischio di selectionbias nello studio di Metcalfe 2014 in quanto alcuni dei CBC sono stati diagnosticati entro 1-2 mesi dalla diagnosi originale di BC, meno della seconda diagnosi BC comunemente utilizzata a ≤ 6 mesi, e più correttamente dovrebbe essere classificato come BC bilaterale. Questa classificazione quindi potrebbe aver sovrastimato l'incidenza di CBC nel gruppo no-MCP. Nello studio di Evans 2013 è stato giudicato non chiaro un possibile bias di performance. Gli autori dichiaravano che i partecipanti venivano inclusi dopo revisione patologica o della cartella clinica.
- c. Heemskerk-Gerritsen 2013, Van sprudel 2005
- d. Studi inclusi con disegno diverso (uno retrospettivo) e l'altro prospettico
- e. Van sprudel 2005 riporta il dato di DFS per le pazienti che hanno avuto MCP e salpingo-ovariectomia bilaterale profilattica
- f. Heemskerk-Gerritsen 2013, Van sprudel 2005, Evans 2013
- g. Nello studio di Evans 2013 è stato giudicato non chiaro un possibile bias di performance. Gli autori dichiaravano che i partecipanti venivano inclusi dopo revisione patologica o della cartella clinica.
- h. Intervallo di confidenza molto ampio
- i. Unukovych 2012
- j. Nonostante il campione analizzato in questi studi non prevedesse l'inclusione di pazienti BRCA mutate, è stato deciso di non abbassare il livello di certezza nelle prove per indirectness.
- k. Optimal information size non raggiunta
- l. Frost 2005, Frost 2011, Geiger 2006, Montgomery 1999, Hwang 2016, Unukovych 2012
- m. Frost 2005 e suo follow-up del 2011 è ad alto rischio di detection e recallbias. Geiger 2006 è ad alto rischio di selectionbias in quanto non è stato possibile valutare i questionari delle donne decedute, inoltre gli sperimentatori hanno rifiutato di includere i risultati dei questionari delle donne che risultavano avere problemi/disturbi di salute fisica e/o mentale. Hwang 2016 è ad alto rischio di selectionbias (donne reclutate via mail appartenenti alla Army of Women, tendenzialmente ricche e ben educate) e di performance bias (MPC solo auto-riportato, nessun dato proveniente da cartelle cliniche). Montgomery 1999 è ad alto rischio di selection, recall e attritionbias (pazienti selezionati rispondenti ad annunci, 50 su 346 non hanno risposto al questionario).
- n. Frost 2005, Frost 2011, Geiger 2006, Montgomery 1999, Altschuler 2008
- o. Frost 2005 e suo follow-up del 2011 è ad alto rischio di detection e recallbias. Geiger 2006 è ad alto rischio di selectionbias in quanto non è stato possibile valutare i questionari delle donne decedute, inoltre gli sperimentatori hanno rifiutato di includere i risultati dei questionari delle donne che risultavano avere problemi/disturbi di salute fisica e/o mentale. Montgomery 1999 è ad alto rischio di selection, recall e attritionbias (pazienti selezionati rispondenti ad annunci, 50 su 346 non hanno risposto al questionario).

QUESITO GRADE N. 35

pazienti con tumore alla mammella precoce e BRCA mutate
mastectomia controlaterale profilattica
no MCP

Beast cancer mortality; Disease-free survival; Breast cancer incidence; Quality of life; Long-term coping with cosmetic result.; PROs ; Early physical morbidity (e.g. postoperative complications, surgical complications, infections, necrosis, hematoma); Late physical morbidity (e.g. postoperative complications, surgical complications, infections, necrosis, hematoma);

Nessun conflitto

Assessment

JUDGEMENT

- No
- Probably no
- Probably yes
- Yes
- Varies
- Don't know

RESEARCH EVIDENCE

Il cancro al seno è la causa più comune di morte per cancro in tutto il mondo per le donne e il quinto cancro più comune in generale, con circa 522.000 morti per cancro al seno nel 2012 (il 15% delle morti femminili e il 6% del totale) (Ferlay 2013). Il tumore al seno è la neoplasia maligna più comune in tutto il mondo per le donne, con un numero stimato di casi incidenti nel 2012 di circa 1,7 milioni ed è il tumore più comune nelle donne sia nelle regioni ad alto reddito che a medio e basso reddito nel mondo (GLOBOCAN 2012). In Italia si registrano circa 53.000 nuovi casi all'anno, di cui si stima che circa il 5% insorgano in donne con predisposizione genetica per mutazione a carico dei geni BRCA1/2. Le pazienti con mutazioni a carico dei geni BRCA1 / 2 presentano un più alto rischio di carcinoma ovarico e carcinoma mammario, anche controlaterale. Le pazienti a cui è stato precedentemente diagnosticato un carcinoma mammario in un seno e quindi a più alto rischio di sviluppare un tumore primario nell'altro (controlaterale), possono prendere in considerazione la mastectomia profilattica controlaterale (CPM) come opzione per prevenire l'insorgenza di un secondo tumore al seno. Come misura preventiva, la mastectomia con riduzione del rischio rimane controversa. I potenziali benefici includono una riduzione del rischio di cancro al seno e aumento del benessere psicologico. I potenziali svantaggi includono l'invasività della procedura e la conseguente morbidità, così come la diminuzione della soddisfazione per l'immagine del corpo e le sensazioni tattili ridotte nel seno.

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

La totalità dei votanti ha ritenuto di prioritaria importanza il problema affrontato dal presente quesito per l'ottimizzazione della gestione clinica delle pazienti.
(votanti totali 12)

JUDGEMENT

- Trivial
- Small
- Moderate
- Large
- Varies
- Don't know

RESEARCH EVIDENCE

Anticipated absolute effects*
(95% CI)

Risk with no	Risk with mastectomy controlaterale
---------------------	--

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

L'impatto dell'intervento sugli effetti desiderabili (breastcancer mortality, disease free interval, breastcancer incidence, quality of life, PROs) è stato giudicato grande da 9 votanti e moderato da 2 votanti (votanti totali 11). Tale giudizio ha tenuto conto della qualità molto bassa dell'evidenza .

Beast cancer mortality follow up: range 10 years to 20 years	MCP High 84 per 100	profilattica 92 per 100 (89 to 95)	HR 0.46 (0.29 to 0.71) [death (disease-specific)]	1060 (2 observational studies) ^a	⊕○○○ ○ VERY LOW ^b
Disease-free survival	High 89 per 100	95 per 100 (92 to 97)	HR 0.42 (0.26 to 0.69) [recurrence or death]	731 (2 observational studies) ^c .d	⊕○○○ ○ VERY LOW ^e
Breast cancer incidence	Study population 12 per 100	1 per 100 (0 to 3)	OR 0.08 (0.03 to 0.19)	1309 (3 observational studies) ^f	⊕○○○ ○ VERY LOW ^{g,h}
Quality of life	Unukovych 2012 ha riportato un aumentata sensazione di dolore a sei mesi dalla chirurgia e a due anni (P = 0,007).	-	-	(1 observational study) ⁱ	⊕○○○ ○ VERY LOW ^{j,k}
Long-term coping with cosmetic result.	Nello studio di Frost 2005, il 36% di 583 donne ha riferito di una diminuita soddisfazione per il loro aspetto fisico. Sei anni dopo, Frost 2011 ha rilevato che, delle 269 donne che hanno risposto al nuovo questionario, il 31% pensava ancora che l'aspetto del corpo fosse uno dei gli "effetti negativi" della procedura. Hwang 2016 ha scoperto che, in quelle donne che avevano avuto una ricostruzione, MPC era associata ad una maggiore soddisfazione nel risultato cosmetico (62.0 contro 59.9, P = 0.0043) rispetto a quelli che non erano state sottoposte a ricostruzione. In confronto ai partecipanti che hanno accettato una MPC rispetto a coloro che non hanno accettato la procedura, Geiger 2006 non ha constatato una differenza statisticamente significativa,	-	-	(5 observational studies) ^l	⊕○○○ ○ VERY LOW ^{i,m}

<p>PROs assessed with: satisfaction with the decision</p>	<p>(108/510 vs 9/60; P = 0.263). Unukovych 2012, ha riportato che due anni dopo una MPC, oltre il 50% delle donne riferiva di aver problemi con l'aspetto fisico e le cicatrici e di sentirsi meno attraente e femminile. Altschuler 2008 ha riportato che 401 su 567 donne (70,7%) hanno espresso una soddisfazione generale, 60 (10,6%) hanno espresso insoddisfazione generale e 102 (18%) non ha risposto a questa domanda all'interno del questionario. Frost 2005 ha trovato l'83% di 583 donne sottoposte a MPC soddisfatte della loro decisione dopo un follow up medio di 10,3 anni; Geiger 2006 ha registrato la soddisfazione nella scelta nell' 86,4% delle donne (371 /429). Montgomery 1999 ha riferito che la maggior parte delle donne nello studio erano soddisfatte della loro decisione; solo il 6% (18 su 296) erano rammaricate della loro decisione, a causa dei risultati estetici (prima motivazione di insoddisfazione). Frost 2011 ha riscontrato che il 90% delle 269 donne arruolate in Frost 2005 erano soddisfatte o molto soddisfatte della loro decisione dopo un follow-up medio di 20.2 anni, con il 92% delle donne che riferisce che sicuramente o probabilmente sceglierebbero di nuovo la MPC. Montgomery 1999 ha sottolineato come le donne più soddisfatte fossero quelle la cui decisione di sottoporsi a MPC era partita da loro rispetto a quelle la cui decisione era partita dal medico.</p>	<p>(4 observationalstudies) n</p>	<p>⊕○○○ ○ VERY LOW^{jo}</p>
---	---	---	---

Early physical morbidity (e.g. postoperative complications, surgical complications, infections, necrosis, hematoma) - not reported	-	-	-	-	-
Late physical morbidity (e.g. postoperative complications, surgical complications, infections, necrosis, hematoma) - not reported	-	-	-	-	-

Evans 2013, Metcalfe 2014

È stata abbassata di un livello la certezza delle prove dovuto a un altro rischio di selectionbias nello studio di Metcalfe 2014 in quanto alcuni dei CBC sono stati diagnosticati entro 1-2 mesi dalla diagnosi originale di BC, meno della seconda diagnosi BC comunemente utilizzata a ≤ 6 mesi, e più correttamente dovrebbe essere classificato come BC bilaterale. Questa classificazione quindi potrebbe aver sovrastimato l'incidenza di CBC nel gruppo no-MCP. Nello studio di Evans 2013 è stato giudicato non chiaro un possibile bias di performance. Gli autori dichiaravano che i partecipanti venivano inclusi dopo revisione patologica o della cartella clinica.

Studi inclusi con disegno diverso (uno retrospettivo) e l'altro prospettico

Heemskerk-Gerritsen 2013, Van sprudel 2005

Van sprudel 2005 riporta il dato di DFS per le pazienti che hanno avuto MCP e salpingo-ovariectomia bilaterale profilattica

Heemskerk-Gerritsen 2013, Van sprudel 2005, Evans 2013

Intervallo di confidenza molto ampio

Nello studio di Evans 2013 è stato giudicato non chiaro un possibile bias di performance. Gli autori dichiaravano che i partecipanti venivano inclusi dopo revisione patologica o della cartella clinica.

Unukovich 2012

Nonostante il campione analizzato in questi studi non prevedesse l'inclusione di pazienti BRCA mutate, è stato deciso di non abbassare il livello di certezza nelle prove per indirectness.

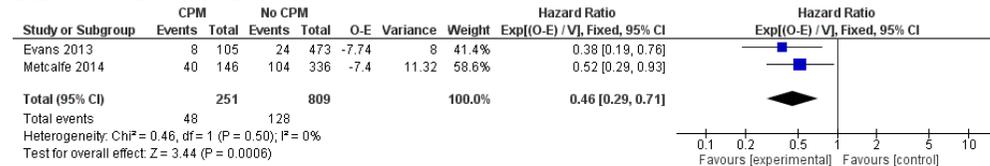
Optimal information size non raggiunta

Frost 2005, Frost 2011, Geiger 2006, Montgomery 1999, Hwang 2016, Unukovich 2012

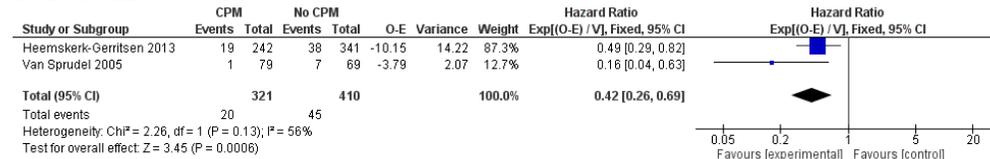
Frost 2005 e suo follow-up del 2011 è ad alto rischio di detection e recallbias. Geiger 2006 è ad alto rischio di selectionbias in quanto non è stato possibile valutare i questionari delle donne decedute, inoltre gli sperimentatori hanno rifiutato di includere i risultati dei questionari delle donne che risultavano avere problemi/disturbi di salute fisica e/o mentale. Hwang 2016 è ad alto rischio di selectionbias (donne reclutate via mail appartenenti alla Army of Women, tendenzialmente ricche e ben educate) e di performance bias (MPC solo auto-riportato, nessun dato proveniente da cartelle cliniche). Montgomery 1999 è ad alto rischio di selection, recall e attritionbias (pazienti selezionati rispondenti ad annunci, 50 su 346 non hanno risposto al questionario).

Frost 2005, Frost 2011, Geiger 2006, Montgomery 1999, Altschuler 2008
Frost 2005 e suo follow-up del 2011 è ad alto rischio di detection e recall bias. Geiger 2006 è ad alto rischio di selection bias in quanto non è stato possibile valutare i questionari delle donne decedute, inoltre gli sperimentatori hanno rifiutato di includere i risultati dei questionari delle donne che risultavano avere problemi/disturbi di salute fisica e/o mentale. Montgomery 1999 è ad alto rischio di selection, recall e attrition bias (pazienti selezionati rispondenti ad annunci, 50 su 346 non hanno risposto al questionario).

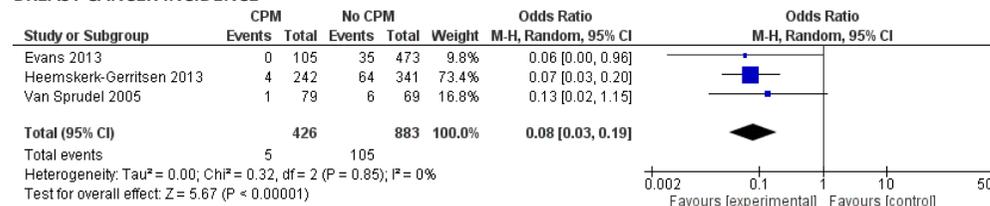
BREAST CANCER MORTALITY



DISEASE-FREE SURVIVAL



BREAST CANCER INCIDENCE



JUDGEMENT

RESEARCH EVIDENCE

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

- Large
- ◐ Moderate
- Small
- Trivial
- Varies
- Don't know

	Anticipated absolute effects* (95% CI)				
	Risk with no MCP	Risk with mastectomy contralaterale profilattica			
Beast cancer mortality follow up: range 10 years to 20 years	High 84 per 100	92 per 100 (89 to 95)	HR 0.46 (0.29 to 0.71) [death (disease-specific)]	1060 (2 observational studies) ^a	⊕○○○ ○ VERY LOW ^b
Disease-free survival	High 89 per 100	95 per 100 (92 to 97)	HR 0.42 (0.26 to 0.69) [recurrence or death]	731 (2 observational studies) ^c .d	⊕○○○ ○ VERY LOW ^c
Breast cancer incidence	Study population 12 per 100	1 per 100 (0 to 3)	OR 0.08 (0.03 to 0.19)	1309 (3 observational studies) ^f	⊕○○○ ○ VERY LOW ^{g,h}
Quality of life	Unukovych 2012 ha riportato un aumentata sensazione di dolore a sei mesi dalla chirurgia e a due anni (P = 0,007).		-	(1 observational study) ⁱ	⊕○○○ ○ VERY LOW ^{j,k}
Long-term coping with cosmetic result.	Nello studio di Frost 2005, il 36% di 583 donne ha riferito di una diminuita soddisfazione per il loro aspetto fisico. Sei anni dopo, Frost 2011 ha rilevato che, delle 269 donne che hanno risposto al nuovo questionario, il 31% pensava ancora che l'aspetto del corpo fosse uno dei gli "effetti negativi" della procedura. Hwang 2016 ha scoperto che, in quelle donne che avevano avuto una ricostruzione, MPC era associata ad una maggiore soddisfazione nel risultato cosmetico (62.0 contro 59.9, P = 0.0043) rispetto a quelli che non erano state sottoposte a ricostruzione. In confronto ai		-	(5 observational studies) ^l	⊕○○○ ○ VERY LOW ^{j,m}

L'impatto dell'intervento sugli effetti non desiderabili (long term coping with cosmetic results) è stato giudicato moderato dalla totalità dei votanti (votanti totali 10). Tale giudizio ha tenuto conto della qualità molto bassa dell'evidenza e del fatto che nessuno studio ha riportato gli effetti in termini di early e late physical morbidity.

<p>PROs assessed with: satisfaction with the decision</p>	<p>partecipanti che hanno accettato una MPC rispetto a coloro che non hanno accettato la procedura. Geiger 2006 non ha constatato una differenza statisticamente significativa, (108/510 vs 9/60; P = 0.263). Unukovych 2012, ha riportato che due anni dopo una MPC, oltre il 50% delle donne riferiva di aver problemi con l'aspetto fisico e le cicatrici e di sentirsi meno attraente e femminile.</p> <p>Altschuler 2008 ha riportato che 401 su 567 donne (70,7%) hanno espresso una soddisfazione generale, 60 (10,6%) hanno espresso insoddisfazione generale e 102 (18%) non ha risposto a questa domanda all'interno del questionario. Frost 2005 ha trovato l'83% di 583 donne sottoposte a MPC soddisfatte della loro decisione dopo un follow up medio di 10,3 anni; Geiger 2006 ha registrato la soddisfazione nella scelta nell'86,4% delle donne (371 /429). Montgomery 1999 ha riferito che la maggior parte delle donne nello studio erano soddisfatte della loro decisione; solo il 6% (18 su 296) erano rammaricate della loro decisione, a causa dei risultati estetici (prima motivazione di insoddisfazione). Frost 2011 ha riscontrato che il 90% delle 269 donne arruolate in Frost 2005 erano soddisfatte o molto soddisfatte della loro decisione dopo un follow-up medio di 20.2 anni, con il 92% delle donne che riferisce che sicuramente o probabilmente sceglierebbero di nuovo la MPC. Montgomery 1999 ha</p>	<p>(4 observationalstudies) n</p>	<p>⊕○○○ ○ VERY LOW^{1,0}</p>
---	--	---	--

sottolineato come le donne più soddisfatte fossero quelle la cui decisione di sottoporsi a MPC era partita da loro rispetto a quelle la cui decisione era partita dal medico.

Early physical morbidity (e.g. postoperative complications, surgical complications, infections, necrosis, hematoma) - not reported	-	-	-	-	-
Late physical morbidity (e.g. postoperative complications, surgical complications, infections, necrosis, hematoma) - not reported	-	-	-	-	-

Evans 2013, Metcalfe 2014

È stata abbassata di un livello la certezza delle prove dovuto a un altro rischio di selectionbias nello studio di Metcalfe 2014 in quanto alcuni dei CBC sono stati diagnosticati entro 1-2 mesi dalla diagnosi originale di BC, meno della seconda diagnosi BC comunemente utilizzata a ≤ 6 mesi, e più correttamente dovrebbe essere classificato come BC bilaterale. Questa classificazione quindi potrebbe aver sovrastimato l'incidenza di CBC nel gruppo no-MCP. Nello studio di Evans 2013 è stato giudicato non chiaro un possibile bias di performance. Gli autori dichiaravano che i partecipanti venivano inclusi dopo revisione patologica o della cartella clinica.

Studi inclusi con disegno diverso (uno retrospettivo) e l'altro prospettico

Heemskerk-Gerritsen 2013, Van sprudel 2005

Van sprudel 2005 riporta il dato di DFS per le pazienti che hanno avuto MCP e salpingo-ovariectomia bilaterale profilattica

Heemskerk-Gerritsen 2013, Van sprudel 2005, Evans 2013

Intervallo di confidenza molto ampio

Nello studio di Evans 2013 è stato giudicato non chiaro un possibile bias di performance. Gli autori dichiaravano che i partecipanti venivano inclusi dopo revisione patologica o della cartella clinica.

Unukovich 2012

Nonostante il campione analizzato in questi studi non prevedesse l'inclusione di pazienti BRCA mutate, è stato deciso di non abbassare il livello di certezza nelle prove per indirectness.

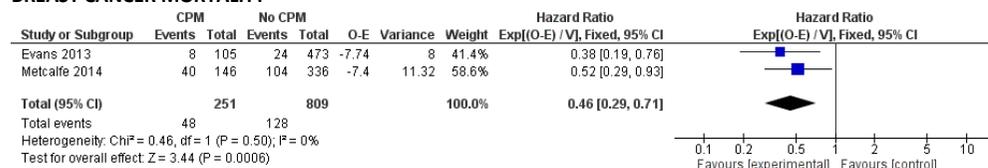
Optimal information size non raggiunta

Frost 2005, Frost 2011, Geiger 2006, Montgomery 1999, Hwang 2016, Unukovich 2012

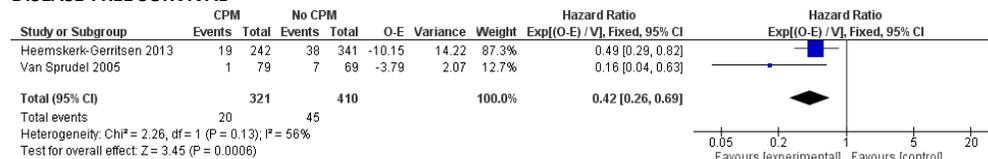
Frost 2005 e suo follow-up del 2011 è ad alto rischio di detection e recallbias. Geiger 2006 è ad alto rischio di selectionbias in quanto non è stato possibile valutare i questionari delle donne decedute, inoltre gli sperimentatori hanno rifiutato di includere i risultati dei questionari delle donne che

risultavano avere problemi/disturbi di salute fisica e/o mentale. Hwang 2016 è ad alto rischio di selectionbias (donne reclutate via mail appartenenti alla Army of Women, tendenzialmente ricche e ben educate) e di performance bias (MPC solo auto-riportato, nessun dato proveniente da cartelle cliniche). Montgomery 1999 è ad alto rischio di selection, recall e attritionbias (pazienti selezionati rispondenti ad annunci, 50 su 346 non hanno risposto al questionario). Frost 2005, Frost 2011, Geiger 2006, Montgomery 1999, Altschuler 2008 Frost 2005 e suo follow-up del 2011 è ad alto rischio di detection e recallbias. Geiger 2006 è ad alto rischio di selectionbias in quanto non è stato possibile valutare i questionari delle donne decedute, inoltre gli sperimentatori hanno rifiutato di includere i risultati dei questionari delle donne che risultavano avere problemi/disturbi di salute fisica e/o mentale. Montgomery 1999 è ad alto rischio di selection, recall e attritionbias (pazienti selezionati rispondenti ad annunci, 50 su 346 non hanno risposto al questionario).

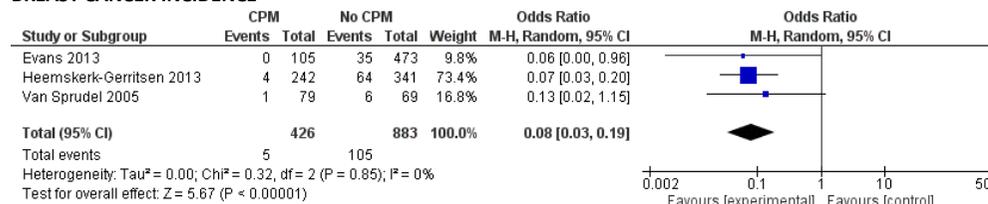
BREAST CANCER MORTALITY



DISEASE-FREE SURVIVAL



BREAST CANCER INCIDENCE



JUDGEMENT

RESEARCH EVIDENCE

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

- Very low
- Low
- Moderate
- High
- No included studies

La certezza nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di limitazioni nel disegno dello studio dei lavori inclusi (selection, detection, recall e attrition bias), di eterogeneità e imprecisione dei risultati di alcuni esiti.

JUDGEMENT

- Important uncertainty or variability
- Possibly important uncertainty or variability
- Probably no important uncertainty or variability
- No important uncertainty or variability

RESEARCH EVIDENCE

Nello studio di Boughey 2016, è emerso che molte pazienti sono giunte alla decisione di sottoporsi CPM basato su due ragioni principali - una decisione basata sulla paura o sulla decisione di "assumere il controllo". La paura del paziente si è tradotta in un rischio sovrastimato di recidiva, di un possibile nuovo tumore controlaterale morte. "Le decisioni sul trattamento chirurgico del cancro al seno sono prese quando le migliori capacità decisionali del paziente sono gravemente compromesse dallo stress e dall'ansia della diagnosi di cancro. La paura della ricorrenza del cancro e il contributo di familiari e amici influenzano le decisioni di sottoporsi alla CPM. Sebbene la paura della recidiva sia una delle maggiori preoccupazioni tra i sopravvissuti al cancro al seno dopo l'intervento chirurgico, non esistono strategie standard che qualifichino o allevino questo disagio. (Boughey 2016)

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

La totalità dei votanti ha escluso la presenza di importante variabilità nel peso attribuito o nel modo di percepire l'importanza degli outcome principali da parte delle pazienti (votanti totali 11)

JUDGEMENT

- Favors the comparison
- Probably favors the comparison
- Does not favor either the intervention or the comparison
- Probably favors the intervention
- Favors the intervention
- Varies
- Don't know

RESEARCH EVIDENCE

Il bilancio tra gli effetti desiderabili e quelli non desiderabili è stato giudicato dalla maggioranza dei votanti probabilmente a favore dell'intervento alla luce della qualità molto bassa delle evidenze a supporto.

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

4 votanti hanno giudicato il bilancio beneficio/danno a favore dell'intervento mentre 6 votanti lo hanno giudicato probabilmente a favore (votanti totali 10)

JUDGEMENT

- Large costs
- Moderate costs
- Negligible costs and savings
- Moderate savings
- Large savings
- Varies
- Don't know

RESEARCH EVIDENCE

Il panel prende atto dell'assenza di evidenza in merito. In particolare, non esistono evidenze applicabili al contesto delle pazienti con mutazione di BRCA ed al contesto italiano.

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

Non è stato possibile esprimere un giudizio per l'assenza di evidenza.

JUDGEMENT

RESEARCH EVIDENCE

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

- Very low
- Low
- Moderate
- High
- No included studies

Il panel prende atto dell'assenza di evidenza in merito. In particolare, non esistono evidenze applicabili al contesto delle pazienti con mutazione di BRCA ed al contesto italiano.

Non è stato possibile esprimere un giudizio per l'assenza di evidenza.

JUDGEMENT

- Favors the comparison
- Probably favors the comparison
- Does not favor either the intervention or the comparison
- Probably favors the intervention
- Favors the intervention
- Varies
- No included studies

RESEARCH EVIDENCE

Il panel prende atto dell'assenza di evidenza in merito. In particolare, non esistono evidenze applicabili al contesto delle pazienti con mutazione di BRCA ed al contesto italiano.

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

Non è stato possibile esprimere un giudizio per l'assenza di evidenza.

JUDGEMENT

- Reduced
- Probably reduced
- Probably no impact
- Probably increased
- Increased
- Varies
- Don't know

RESEARCH EVIDENCE

Nessuna evidenza scientifica trovata al riguardo.

La presenza di Centri di Senologia dedicati (Breast Unit) e di un'équipe multidisciplinare rappresentano requisiti in grado di massimizzare l'equità di accesso all'intervento. Differenze territoriali potrebbero quindi avere un impatto non quantificabile. Ad ogni buon conto, secondo la maggior parte dei votanti probabilmente non vi è nessun impatto dell'intervento in termini di equità di accesso alle cure.

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

Secondo 6 votanti probabilmente non vi è nessun impatto sull'equità di accesso alle cure mentre per 4 votanti probabilmente l'equità di accesso è ridotta (votanti totali 9)

JUDGEMENT

- No
- Probably no
- Probably yes
- Yes
- Varies
- Don't know

RESEARCH EVIDENCE

Nella revisione di Yao 2016, gli autori hanno esaminato le tendenze della MPC negli ultimi 10-15 anni e i fattori associati a queste tendenze, discutendo le attuali prospettive sulla MPC dal punto di vista del paziente, del medico e del "sistema".

Pazienti:

La preoccupazione per il cancro è stata associata alla scelta di MPC. Le donne che scelgono la MPC spesso lo fanno per evitare lo screening mammografico e biopsie che possono seguire e sono influenzate dalla loro storia familiare. Anche le preoccupazioni sulla cosmesi guidano il processo decisionale. I problemi di simmetria sono stati estremamente o molto importanti per il 57% dei partecipanti di giovane età. Il 59% delle donne in un altro studio ha dichiarato che la disponibilità di chirurgia ricostruttiva influenzava la loro decisione. Amici, famiglia e coniugi influenzano la decisione, in particolare se uno di questi individui ha avuto un cancro al seno o altri tumori.

Uno studio prospettico su 117 pazienti ha rilevato che il 50% delle donne era moderatamente o fortemente interessato alla

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

6 votanti hanno giudicato l'intervento come accettabile da parte di pazienti, medici e sistema sanitario mentre 4 votanti lo hanno giudicato probabilmente accettato (votanti totali 10)

MPC prima ancora che venisse offerto l'intervento. Questa preferenza per la MPC era associata a livelli più elevati di preoccupazione per il cancro, giovane età e scarsa conoscenza del tumore al seno. Questi studi evidenziano il ruolo importante che l'ansia gioca nel processo decisionale. (Yao 2016)

Chirurghi:

I chirurghi hanno dichiarato che "la paura e l'ansia" erano la ragione più comune per cui le donne richiedevano una MPC. Inoltre, gli stessi hanno dichiarato che le ragioni per proporre alla donna una MPC erano la mutazione BRCSA e la storia familiare oltre all'iniziativa del paziente. (Yao 2016)

Sistema sanitario:

Sebbene la MPC sia una scelta individuale, i suoi costi e l'impatto sul "sistema" possono essere notevoli, a causa dei rischi associati. È stato dimostrato che la MPC posticipa i trattamenti adiuvanti e ritarda i tempi di resezione chirurgica. Questi ritardi potrebbero essere significativi dato che alcuni studi hanno mostrato risultati avversi in alcune coorti di pazienti. I ritardi potrebbero anche influire sulla tempestività delle cure e il tempo per la sala operatoria. Diversi studi hanno dimostrato che il rischio di complicanze operative è maggiore con la MPC. (Yao 2016)

JUDGEMENT

- No
- Probably no
- Probably yes
- Yes
- Varies
- Don't know

RESEARCH EVIDENCE

Nessuna evidenza trovata
Secondo la maggior parte dei votanti probabilmente non sussistono barriere alla fattibilità e alla sostenibilità dell'intervento.

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

6 votanti hanno votati probabilmente sì mentre 1 votante ha votato sì (10 votanti totali)

Summary of judgements

No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies

Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
No	Probably no	Probably yes	Yes	Yes	Varies	Don't know
No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention

○

Conditional recommendation against the intervention

○

Conditional recommendation for the intervention

●

Strong recommendation for the intervention

○

Conclusions

La mastectomia controlaterale profilattica potrebbe essere effettuata nella donne conmutazione di BRCA e carcinoma mammario operato.

La raccomandazione tiene conto dell'impatto di tale intervento in termini di riduzione dell'incidenza di secondi tumori e/o ricadute e di riduzione del distresspsicologico pur in presenza di dati limitati circa la complicità a breve e lungo termine e di una qualità globale delle evidenze molto basse.

Ad oggi in Italia esiste ancora una disparità di accesso al test BRCA e di modalità di gestione del rischio genetico. La scelta di effettuare la mastectomia profilattica contro laterale deve avvenire nell'ambito di un percorso dedicato alle pazienti con mutazione BRCA; pertanto dovrebbe aver luogo in Strutture in grado di garantire una presa in carico globale e un percorso multidisciplinare con team dedicato che coinvolga strutture di oncologia, chirurgia senologica, chirurgia plastica, onco-genetica, psicologia, anatomia patologica e radiologia senologica.

Si rende auspicabile la creazione di reti regionali per l'invio delle pazienti ad alto rischio eredo-familiari presso i centri di riferimento.

QUESITO 35**QUESTION**

Pazienti con tumore avanzato o metastatico

Cure palliative precoci integrate a trattamenti precoci

Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare, obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nelle fasi avanzate di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato.

Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell'ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i pazienti in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020.

In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditati da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educazionali e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l'accreditamento ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte degli oncologi il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. È necessario diffondere

un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.

solo practice model

Quality of life ; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life;

outpatients/inpatients

Nessuno dichiarato

VALUTAZIONE

GIUDIZI

- No
- Probabilmente no
- Probabilmente si
- SI
- Varia
- Non so

RICERCA DELLE PROVE

E'' prioritario diffondere su tutto il territorio nazionale un approccio integrato tra trattamenti antitumorali e cure palliative precoci, al fine di migliorare i sintomi, garantire il controllo del dolore, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicosociale, e assicurare la migliore qualità della vita, a tutti i pazienti.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE		CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE			
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Varia ○ Non so 		<p>Anticipated absolute effects* (95% CI)</p> <p>Risk with solo model Risk with Early palliative care integrated with the oncology</p>				
	Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher) ^a	- ^a	1190 (6 RCTs) ^b	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}
	Symptom intensity ^h	The mean symptom intensity was 0 SD	SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher) ^a	- ^a	562 (4 RCTs) ⁱ	⊕○○○ VERY LOW ^{c,g,h}
	Overall Survival (OS)	Study population 35 per 100	HR 1.01 (0.77 to 1.31)		271 (2 RCTs) ^j	⊕○○○ VERY LOW ^{d,g,k,l}
	Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-
	Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-

Quality of life - - - - -
caregiver - not
reported

- a. The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988).
- b. Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017
- c. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.
- d. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.
- e. I²=67%
- f. Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.
- g. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer
- h. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L
- i. Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014
- j. Tattersall 2014 and Temel 2010
- k. I²=92%
- l. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non so 		<p>Eventuali effetti indesiderati dell'applicazione del modello integrato non sono stati al momento investigati negli studi presenti in letteratura e pertanto non possono essere valutati ma andranno monitorati.</p> <p>Basandosi sull'esperienza personale il gruppo ritiene che il controllo dei sintomi costituisca un elemento fondamentale per migliorare la qualità della vita dei pazienti e va pertanto perseguito, inoltre, ove già applicato; tale modello ha ricevuto consensi positivi da parte dei pazienti.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di stime affette da rischi di bias e eterogeneità.</p>	

- Importante incertezza o variabilità
- Possibile importante incertezza o variabilità
- Probabilmente non importante incertezza o variabilità
- Nessuna importante incertezza o variabilità

Mantenere la migliore qualità della vita è l'obiettivo principale per il paziente in fase avanzata di malattia:

Il panel pertanto ritiene che gli outcomes critici votati dal gruppo sono perfettamente in linea con l'obiettivo principale dei pazienti:

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- È a favore del confronto
- Probabilmente a favore del confronto
- Non favorisce né il confronto né l'intervento
- Probabilmente favorisce l'intervento
- È a favore dell'intervento
- Varia
- Non so

Al momento le prove disponibili supportano una precoce integrazione delle cure palliative con le terapie oncologiche in pazienti con tumore del polmone non microcitoma, e tumori del tratto gastrointestinale. La mancata evidenza del vantaggio del modello integrato in alcuni studi randomizzati che hanno incluso altre patologie oncologiche, può essere dovuta a:

1. limiti metodologici degli studi stessi;
2. timing scelto per valutare la differenza in qol nei due bracci (troppo precoce),
3. disegno statistico,
4. uso di scale diverse per la valutazione della qol ed intensità dei sintomi
5. disomogeneità della popolazione studiata con tipi diversi di tumori, disponibilità di trattamenti attivi, e storie naturali molto variabili
6. competenze degli oncologi nel controllo dei sintomi (buon controllo dei sintomi ottenuto nei bracci di controllo "solo practice model").

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- Costi elevati
 - Costi moderati
 - Costi e risparmi irrilevanti
 - **Risparmi moderati**
 - Risparmi elevati
 - Varia
 - Non so
- Nessuna prova trovata

Si può ipotizzare nel breve termine, siano necessari investimenti per implementare la disponibilità dei servizi di cure palliative in prossimità ed integrazione con le u.o.c. di oncologia e radioterapia e per la formazione del personale, la revisione dei percorsi organizzativi-assistenziali, e l'attivazione di ambulatori dedicati.

Nel medio e lungo termine si può tuttavia prevedere che l'attivazione sistematica delle cure palliative precoci e simultanee, possa ridurre il numero di accessi in ps, i ricoveri ospedalieri e la loro durata, i trattamenti oncologici a fine vita, aumentando l'accesso precoce alle cure palliative domiciliari e agli hospice, e di conseguenza riducendo i costi sia dell'assistenza, che della spesa farmaceutica. Negli ospedali di piccole dimensioni probabilmente il modello "embedded" può risultare applicabile con più difficoltà sia per l'allocazione delle risorse che degli spazi dedicati al team interdisciplinare di cure palliative.

- GIUDIZI
- Molto bassa
 - Bassa
 - Moderata
 - Alta
 - **Nessuno studio incluso**
- RICERCA DELLE PROVE

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Al momento non ci sono studi che abbiano valutato questo specifico aspetto. Sulla base dell'esperienza consolidata delle cure palliative in fase terminale di malattia, è noto che i costi delle cure palliative sono inferiori rispetto all'ospedalizzazione del paziente e che il modello integrato garantisce una continuità assistenziale al paziente.

oncologico. di conseguenza dovrebbe ridurre i costi dell'assistenza dei pazienti in fase avanzata-metastatica.

Anche dal punto di vista organizzativo il modello integrato, accreditato da esmo, una volta attivato, dovrebbe risultare anche economicamente vantaggioso.

GIUDIZI

- È a favore del confronto
- Probabilmente a favore del confronto
- Non favorisce né il confronto né l'intervento
- Probabilmente favorisce l'intervento
- È a favore dell'intervento
- Varia
- Nessuno studio incluso

RICERCA DELLE PROVE

La valutazione costo-efficacia del modello proposto richiede studi ad hoc (in corso).

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

I vantaggi a lungo termine per i pazienti e l'organizzazione superano i costi diretti iniziali richiesti per attivare il modello di integrazione

GIUDIZI

- Riduce l'equità
- Probabilmente riduce l'equità
- Probabilmente nessun impatto
- Probabilmente aumenta l'equità
- Aumenta l'equità
- Varia
- Non lo so

RICERCA DELLE PROVE

Nessuna prova trovata

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

L'attivazione su tutto il territorio nazionale di ambulatori dedicati (in cui si realizzi l'integrazione tra le cure palliative precoci e le terapie oncologiche), renderà omogeneo ed accessibile a tutti un servizio attualmente disponibile solo in alcuni centri. Esiste oggi infatti una disparità nelle varie regioni italiane. benché l'Italia detenga il maggior numero di centri accreditati esmo (42), la maggior parte di questi è concentrata al

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Nessuna prova trovata	<p>centro-nord.</p> <p>L'equità dell'offerta di cure palliative precoci e simultanee sarà raggiunta quando su tutto il territorio nazionale sarà attuato il modello integrato.</p> <p>Dalle singole esperienze si evince una buona accettazione da parte dei pazienti e dei familiari di questo tipo di servizio. L'ambulatorio integrato consente di sostenere ed aiutare il paziente nelle scelte terapeutiche e nella programmazione del percorso di cura, verificare e rafforzare la consapevolezza dello stato di malattia, accompagnare il paziente e la famiglia nell'accettazione della fase avanzata, consente inoltre una gestione flessibile del malato e dei suoi bisogni, con appropriati obiettivi in ogni singola situazione attraverso la valutazione, pianificazione, coordinamento, monitoraggio, selezione delle opzioni di cura e dei servizi.</p> <p>Le cure palliative precoci hanno inoltre dimostrato un impatto positivo anche sui caregivers, migliorando la qualità della vita, diminuendo i sintomi depressivi e consentendo un mantenimento della loro vitalità e funzionalità sociale.</p> <p>È indispensabile la disponibilità degli oncologi e dei radioterapisti a condividere il percorso di cura con il team di cure palliative, e a farsi promotori della attuazione del modello integrato.</p>

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Nessuna prova trovata	<p>L'attuazione' di un ambulatorio integrato è indispensabile per condividere il percorso di cura e le scelte decisionali integrato tra oncologo e team di cure palliative .</p> <p>Nella pratica clinica l'invio alle cure palliative è spesso ancora limitato alla fase terminale della malattia. è auspicabile che si mettano in atto tutte le risorse per attivare il team di cure palliative in prossimità dei servizi di oncologia o radioterapia per permettere l'attivazione degli ambulatori integrati.</p> <p>È altrettanto importante che l'oncologo medico, in assenza della disponibilità di un team di cure palliative in prossimità dell'u.o. di oncologia, continui in proprio, o tramite consulenze esterne, ad assicurare al paziente un adeguato controllo dei sintomi, del dolore, e di tutti gli altri aspetti che garantiscono la migliore QOL.</p>

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si	Varia	Non so
Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi	Varia	Non so
Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti	Varia	Non so
Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta		Nessuno studio incluso

Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONERaccomandazione forte
contro l'intervento

○

Raccomandazione
condizionata contro
l'intervento

○

Raccomandazione
condizionata a favore
dell'intervento

○

OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE :RACCOMANDAZIONE FORTE A FAVORE.**OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE : RACCOMANDAZIONE CONDIZIONATA A FAVORE.****CONCLUSIONI**

IL MODELLO INTEGRATO (CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE) DOVREBBE ESSERE SEMPRE PRESO IN CONSIDERAZIONE COME PRIMA OPZIONE PER I PAZIENTI IN FASE METASTATICA O SINTOMATICI, **OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE (RACCOMANDAZIONE FORTE A FAVORE).**

OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, L'ONCOLOGO MEDICO DEVE GARANTIRE UN CONTROLLO ADEGUATO DEI SINTOMI A TUTTI I PAZIENTI IN

FASE METASTATICA IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, E PROMUOVERE L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI INTEGRATI, PER GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (**RACCOMANDAZIONE CONDIZIONATA A FAVORE**)

Studi randomizzati hanno dimostrato il vantaggio sui parametri della qualità della vita dei pazienti in fase metastatica, di un approccio di cure palliative precoci e simultanee (concomitanti alle terapie oncologiche attive), specie nei pazienti con tumore del polmone non microcitoma (nscl) e in pazienti con tumore del tratto gastrointestinale.

Sulla base di questi studi, le linee guida internazionali (in particolare asco, esmo, nccn, e documento aiom-sicp), raccomandano una valutazione precoce del paziente in fase metastatica, in trattamento oncologico attivo, da parte di un team di cure palliative, sebbene al momento la letteratura non ne confermi il vantaggio per tutti i tipi di tumore.

È necessario promuovere la diffusione del modello integrato ed i conseguenti percorsi e ambulatori condivisi, al fine di garantire a tutti i pazienti oncologici in fase metastatica, su tutto il territorio nazionale la migliore qualità della vita.

Rimane da definire quando avviare il paziente alle cure palliative precoci. secondo il documento aiom-sicp, l'avvio del paziente deve considerare soprattutto l'attesa di vita (in particolare è importante chiedersi: "saresti sorpreso se il paziente morisse entro 12 mesi?", se la domanda è no, questo è da solo un motivo valido per considerare il paziente candidabile alle cure palliative precoci e simultanee) il p.s., la presenza e intensità di sintomi, problemi psicologici o sociali, le prospettive di trattamento, età e presenza o meno di caregiver (consensus document of the italian association of medical oncology and the italian society of palliative care, on early palliative care. corsi d et al. tumori 2018, august 29 doi:101177/0300891618792478).

Compito delle cure palliative precoci è infatti : 1) controllo dei sintomi, del dolore, di problemi nutrizionali ; 2) discutere delle prospettive di cura e del realistico beneficio atteso; 3) affrontare il tema della prognosi; 4) costruire una relazione con il paziente ed i familiari per la presa in carico nel fine vita ; 5) valutare i desideri di fine vita; 6) coordinare altri eventuali figure che intervengono nel percorso di cura; 7) indirizzare il paziente, ove necessario, ad altri servizi (es. nucleo di cure palliative territoriali).

AIOM si impegna a monitorare l'implementazione e diffusione del modello integrato attraverso la verifica dell'accreditamento dei centri di oncologia al programma esmo, ed il riaccreditamento dei centri già accreditati.

L'efficacia del modello integrato, una volta diffuso a livello nazionale, potrà essere valutata attraverso survey ad hoc, e questionari da distribuire ai pazienti per valutarne anche l'indice di gradimento e di soddisfazione rispetto ai bisogni.

È auspicabile promuovere ulteriori studi prospettici che implementino le prove scientifiche al momento ancora molto scarse in questo settore.



Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi



Q1: Nelle pazienti con carcinoma in situ della mammella un margine di resezione ≥ 2 mm è raccomandabile per ottimizzare il controllo locale in caso di chirurgia conservativa seguita da radioterapia?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract]))) OR (('Carcinoma, Ductal, Breast'[Mesh]) OR ('Ductal Carcinoma In Situ'[Title/Abstract] OR 'ductal carcinoma'[Title/Abstract]))) AND (('Margins of Excision'[Mesh]) OR ('Excision Margin'[Title/Abstract] OR 'Excision Margins'[Title/Abstract] OR 'Resection Margin'[Title/Abstract] OR 'Resection Margins'[Title/Abstract] OR 'Surgical Margins'[Title/Abstract] OR 'Surgical Margin'[Title/Abstract] OR 'Positive Surgical Margins'[Title/Abstract] OR 'Positive Surgical Margin'[Title/Abstract] OR 'Negative Surgical Margins'[Title/Abstract] OR 'Negative Surgical Margin'[Title/Abstract] OR 'Tumor-Free Margins'[Title/Abstract] OR 'Tumor Free Margins'[Title/Abstract] OR 'Tumor-Free Margin'[Title/Abstract]))) AND (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT ((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))

Records: 70

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'surgical margin'/exp/mj

#5 'excision margin' OR 'excision margins' OR 'resection margin' OR 'resection margins' OR 'surgical margins' OR 'surgical margin' OR 'positive surgical margins' OR 'positive surgical margin' OR 'negative surgical margins' OR 'negative surgical margin' OR 'tumor-free margins' OR 'tumor free margins' OR 'tumor-free margin' OR margins OR margin:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'surgical margin'/exp/mj
 #5 'excision margin' OR 'excision margins' OR 'resection margin' OR 'resection margins' OR 'surgical margins' OR 'surgical margin' OR 'positive surgical margins' OR 'positive surgical margin' OR 'negative surgical margins' OR 'negative surgical margin' OR 'tumor-free margins' OR 'tumor free margins' OR 'tumor-free margin' OR margins OR margin:ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 #3 AND #6
 #8 'radiotherapy'/exp/mj
 #9 'adjuvant radiotherapy' OR 'adjuvant radiotherapies' OR radiotherapy OR 'radiation therapy':ti,ab
 #10 #8 OR #9
 #11 #7 AND #10
 #12 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
 #11 AND #12

Records: 698

selezionati 4 records

Q3: Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS) e recettori estrogenici positivi, trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, è indicato il trattamento con tamoxifene rispetto al solo trattamento loco regionale per ridurre la recidiva mammaria omo- e controlaterale?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract]))) OR (('Carcinoma, Ductal, Breast"[Mesh]) OR ('Ductal Carcinoma In Situ'[Title/Abstract] OR 'ductal carcinoma'[Title/Abstract]))) AND (((('Radiotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR ('Adjuvant Radiotherapy'[Title/Abstract] OR 'Adjuvant Radiotherapies'[Title/Abstract]))) OR (radiotherapy[Title/Abstract] OR 'radiation therapy'[Title/Abstract]))) AND (('Tamoxifen"[Mesh]) OR (Nolvadex[Title/Abstract] OR Novaldex[Title/Abstract] OR 'Tamoxifen Citrate'[Title/Abstract] OR Tomaxithen[Title/Abstract] OR Zitazonium[Title/Abstract] OR Soltamox[Title/Abstract])))

Records: 581

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'radiotherapy'/exp/mj

#5 'adjuvant radiotherapy' OR 'adjuvant radiotherapies' OR radiotherapy OR 'radiation therapy':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'tamoxifen'/exp/mj

#8 nolvadex OR novaldex OR 'tamoxifen citrate' OR tomaxithen OR zitazonium OR soltamox:ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

#11 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#12 #10 AND #11

Records: 433

selezionati 5 record

Q4: Nelle pazienti con carcinoma invasivo della mammella trattato con chirurgia conservativa più radioterapia il margine di resezione "no ink on tumor" è raccomandabile rispetto a margini di resezione più ampi per ottimizzare il controllo locale?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))) AND (('Mastectomy, Segmental'[Mesh]) OR ('Mastectomies, Segmental'[Title/Abstract] OR 'Segmental Mastectomies'[Title/Abstract] OR 'Segmental Mastectomy'[Title/Abstract] OR 'Local Excision Mastectomy'[Title/Abstract] OR 'Local Excision Mastectomies'[Title/Abstract] OR 'Mastectomies, Local Excision'[Title/Abstract] OR 'Mastectomy, Local Excision'[Title/Abstract] OR Segmentectomy[Title/Abstract] OR Segmentectomies[Title/Abstract] OR 'Partial Mastectomy'[Title/Abstract] OR 'Partial Mastectomies'[Title/Abstract] OR 'Limited Resection Mastectomy'[Title/Abstract] OR 'Limited Resection Mastectomies'[Title/Abstract] OR Lumpectomy[Title/Abstract] OR Lumpectomies[Title/Abstract] OR 'Breast-Conserving

Surgery'[Title/Abstract] OR 'Breast Conserving Surgery'[Title/Abstract] OR 'Breast Quadrantectomy'[Title/Abstract] OR 'Breast Quadrantectomies'[Title/Abstract] OR 'Surgery, Breast-Conserving'[Title/Abstract] OR 'Breast-Conserving Surgeries'[Title/Abstract] OR 'Surgeries, Breast-Conserving'[Title/Abstract] OR 'Surgery, Breast Conserving'[Title/Abstract] OR 'Breast Conservation Therapy'[Title/Abstract] OR 'Breast Conservation Therapies'[Title/Abstract] OR 'Breast-Sparing Surgery'[Title/Abstract] OR 'Breast Sparing Surgery'[Title/Abstract] OR 'Breast-Sparing Surgeries'[Title/Abstract])) AND (((("Radiation Oncology"[Mesh]) OR (Radiation[Title/Abstract] OR 'Therapeutic Radiology'[Title/Abstract]))) OR irradiation[Title/Abstract])) AND (((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))

Records: 1284

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'partial mastectomy'/exp/mj

#5 'mastectomies, segmental' OR 'segmental mastectomies' OR 'segmental mastectomy' OR 'local excision mastectomy' OR 'local excision mastectomies' OR 'mastectomies, local excision' OR 'mastectomy, local excision' OR segmentectomy OR segmentectomies OR 'partial mastectomy' OR 'partial mastectomies' OR 'limited resection mastectomy' OR 'limited resection mastectomies' OR lumpectomy OR lumpectomies OR 'breast-conserving surgery' OR 'breast conserving surgery' OR 'breast quadrantectomy' OR 'breast quadrantectomies' OR 'surgery, breast-conserving' OR 'breast-conserving surgeries' OR 'surgeries, breast-conserving' OR 'surgery, breast conserving' OR 'breast conservation therapy' OR 'breast conservation therapies' OR 'breast-sparing surgery' OR 'breast sparing surgery' OR 'breast-sparing surgeries':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'radiation oncology'/exp/mj

#8 radiation OR 'therapeutic radiology' OR irradiation:ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

#11 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#12 #10 AND #11

Records: 1613

selezionati 2 records

Q5: Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-T2, cN0, con macrometastasi in 1-2 linfonodi sentinella, sottoposte a chirurgia conservativa, che ricevono radioterapia sulla mammella e terapia sistemica post-operatoria, l'omissione della dissezione ascellare deve essere presa in considerazione?

Q6: Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-2 e cN0 con micrometastasi nel linfonodo sentinella, è indicato omettere la dissezione ascellare?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2021)

```
((((((((((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))) AND ((("Neoplasm Invasiveness"[Mesh]) OR ('invasive breast cancer'[Title/Abstract] OR 'Locoregional Recurrence'[Title/Abstract] OR recurrence[Title/Abstract]))) AND ((("Sentinel Lymph Node"[Mesh]) OR ('Lymph Node, Sentinel'[Title/Abstract] OR 'Lymph Nodes, Sentinel'[Title/Abstract] OR 'Sentinel Lymph Nodes'[Title/Abstract] OR 'Sentinal Node'[Title/Abstract] OR 'Sentinal Nodes'[Title/Abstract])))
```

Records: 159

Embase (Embase.com) (1974 a Luglio 2021)

```
#1 'breast cancer'/exp/mj
#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'tumor invasion'/exp/mj
#5 'invasive breast cancer' OR 'locoregional recurrence' OR recurrence:ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 'sentinel lymph node'/exp/mj
#8 'lymph node, sentinel' OR 'lymph nodes, sentinel' OR 'sentinel lymph nodes' OR 'sentinal node' OR 'sentinal nodes':ti,ab
#9 #7 OR #8
#10 #3 AND #6 AND #9
#11 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross
```

NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti) OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti) OR allocat*:de,ab,ti) OR volunteer*:de,ab,ti
#12 #10 AND #11

Records: 102

selezionati 4 records (Q5: 1;Q6:3)

Q7: Nelle pazienti candidate a chemioterapia neoadiuvante, con linfonodi ascellari cN0, è indicata la biopsia del linfonodo sentinella al termine della terapia sistemica, come sola procedura per la stadiazione linfonodale?

Q8: Nelle pazienti cN+ prima della chemioterapia neoadiuvante, e con successiva negativizzazione clinico-radiologica post-terapia, è possibile omettere lo svuotamento ascellare se il linfonodo sentinella risulta negativo?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract]))) OR (('Carcinoma, Ductal, Breast"[Mesh]) OR ('Ductal Carcinoma In Situ'[Title/Abstract] OR 'ductal carcinoma'[Title/Abstract]))) AND (((("Sentinel Lymph Node"[Mesh]) OR ('Lymph Node, Sentinel'[Title/Abstract] OR 'Lymph Nodes, Sentinel'[Title/Abstract] OR 'Sentinel Lymph Nodes'[Title/Abstract] OR 'Sentinal Node'[Title/Abstract] OR 'Sentinal Nodes'[Title/Abstract]))) AND (('Lymph Nodes"[Mesh]) OR ("Sentinel Lymph Node Surgery"[Title/Abstract] OR "Sentinel node biopsy"[Title/Abstract] OR "Sentinel-lymph-node biopsy"[Title/Abstract] OR 'lymph node biopsy'[Title/Abstract])))

Records: 545

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'sentinel lymph node'/exp/mj

#5 'lymph node, sentinel' OR 'lymph nodes, sentinel' OR 'sentinel lymph nodes' OR 'sentinal node' OR 'sentinal nodes':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'neoadjuvant chemotherapy' OR chemotherapy:ti,ab

#8 #3 AND #6 AND #7

Records: 292

selezionati 7 records (Q7: 2; Q8: 5)

Q9: Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte chirurgia conservativa è raccomandabile la radioterapia sulla mammella residua?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))) AND (((('Mastectomy, Segmental'[Mesh]) OR ('Mastectomies, Segmental'[Title/Abstract] OR 'Segmental Mastectomies'[Title/Abstract] OR 'Segmental Mastectomy'[Title/Abstract] OR 'Local Excision Mastectomies'[Title/Abstract] OR 'Local Excision Mastectomies'[Title/Abstract] OR 'Mastectomies, Local Excision'[Title/Abstract] OR 'Mastectomy, Local Excision'[Title/Abstract] OR Segmentectomy[Title/Abstract] OR Segmentectomies[Title/Abstract] OR 'Partial Mastectomy'[Title/Abstract] OR 'Partial Mastectomies'[Title/Abstract] OR 'Limited Resection Mastectomy'[Title/Abstract] OR 'Limited Resection Mastectomies'[Title/Abstract] OR Lumpectomy[Title/Abstract] OR Lumpectomies[Title/Abstract] OR 'Breast-Conserving Surgery'[Title/Abstract] OR 'Breast Conserving Surgery'[Title/Abstract] OR 'Breast Quadrantectomy'[Title/Abstract] OR 'Breast Quadrantectomies'[Title/Abstract] OR 'Surgery, Breast-Conserving'[Title/Abstract] OR 'Breast-Conserving Surgeries'[Title/Abstract] OR 'Surgeries, Breast-Conserving'[Title/Abstract] OR 'Surgery, Breast Conserving'[Title/Abstract] OR 'Breast Conservation Therapy'[Title/Abstract] OR 'Breast Conservation Therapies'[Title/Abstract] OR 'Breast-Sparing Surgery'[Title/Abstract] OR 'Breast Sparing Surgery'[Title/Abstract] OR 'Breast-Sparing Surgeries'[Title/Abstract]))) AND (((('Radiation Oncology'[Mesh]) OR (Radiation[Title/Abstract] OR 'Therapeutic Radiology'[Title/Abstract]))) OR irradiation[Title/Abstract])) AND (((('Randomized Controlled Trial'[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((('Animals'[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))

Records: 1284

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR

'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'partial mastectomy'/exp/mj

#5 'mastectomies, segmental' OR 'segmental mastectomies' OR 'segmental mastectomy' OR 'local excision mastectomy' OR 'local excision mastectomies' OR 'mastectomies, local excision' OR 'mastectomy, local excision' OR segmentectomy OR segmentectomies OR 'partial mastectomy' OR 'partial mastectomies' OR 'limited resection mastectomy' OR 'limited resection mastectomies' OR lumpectomy OR lumpectomies OR 'breast-conserving surgery' OR 'breast conserving surgery' OR 'breast quadrantectomy' OR 'breast quadrantectomies' OR 'surgery, breast-conserving' OR 'breast-conserving surgeries' OR 'surgeries, breast-conserving' OR 'surgery, breast conserving' OR 'breast conservation therapy' OR 'breast conservation therapies' OR 'breast-sparing surgery' OR 'breast sparing surgery' OR 'breast-sparing surgeries':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'radiation oncology'/exp/mj

#8 radiation OR 'therapeutic radiology' OR irradiation:ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

#11 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#12 #10 AND #11

Records: 1613

selezionati 1 record

Q10: Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario operato ER-positivo e/o PgR-positivo candidate ad ormonoterapia adiuvante una terapia che comprenda antiaromatasi di prima intenzione è raccomandabile?

Q11: Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivi e/o PgR-positivi che hanno completato 5 anni di terapia ormonale adiuvante comprendente inibitori delle aromatasi, è raccomandato proseguire la terapia con inibitori delle aromatasi secondo strategia extended?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Marzo 2021)

((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR

'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))) OR (('Carcinoma, Ductal, Breast'[Mesh]) OR ('Ductal Carcinoma In Situ'[Title/Abstract] OR 'ductal carcinoma'[Title/Abstract])))) AND ((ER-positive[Title/Abstract] OR ER positive[Title/Abstract] OR PgR expression[Title/Abstract] OR expression of PgR[Title/Abstract])) AND (((('Aromatase Inhibitors'[Mesh]) OR (('Letrozole'[Mesh]) OR "exemestane" [Supplementary Concept]) OR "Anastrozole"[Mesh])) OR (Aromasil[Title/Abstract] OR Aromasin[Title/Abstract] OR Aromasine[Title/Abstract] OR Anastrozole[Title/Abstract] OR Arimidex[Title/Abstract] OR femara[Title/Abstract])))) AND (((((((('Randomized Controlled Trial'[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))))

Records: 612

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj
 #2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'er-positive' OR 'er positive' OR 'pgr expression' OR 'expression of pgr':ti,ab
 #5 #3 AND #4
 #6 'aromatase inhibitor'/exp/mj
 #7 'letrozole'/exp/mj OR 'exemestane'/exp/mj OR 'anastrozole'/exp/mj
 #8 aromasil OR aromasin OR aromasine OR anastrozole OR arimidex OR femara:ti,ab
 #9 #6 OR #7 OR #8
 #10 #5 AND #9
 #11 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
 #12 #10 AND #11

Records: 306

selezionati 5 record (Q10: 1; Q11: 4)

Q12: Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo, a basso rischio, è raccomandabile l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene?

Q13: Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo, ad alto rischio, è raccomandabile l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene?

Q14: Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo, ad alto rischio candidate a ricevere soppressione ovarica, il trattamento con inibitore dell'aromatasi è raccomandabile rispetto a quello con tamoxifene?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract]))) OR (('Carcinoma, Ductal, Breast"[Mesh]) OR ('Ductal Carcinoma In Situ'[Title/Abstract] OR 'ductal carcinoma'[Title/Abstract]))) AND (('Premenopause"[Mesh]) OR (Premenopausal[Title/Abstract] OR 'Premenopausal Women'[Title/Abstract] OR 'Premenopausal Period'[Title/Abstract] OR 'premenopausal breast cancer women'[Title/Abstract]))) AND (('Antineoplastic Agents, Hormonal/adverse effects"[Mesh] OR "Antineoplastic Agents, Hormonal/therapeutic use"[Mesh])) OR ('Adjuvant ovarian suppression'[Title/Abstract] OR 'Adjuvant Endocrine Therapy'[Title/Abstract] OR endocrine therapy))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))

Records: 1066

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'antineoplastic hormone agonists and antagonists'/exp/mj

#5 'adjuvant ovarian suppression' OR 'adjuvant endocrine therapy' OR 'endocrine therapy':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'premenopause'/exp/mj

#8 premenopausal OR 'premenopausal women' OR 'premenopausal period' OR 'premenopausal breast cancer women':ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

#11 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#12 #10 AND #11

Records: 706

selezionati 8 records

Q15: Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2-negativo e linfonodi positivi, candidate a chemioterapia, gli schemi a base di antracicline e taxani dose-dense sono raccomandabili rispetto alla modalità di trattamento convenzionale?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2021)

```
((((((((((((((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))) AND (('Genes, erbB-2'[Mesh]) OR (((('HER2-negative'[Title/Abstract] OR 'HER2 negative'[Title/Abstract] OR 'HER2 negative breast cancer'[Title/Abstract] OR 'HER2- negative breast cancer'[Title/Abstract])))))) AND (((('Anthracyclines'[Mesh]) OR "Taxoids"[Mesh])) OR (Aclarubicin[Text Word] OR Daunorubicin[Text Word] OR Carubicin[Text Word] OR Doxorubicin [Text Word] OR Idarubicin[Text Word] OR Nogalamycin[Text Word] OR Paclitaxel[Text Word] OR 'Albumin-Bound Paclitaxel'[Text Word]))) AND (((((((('Randomized Controlled Trial'[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))
```

Records: 481

Embase (Embase.com) (1974 a Luglio 2021)

```
#1 'breast cancer'/exp/mj
#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'her2 negative breast cancer'/exp/mj
#5 'her2 negative' OR 'her2 negative breast cancer' OR 'her2- negative breast cancer':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
#8 'anthracycline'/exp/mj
#9 'taxoid'/exp/mj
#10 aclarubicin OR daunorubicin OR carubicin OR doxorubicin OR idarubicin OR nogalamycin OR paclitaxel OR 'albumin-bound paclitaxel':ti,ab
#11 #8 OR #9 OR #10
#12 #7 AND #11
#13 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
#14 #12 AND #13
```

Records: 448

selezionati 7 records

Q16: Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo di diametro uguale o inferiore a 1 cm pN0, una terapia adiuvante comprendente trastuzumab rispetto alla sola terapia adiuvante è raccomandabile?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

```
((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR
'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR
'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers,
Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of
Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant
Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant
Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract]
OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR
'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR
'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR
'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR
'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR
'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR
'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast
Carcinomas'[Title/Abstract])))))) AND (('Genes, erbB-2'[Mesh]) OR ('HER2-positive'[Title/Abstract]
OR 'HER2 positive'[Title/Abstract] OR HER2[Title/Abstract] OR 'HER2-positive breast
cancer'[Title/Abstract] OR HER2 positive breast cancer'[Title/Abstract]))) AND (((('Trastuzumab"[Mesh])
OR (Herceptin[Title/Abstract] OR Trazimera[Title/Abstract] OR 'Trastuzumab-qyyp'[Title/Abstract] OR
'Trastuzumab qyyp'[Title/Abstract]))) OR "Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh])) AND
((((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug
therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR
placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT
(((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))
```

Records: 2987

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

```
#1 'breast cancer'/exp/mj
#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR
'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast'
OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR
'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR
'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR
'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR
'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR
'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR
'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ'
OR 'ductal carcinoma':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer'/exp/mj
#5 'her2-positive' OR 'her2 positive' OR her2 OR 'her2-positive breast cancer' OR 'her2 positive breast
cancer':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 'trastuzumab'/exp/mj
#8 herceptin OR trazimera OR 'trastuzumab-qyyp' OR 'trastuzumab qyyp':ti,ab
#9 #6 OR #7
#10 #3 AND #6 AND #9
```

#11 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
#12 #10 AND #11

Records: 1458

selezionati 6 records

Q17: Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2 positivo, diametro tumorale <3 cm, con linfonodi ascellari negativi o con al massimo un linfonodo ascellare micrometastatico confermato dopo dissezione ascellare completa, uno schema con paclitaxel 80 mg/mq/settimana con trastuzumab concomitante, proseguito poi fino al completamento di un anno di trattamento è raccomandabile rispetto a regimi simili comprendenti antracicline?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))) AND (('Genes, erbB-2'[Mesh]) OR ('HER2-positive'[Title/Abstract] OR 'HER2 positive'[Title/Abstract] OR HER2[Title/Abstract] OR 'HER2-positive breast cancer'[Title/Abstract] OR HER2 positive breast cancer'[Title/Abstract]))) AND (((((((('Trastuzumab'[Mesh]) OR (Herceptin[Title/Abstract] OR Trazimera[Title/Abstract] OR 'Trastuzumab-qyyp'[Title/Abstract] OR 'Trastuzumab qyyp'[Title/Abstract])) OR "Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh]))) AND (('Paclitaxel'[Mesh]) OR (Anzatax[Title/Abstract] OR Taxol[Title/Abstract] OR 'Taxol A'[Title/Abstract] OR 'Bris Taxol'[Title/Abstract] OR 'Paclitaxel, (4 alpha)-Isomer'[Title/Abstract] OR Paxene[Title/Abstract] OR Praxel[Title/Abstract] OR Onxol[Title/Abstract])))

Records: 352

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj
#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab
#3 #1 OR #2

#4 'human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer'/exp/mj
 #5 'her2-positive' OR 'her2 positive' OR her2 OR 'her2-positive breast cancer' OR 'her2 positive breast cancer':ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'trastuzumab'/exp/mj
 #8 herceptin OR trazimera OR 'trastuzumab-qyyp' OR 'trastuzumab qyyp':ti,ab
 #9 #6 OR #7
 #10 'paclitaxel'/exp/mj
 #11 anzatax OR taxol OR 'taxol a' OR 'bris taxol' OR 'paclitaxel, (4 alpha)-isomer' OR paxene OR praxel OR onxol:ti,ab
 #12 #3 AND #6 AND #9 AND (#10 OR #11)
 #13 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
 #14 #12 AND #13

Records: 124

selezionati 3 records

Q18: In pazienti postmenopausali ed in pazienti premenopausali (alla diagnosi di carcinoma mammario) in menopausa indotta da chemioterapia adiuvante o da LH-RHa, l'avvio della terapia con bifosfonati o denosumab per la prevenzione primaria delle fratture ossee è raccomandato sin dall'inizio della terapia ormonale adiuvante?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))) AND (((("Denosumab"[Mesh]) OR (Xgeva[Title/Abstract] OR "AMG 162"[Title/Abstract] OR Prolia[Title/Abstract] OR denosumab[Title/Abstract])) OR (bifosfonati[Title/Abstract]))

Records: 436

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj
 #2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR

'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'denosumab'/exp/mj

#5 'denosumab' OR xgeva OR 'amg 162' OR prolia OR bifosfonati:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Records: 884

Selezionati: 3 records

Q19: Dovrebbe una terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1 vs Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2 essere utilizzato per carcinoma mammario operabile HER2 positivo con evidenza di malattia residua invasiva?

MEDLINE (PubMed) (1966 ad aprile 2021)

(((((("Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("Breast Tumors"[Title/Abstract] OR "Breast Tumor"[Title/Abstract] OR "Breast Cancer"[Title/Abstract] OR "Mammary Cancer"[Title/Abstract] OR "cancer mammary"[Title/Abstract] OR "cancers mammary"[Title/Abstract] OR "Mammary Cancers"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Neoplasms"[Title/Abstract]) AND ("HER2-Positive Breast Cancer"[Title/Abstract] OR "her2-positive"[Title/Abstract] OR "her2 positive"[Title/Abstract] OR "HER2 Positive Breast Cancer"[Title/Abstract] OR "receptor 2-positive breast cancer"[Title/Abstract])) AND (("Ado-Trastuzumab Emtansine"[Mesh]) OR ("trastuzumab emtansine (T-DM1)"[Title/Abstract] OR "Ado Trastuzumab Emtansine"[Title/Abstract] OR "Trastuzumab Emtansine"[Title/Abstract] OR Kadcyla[Title/Abstract] OR "Trastuzumab-DM1 Conjugate"[Title/Abstract] OR "Trastuzumab DM1 Conjugate"[Title/Abstract] OR "Trastuzumab-DM1"[Title/Abstract] OR "Trastuzumab DM1"[Title/Abstract] OR trastuzumab[Title/Abstract]))))

Records: 301

Embase (Embase.com) (1974 ad aprile 2021)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR

'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR

'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast

malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 her2 NEXT/2 positive

#5 #3 AND #4

#6 'trastuzumab emtansine'/exp/mj

#7 'trastuzumab emtansine (t-dm1)' OR 'ado trastuzumab emtansine' OR 'trastuzumab emtansine' OR kadcyla OR 'trastuzumab-dm1 conjugate' OR 'trastuzumab dm1 conjugate' OR 'trastuzumab-dm1' OR 'trastuzumab dm1' OR trastuzumab:ti,ab

#8 #6 OR #7

#9 #5 AND #8 AND [randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim AND [humans]/lim AND [article]/lim OR [article in press]/lim)

Records: 294

Selezionati: 3 records

Q20: Nelle donne con carcinoma mammario TRIPLO NEGATIVO (recettori ormonali negativi ed HER2-negativo) candidate a ricevere chemioterapia primaria/neoadiuvante, è raccomandabile

l'aggiunta del platino ad uno schema standard con antracicline e taxani rispetto alla sola chemioterapia a base di antracicline e taxani?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

```
((((((((("Triple Negative Breast Neoplasms"[Mesh])) OR (("triple negative breast cancer"[Title/Abstract] OR "triple negative breast neoplasms"[Title/Abstract] OR "triple negative breast tumo*"[Title/Abstract])))))))) AND (((((((("Carboplatin"[Mesh]) OR "Platinum"[Mesh])) OR (Cisplatinum[Text Word] OR carboplatin[Text Word] OR Platinum[Text Word] OR "platinum compound*"[Text Word] OR "platinum containing regime*"[Text Word] OR biocisplatinum[Text Word] OR platino[Text Word] OR platinol[Text Word] OR paraplatin[Text Word])) OR ((cisplatin[Text Word] OR oxilaplatin[Text Word] OR carboplatin[Text Word])) AND ("Anthracyclines"[Mesh]) OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Aclarubicin[Title/Abstract] OR daunorubicin title/abstract OR Carubicin[Title/Abstract] OR Doxorubicin[Title/Abstract] OR Idarubicin[Title/Abstract] OR Nogalamycin[Title/Abstract]) AND ("Taxoids"[Mesh])) OR (Paclitaxel[Text Word] OR albumin bound paclitaxel OR taxol OR taxoids)))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))))))))
```

Records: 460

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

```
#1 'triple negative breast cancer'/exp
#2 (('breast neoplasm' OR 'breast cancer' OR breast) AND tumo* OR mammary) AND tumo* OR 'mammary neoplasms' OR 'triple negative breast cancer' OR 'triple negative breast neoplasms' OR 'triple negative breast tumo*':ti,ab
#3 #28 OR #29
#4 'carboplatin'/exp OR 'cisplatin'/exp
#5 cisplatinum OR carboplatinum OR platinum OR 'platinum compound*' OR 'platinum containing regime*' OR biocisplatinum OR platino OR platinol OR paraplatin OR cisplatin OR oxilaplatin OR carboplatin:de,ab,ti
#6 #4 OR #5
#7 'anthracycline'/exp OR (aclarubicin OR daunorubicin OR carubicin OR doxorubicin OR idarubicin OR nogalamycin):ti,ab
#8 'taxoid'/exp OR (paclitaxel OR 'albumin-bound paclitaxel'):ti,ab
#9 #6 AND #7 AND #8
#10 #3 AND #9
#11 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
#12 #10 AND #11
```

Records: 779

Selezionati 5 record

Q21: Nel programma di follow up del carcinoma mammario operato l'esame obiettivo è raccomandabile ogni 3-6 mesi durante i primi 3 anni e quindi ogni 6-12 mesi per i due anni successivi e quindi annualmente?

Q22: Nel programma di follow up del carcinoma mammario operato una Rx-mammografia a cadenza annuale è raccomandabile per la valutazione della ghiandola residua e/o controlaterale?

Q23: In assenza di sospetto clinico, è raccomandabile un follow up "intensivo" è raccomandabile l'utilizzo 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)?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2021)

((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))]))) AND (((("Mammography"[Mesh]) OR "Fluorodeoxyglucose F18"[Mesh]) OR "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh])) OR (Mammographies[Title/Abstract] OR 'Digital Mammography'[Title/Abstract] OR 'Digital Mammographies'[Title/Abstract] OR 'Digital Breast Tomosynthesis'[Title/Abstract] OR 'Digital Breast Tomosyntheses'[Title/Abstract] OR '3D-Mammography'[Title/Abstract] OR '3D Mammography'[Title/Abstract] OR '3D-Mammographies'[Title/Abstract] OR 'X-ray Breast Tomosynthesis'[Title/Abstract] OR 'X ray Breast Tomosynthesis'[Title/Abstract] OR 'X-ray Breast Tomosyntheses'[Title/Abstract] OR '18F-FDG'[Title/Abstract] OR '18FDG'[Title/Abstract] OR '18FDG PET'[Title/Abstract] OR '18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography'[Title/Abstract] OR 'Bone SPECT/CT'[Title/Abstract] OR 'bone CT scan'[Title/Abstract] OR 'bone scan'[Title/Abstract] OR 'CT scan'[Title/Abstract] OR 'CT scans'[Title/Abstract] OR CEA[Title/Abstract] OR 'CA15.3'[Title/Abstract]))) AND (((("Patient Selection"[Mesh]) OR "Patient Care Team"[Mesh]) OR ('systemic treatment'[Title/Abstract] OR followup[Title/Abstract] OR 'follow-up'[Title/Abstract] OR surveillance[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))

Records: 322**Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)**

#1 'breast cancer'/exp/mj
 #2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'mammography'/exp/mj OR 'fluorodeoxyglucose f 18'/exp/mj OR 'x-ray computed tomography'/exp/mj
 #5 mammographies OR 'digital mammography' OR 'digital mammographies' OR 'digital breast tomosynthesis' OR 'digital breast tomosyntheses' OR '3d-mammography' OR '3d mammography' OR '3d-mammographies' OR 'x-ray breast tomosynthesis' OR 'x ray breast tomosynthesis' OR 'x-ray breast tomosyntheses' OR '18f-fdg' OR '18fdg' OR '18fdg pet' OR '18f-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography' OR 'bone spect/ct' OR 'bone ct scan' OR 'bone scan' OR 'ct scan' OR 'ct scans' OR cea OR 'ca15.3':ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'patient care'/exp/mj

#8 'systemic treatment' OR followup OR 'follow-up' OR surveillance:ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 #3 AND #6 AND #9

Records: 597

selezionati 32 records (Q21: 8; Q22: 132; Q23: 11)

Q24: Nei casi di trattamento adiuvante con antiaromatasi, è raccomandabile la valutazione della salute dell'osso, con mineralometria ossea e test endocrinologici?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2021)

((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))]))) AND (((("Aromatase Inhibitors"[Mesh]) OR 'Neoadjuvant Therapy'[Mesh]) OR ('endocrine therapy'[Title/Abstract] OR neoadjuvant endocrine therapy[Title/Abstract]))) AND (('Absorptiometry, Photon'[Mesh]) OR ('Bone Densitometry'[Title/Abstract] OR DEXA[Title/Abstract] OR DXA[Title/Abstract] OR 'DEXA scan'[Title/Abstract] OR 'DXA scan'[Title/Abstract])) AND (((((((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))])))

Records: 76

Embase (Embase.com) (1974 a Luglio 2021)

#1 'breast cancer'/exp/mj
 #2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'aromatase inhibitor'/exp/mj OR 'neoadjuvant therapy'/exp/mj
 #5 'endocrine therapy' OR neoadjuvant OR 'endocrine therapy':ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'photon absorptiometry'/exp/mj
 #8 'bone densitometry' OR dxa OR dxa OR 'dexa scan' OR 'dxa scan':ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 #3 AND #6 AND #9

#11 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
#12 #10 AND #11

Records: 149

Selezionati 10 records

Q25: Nelle pazienti con carcinoma mammario non metastatico in trattamento (neo)adiuvante con trastuzumab, la sorveglianza della funzionalità cardiaca è raccomandabile prima dell'inizio del trattamento, ogni 3 mesi durante la terapia e quindi a 18 e 24 mesi dall'inizio della cura?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2021)

((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))) AND (((("Trastuzumab"[Mesh]) OR (Herceptin[Title/Abstract] OR Trazimera[Title/Abstract] OR 'Trastuzumab-qyyp'[Title/Abstract] OR 'Trastuzumab qyyp'[Title/Abstract]))) AND ((("Cardiotoxicity"[Mesh]) OR (Cardiotoxicities[Title/Abstract] OR 'Cardiac Toxicity'[Title/Abstract] OR 'Cardiac Toxicities'[Title/Abstract] OR 'cardiomyopathies'[Title/Abstract] OR 'cardiac dysfunction'[Title/Abstract]))) AND (((((((((((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))])))

Records: 128

Embase (Embase.com) (1974 a Luglio 2021)

#1 'breast cancer'/exp/mj
#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'trastuzumab'/exp/mj
#5 herceptin OR trazimera OR 'trastuzumab-qyyp' OR 'trastuzumab qyyp':ti,ab

#6 #4 OR #5
 #7 'cardiotoxicity'/exp/mj
 #8 cardiotoxicities OR 'cardiac toxicity' OR 'cardiac toxicities' OR cardiomyopathies OR 'cardiac dysfunction':ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
 #11 #3 AND #6 AND #9 AND #10

Records: 245

selezionati 11 records

Q26: Per le pazienti con carcinoma mammario che ricevono trattamento con tamoxifene adiuvante la valutazione ginecologica associata a ecografia transvaginale (TV), è raccomandabile a cadenza annuale?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2021)

((((((((((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))) AND (((("Tamoxifen/adverse effects"[Mesh] OR "Tamoxifen/therapeutic use"[Mesh]))) OR (Nolvadex[Title/Abstract] OR Novaldex[Title/Abstract] OR 'Tamoxifen Citrate'[Title/Abstract] OR Tomaxithen[Title/Abstract] OR Zitazonium[Title/Abstract] OR Soltamox[Title/Abstract])) AND (((("Endometrium"[Mesh]) OR "Endometrial Neoplasms"[Mesh])) OR ('Endometrial Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Endometrial Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'endometrial cancer'[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))

Records: 632

Embase (Embase.com) (1974 a Luglio 2021)

#1 'breast cancer'/exp/mj
 #2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab
 #3 #1 OR #2

#4 'tamoxifen'/exp/mj#5 nolvadex OR novaldex OR 'tamoxifen citrate' OR tomaxithen OR zitazonium OR soltamox:ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'endometrium tumor'/exp/mj
 #8 'endometrial neoplasm' OR 'endometrial carcinoma' OR 'endometrial cancer':ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
 #11 #3 AND #6 AND #9 AND #10

Records: 274

selezionati 9 records

Q27: L'adozione di uno stile di vita che comprenda interventi dietetici (per il controllo del sovrappeso/obesità) e l'esercizio fisico regolare, è raccomandabile per tutte le pazienti operate di tumore al seno, per ridurre il rischio di recidiva tumorale?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2021)

((((((((((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))) AND (((("Exercise"[Mesh]) OR "Exercise Therapy"[Mesh]) OR "Exercise Movement Techniques"[Mesh])) OR (Exercise*[Title/Abstract] OR "Physical Activity"[Title/Abstract] OR "Physical Activities"[Title/Abstract] OR "Physical Exercise"[Title/Abstract] OR "Physical Exercises"[Title/Abstract] OR "Remedial Exercise"[Title/Abstract] OR "Remedial Exercises"[Title/Abstract] OR "Exercise Therapies"[Title/Abstract] OR "Exercise Therapy"[Title/Abstract] OR "Rehabilitation Exercise"[Title/Abstract] OR "Rehabilitation Exercises"[Title/Abstract] OR "Exercise Movement Technics"[Title/Abstract] OR "Pilates-Based Exercises"[Title/Abstract] OR "Pilates Based Exercises"[Title/Abstract] OR "Pilates training"[Title/Abstract]))) AND ((("Diet"[Mesh]) OR ('Dietary fat reduction'[Title/Abstract] OR 'dietary intervention'[Title/Abstract]))) AND (((((((((((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))

Records: 168

Embase (Embase.com) (1974 a Luglio 2021)

#1 'breast cancer'/exp/mj
 #2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR

'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'exercise'/exp/mj OR 'kinesiotherapy'/exp/mj OR 'physical activity'/exp/mj

#5 exercise* OR 'physical activity' OR 'physical activities' OR 'physical exercise' OR 'physical exercises' OR 'remedial exercise' OR 'remedial exercises' OR 'exercise therapies' OR 'exercise therapy' OR 'rehabilitation exercise' OR 'rehabilitation exercises' OR 'exercise movement technics' OR 'pilates-based exercises' OR 'pilates based exercises' OR 'pilates training':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'diet therapy'/exp/mj

#8 'dietary fat reduction' OR 'dietary intervention':ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#11 #3 AND #6 AND #9

Records: 111

selezionati 21 records

Q28: Nelle donne con carcinoma mammario avanzato HER2 positivo, candidate a ricevere chemioterapia in prima linea, l'associazione di pertuzumab, trastuzumab e chemioterapia è raccomandabile rispetto all'associazione di trastuzumab e chemioterapia?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2021)

((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract]))) OR (('Carcinoma, Ductal, Breast'[Mesh]) OR ('Ductal Carcinoma In Situ'[Title/Abstract] OR 'ductal carcinoma'[Title/Abstract]))) AND (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized/administration and dosage"[Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal, Humanized/adverse effects"[Mesh])) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/administration and dosage"[Mesh] OR "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/adverse effects"[Mesh])) OR (((("pertuzumab" [Supplementary Concept]) AND "Trastuzumab"[Mesh]) OR ((pertuzumab [Title/Abstract] OR Perjeta[Title/Abstract] OR Omnitarg)[Title/Abstract] AND (trastuzumab[Title/Abstract] OR Herceptin[Title/Abstract] OR Trazimera)[Title/Abstract]))

Records: 530

Embase (Embase.com) (1974 a Luglio 2021)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'pertuzumab'/exp/mj AND 'trastuzumab'/exp/mj
 #5 (pertuzumab OR perjeta OR omnitarg) AND (trastuzumab:ti,ab OR herceptin:ti,ab OR trazimera:ti,ab)
 #6 #4 OR #5
 #7 #3 AND #6

Records: 2205

selezionati 3 records

Q29: Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo, in prima linea metastatica e la cui ricaduta è avvenuta durante o entro sei mesi da un trattamento adiuvante con trastuzumab, oppure in seconda o ulteriore linea metastatica dopo fallimento di un trattamento anti HER2, T-DM1 rispetto a capecitabina e lapatinib è raccomandabile in termini di PFS e sopravvivenza e tolleranza?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Luglio 2021)

((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract]))) OR (('Carcinoma, Ductal, Breast"[Mesh]) OR ('Ductal Carcinoma In Situ'[Title/Abstract] OR 'ductal carcinoma'[Title/Abstract]))) AND (('Capecitabine/administration and dosage"[Mesh]) AND "Lapatinib/administration and dosage"[Mesh]) OR ((Xeloda[Title/Abstract] OR capecitabine)[Title/Abstract] AND (Tykerb[Title/Abstract] OR lapatinib[Title/Abstract] OR 'Lapatinib Ditosylate')[Title/Abstract]))

Records: 427

Embase (Embase.com) (1974 a Luglio 2021)

#1 'breast cancer'/exp/mj
 #2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR

'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'capecitabine'/exp/mj AND 'lapatinib'/exp/mj

#5 (xeloda OR capecitabine) AND (tykerb:ti,ab OR lapatinib:ti,ab OR 'lapatinib ditosylate'):ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Records: 1184

selezionati 8 record

Q30: Dovrebbe un trattamento con PARP-I vs una chemioterapia standard essere utilizzato per pazienti portatrici di VP gBRCA con carcinoma mammario metastatico TN, che abbiamo ricevuto precedente chemioterapia con A/T e non già resistenti al platino?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Febbraio 2020)

((((((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh])) OR "Neoplasm Metastasis"[Mesh])) OR (('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract])) OR ('Advanced Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Advanced Cancer'[Title/Abstract] OR 'metastatic breast cancer'[Title/Abstract]))) AND (((((((("BRCA1 Protein"[Mesh] OR "BRCA2 Protein"[Mesh])) OR ('Breast Cancer Type 1 Susceptibility Protein'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer 1 Protein'[Title/Abstract] OR 'Ring Finger Protein 53'[Title/Abstract] OR 'BRCA1 Gene Product'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer 1 Gene Product'[Title/Abstract] OR 'FANCD1 Protein'[Title/Abstract] OR 'Fanconi Anemia Complementation Group D1 Protein'[Title/Abstract] OR 'Fanconi Anemia Group D1 Protein'[Title/Abstract] OR 'BRCA2 Gene Product'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer 2 Gene Product'[Title/Abstract] OR 'Fanconi Anemia Group D1 Complementing Protein'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer 2 Protein'[Title/Abstract])) OR (BRCA1[Title/Abstract] OR BRCA2[Title/Abstract] OR 'germline BRCA mutation'[Title/Abstract] OR 'BRCA mutation'[Title/Abstract]))) OR ('BRCA-Mutated'[Title/Abstract] OR 'Germline BRCA-Mutated'[Title/Abstract] OR 'BRCA1/2'[Title/Abstract] OR 'germline brca1/2 mutation'[Title/Abstract]))) OR (((((((("Genes, erbB-2"[Mesh] OR (('HER2-negative'[Title/Abstract] OR 'HER2 negative'[Title/Abstract] OR 'HER2 negative breast cancer'[Title/Abstract] OR 'HER2- negative breast cancer'[Title/Abstract]))) AND (((('PARP1 protein, human" [Supplementary Concept] OR "Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1"[Mesh])) OR (((('olaparib" [Supplementary Concept] OR Zejula[Title/Abstract] OR Lynparza[Title/Abstract] OR (((('talazoparib" [Supplementary Concept] OR "rucaparib" [Supplementary Concept] OR "niraparib" [Supplementary Concept]) OR (talazoparib [Title/Abstract] OR Talzena[Title/Abstract] OR 'BMN 673'[Title/Abstract] OR 'BMN-673'[Title/Abstract] OR BMN673[Title/Abstract] OR rucaparib[Title/Abstract] OR 'PF-01367338'[Title/Abstract] OR Rubraca[Title/Abstract] OR 'AG 014699'[Title/Abstract] OR AG014699[Title/Abstract] OR 'AG-014699'[Title/Abstract] OR veliparib[Title/Abstract] OR '2-((R)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide'[Title/Abstract] OR '2-(2-methylpyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-4-carboxamide'[Title/Abstract] OR 'ABT 888'[Title/Abstract] OR ABT888[Title/Abstract] OR 'ABT-888'[Title/Abstract] OR veliparib[Title/Abstract] OR niraparib[Title/Abstract] OR '2-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-2H-indazole-7-carboxamide'[Title/Abstract] OR 'niraparib hydrochloride'[Title/Abstract] OR Zejula[Title/Abstract] OR 'MK 4827'[Title/Abstract] OR MK4827[Title/Abstract] OR 'MK-4827'[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh] NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))

Embase (Embase.com) (1974 a Febbraio 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'brca1 protein'/exp/mj OR 'brca2 protein'/exp/mj
 #5 'breast cancer type 1 susceptibility protein' OR 'breast cancer 1 protein' OR 'ring finger protein 53' OR 'brca1 gene product' OR 'breast cancer 1 gene product' OR 'fancd1 protein' OR 'fanconi anemia complementation group d1 protein' OR 'fanconi anemia group d1 protein' OR 'brca2 gene product' OR 'breast cancer 2 gene product' OR 'fanconi anemia group d1 complementing protein' OR 'breast cancer 2 protein' OR brca1 OR brca2 OR 'germline brca mutation' OR 'brca mutation' OR 'brca-mutated' OR 'germline brca-mutated' OR 'brca1/2' OR 'germline brca1/2 mutation':ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'her2 negative breast cancer'/exp/mj
 #8 'her2-negative' OR 'her2 negative' OR 'her2 negative breast cancer' OR 'her2- negative breast cancer':ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 #6 OR #9
 #11 'parp1 protein human'/exp/mj OR 'nicotinamide adenine dinucleotide adenosine diphosphate ribosyltransferase inhibitor'/exp/mj OR 'olaparib'/exp/mj OR 'talazoparib'/exp/mj OR 'rucaparib'/exp/mj OR 'niraparib'/exp/mj
 #12 talazoparib OR talzena OR 'bmn 673' OR 'bmn-673' OR bmn673 OR rucaparib OR 'pf-01367338' OR rubraca OR 'ag 014699' OR ag014699 OR 'ag-014699' OR '2-((r)-2-methylpyrrolidin-2-yl)-1h-benzimidazole-4-carboxamide' OR '2-(2-methylpyrrolidin-2-yl)-1h-benzimidazole-4-carboxamide' OR 'abt 888' OR abt888 OR 'abt-888' OR veliparib OR niraparib OR '2-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-2h-indazole-7-carboxamide' OR 'niraparib hydrochloride' OR 'mk 4827' OR mk4827 OR 'mk-4827' OR olaparib OR zejula OR lynparza:ti,ab
 #13 #11 OR #12
 #14 #3 AND #10 AND #13
 #15 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
 #16 #14 AND #15

Selezionati 2 records

Q31: In donne di età ≥ 70 anni fit per chirurgia e con tumore della mammella operabile ER-positivo la terapia endocrina esclusiva può rappresentare un'alternativa alla chirurgia?

Q32: In pazienti di età ≥ 70 anni, che sono state sottoposte a chirurgia conservativa sulla mammella (BCS) per un carcinoma mammario invasivo a basso rischio e che ricevono endocrinoterapia adiuvante, l'omissione della radioterapia può rappresentare un'alternativa alla radioterapia su tutto il corpo mammario (WBRT)?

Q33: Nelle pazienti anziane "fit" con carcinoma mammario operato e candidate a chemioterapia adiuvante è raccomandabile un trattamento polichemioterapico rispetto ad una monochemioterapia?

Q34: Nella paziente anziana "fit" con carcinoma mammario operato HER2-positivo di diametro superiore ad 1 cm o N+ è raccomandabile l'utilizzo del trastuzumab in associazione a chemioterapia rispetto a sola chemioterapia adiuvante?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract]))) OR (('Carcinoma, Ductal, Breast"[Mesh]) OR ('Ductal Carcinoma In Situ'[Title/Abstract] OR 'ductal carcinoma'[Title/Abstract]))) AND (((((((("Aged"[Mesh]) OR "Aged, 80 and over"[Mesh])) OR (('elderly population'[Title/Abstract] OR elderly[Text Word] OR elders[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract] OR "aged >65"[Title/Abstract] OR ">65 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR ">70 years old"[Title/Abstract] OR "older person*[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "Older Adult*[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR Nonagenarians[Text Word] OR Octogenarians[Text Word] OR Centenarians[Text Word] OR aged over 70[Title] OR aged over 80[Title] OR aged over 90[Title]))) AND (('Trastuzumab"[Mesh]) OR (Herceptin[Title/Abstract] OR Trazimera[Title/Abstract] OR Trastuzumab[Title/Abstract])) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/administration and dosage"[Mesh] OR "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/adverse effects"[Mesh])) OR (((("Radiotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR ('Adjuvant Radiotherapy'[Title/Abstract] OR 'Adjuvant Radiotherapies'[Title/Abstract]))) OR (radiotherapy[Title/Abstract] OR 'radiation therapy'[Title/Abstract]))

Records: 2600**Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)**

#1 'breast cancer'/exp/mj
 #2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'trastuzumab'/exp/mj
 #5 herceptin OR trazimera OR trastuzumab:ti,ab
 #6 'antineoplastic agent'/exp/mj OR 'adjuvant radiotherapy'/exp/mj
 #7 #4 OR #5 OR #6
 #8 #3 AND #7 AND ([aged]/lim OR [very elderly]/lim) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 3748

selezionati 16 records (Q31: 1; Q32:2; Q33:3; Q34:8)

Q35: Nelle pazienti con carcinoma mammario operato e mutazione BRCA la mastectomia contro laterale profilattica è indicata?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Marzo 2021)

((((((((((((((("Breast Neoplasms/genetics"[Mesh] OR "Breast Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Breast Neoplasms/prevention and control"[Mesh] OR "Breast Neoplasms/surgery"[Mesh])))) OR "breast neoplasm"[Title/Abstract] OR "breast cancer"[Title/Abstract] OR breast tumo*[Title/Abstract] OR mammary tumo*[Title/Abstract] OR "mammary neoplasms"[Title/Abstract])) AND (((((((("Genes, BRCA1"[Mesh] OR "Genes, BRCA2"[Mesh])) OR "genes"[Title/Abstract] OR "brca1/2"[Title/Abstract] OR "genes brca1/brca2"[Title/Abstract] OR "genetic predisposition to diseases"[Title/Abstract] OR "genetic predisposition" OR "genetic screening"[Title/Abstract])))) AND (((((((("Mammoplasty"[Mesh] OR "Mastectomy"[Mesh]) OR "mammoplasty"[Title/Abstract] OR mammoplast*[Title/Abstract] OR mammoplast*[Title/Abstract] OR "lymph node"[Title/Abstract] OR "lymph node resection"[Title/Abstract] OR "mastectomy"[Title/Abstract] OR mastectom*[Title/Abstract])))) AND (((((((("Prophylactic Mastectomy"[Mesh] OR prophylac*[Title/Abstract] OR "prophylaxis"[Title/Abstract] OR "prophylactic mastectomy"[Title/Abstract] OR "prophylactic surgery"[Title/Abstract] OR "preventive mastectomy"[Title/Abstract] OR "subcutaneous mastectomy"[Title/Abstract] OR "hypertrophy"[Title/Abstract]))

Records: 543

Embase (Embase.com) (1974 a Marzo 2021)

#1 'breast tumor'/exp
 #2 'breast neoplasms pathology'/exp
 #3 'breast neoplasms' OR 'breast cancer' OR 'breast tumors' OR 'breast tumours':ti,ab
 #4 'mammary tumors' OR 'mammary tumours' OR 'mammary neoplasms':ti,ab
 #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
 #6 'genes, brca1'/exp OR 'genes, brca1'
 #7 'genes, brca2'/exp OR 'genes, brca2'
 #8 gene NEXT/4 brca1
 #9 gene NEXT/4 brca2
 #10 gene NEAR/4 (mutation OR 'disease predisposition')
 #11 'gene brca1' NEAR/4 (mutation OR 'disease predisposition')
 #12 'gene brca2' NEAR/4 (mutation OR 'disease predisposition')
 #13 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
 #14 'breast reconstruction'/exp OR 'breast reconstruction'
 #15 'mastectomy'/exp OR 'mastectomy'
 #16 'mammoplasty' OR 'mammoplasty' OR mammoplast* OR mammoplast* OR mastectomy OR mastectom*
 #17 'lymph node' NEAR/4 'resection'
 #18 #14 OR #15 OR #16 OR #17
 #19 'prophylactic mastectomy'/exp OR 'prophylactic mastectomy'
 #20 'prophylactic mastectomy' OR 'prophylactic surgery' OR 'preventive mastectomy' OR 'subcutaneous mastectomy' OR 'hypertrophy':ti,ab
 #21 #19 OR #20
 #22 #5 AND #13 AND #18 AND #21

Records: 645

selezionati 12 records

Q33: Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?

MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2017)

((((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR (("late stage cancer"[Title/Abstract]) OR "stage iv"[Title/Abstract]) OR "advanced cancer"[Title/Abstract]) OR "metastatic cancer"[Title/Abstract])))))) AND (((((((("early integrated palliative care"[Title/Abstract]) OR "early palliative care"[Title/Abstract]) OR "simultaneous care"[Title/Abstract]) OR "concurrent palliative care"[Title/Abstract]) OR "standard oncology care"[Title/Abstract])))

Records: 150

Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2017)

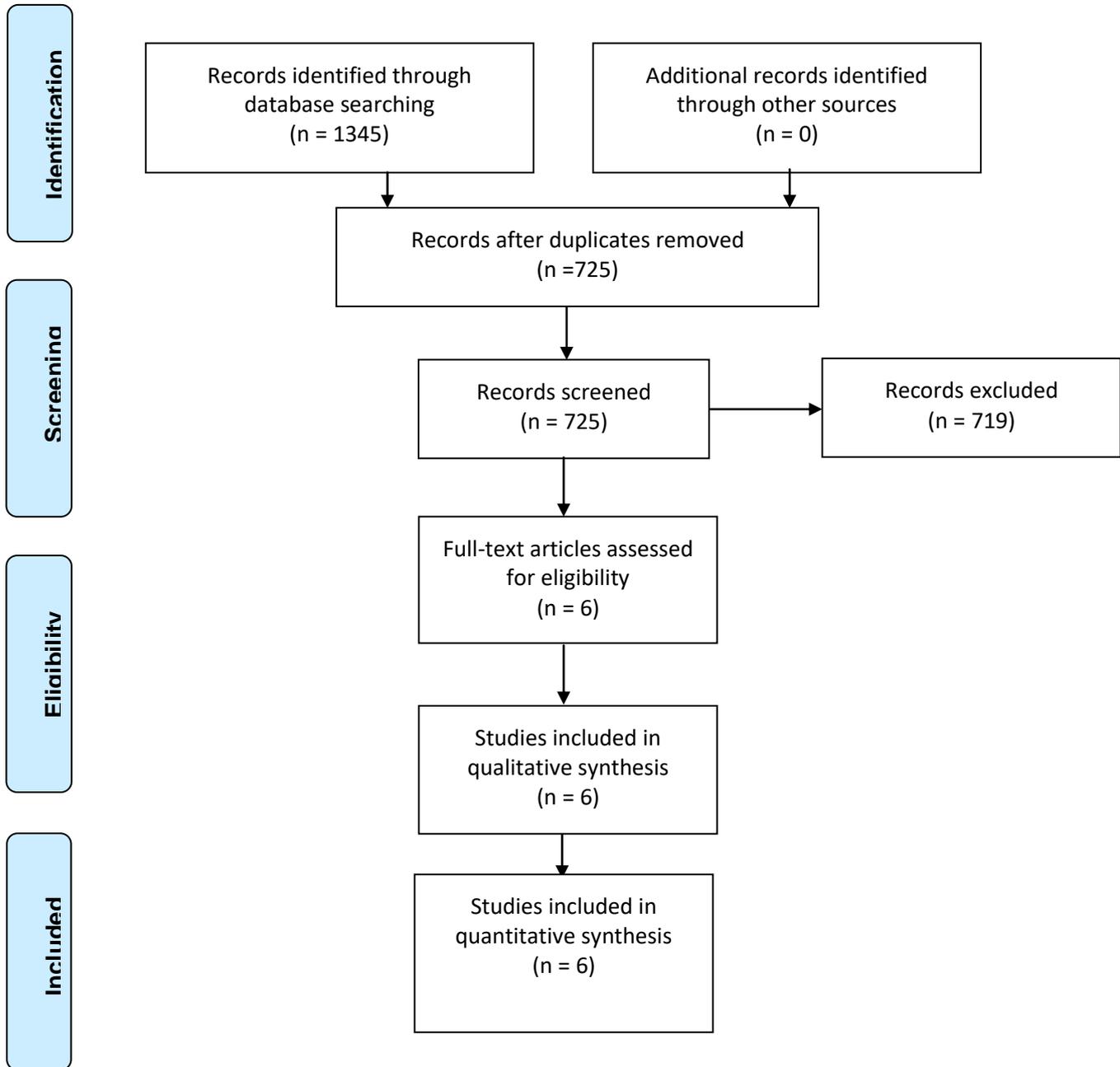
#1 'neoplasm'/exp
 #2 'late stage' NEAR/2 cancer
 #3 'late stage cancer'
 #4 'stage iv' NEAR/2 'cancer'
 #5 'stage iv'
 #6 'stage iv':ti,ab
 #7 'advanced cancer':ti,ab
 #8 'metastatic cancer':ti,ab
 #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
 #10 'early integrated' NEXT/4 'palliative care'
 #11 'early' NEXT/4 'palliative care'
 #12 'early palliative care':ti,ab
 #13 'simultaneous care':ti,ab
 #14 'concurrent palliative care':ti,ab
 #15 'standard oncology care':ti,ab
 #16 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
 #17 #9 AND #16

Records: 590

selezionati 7 records

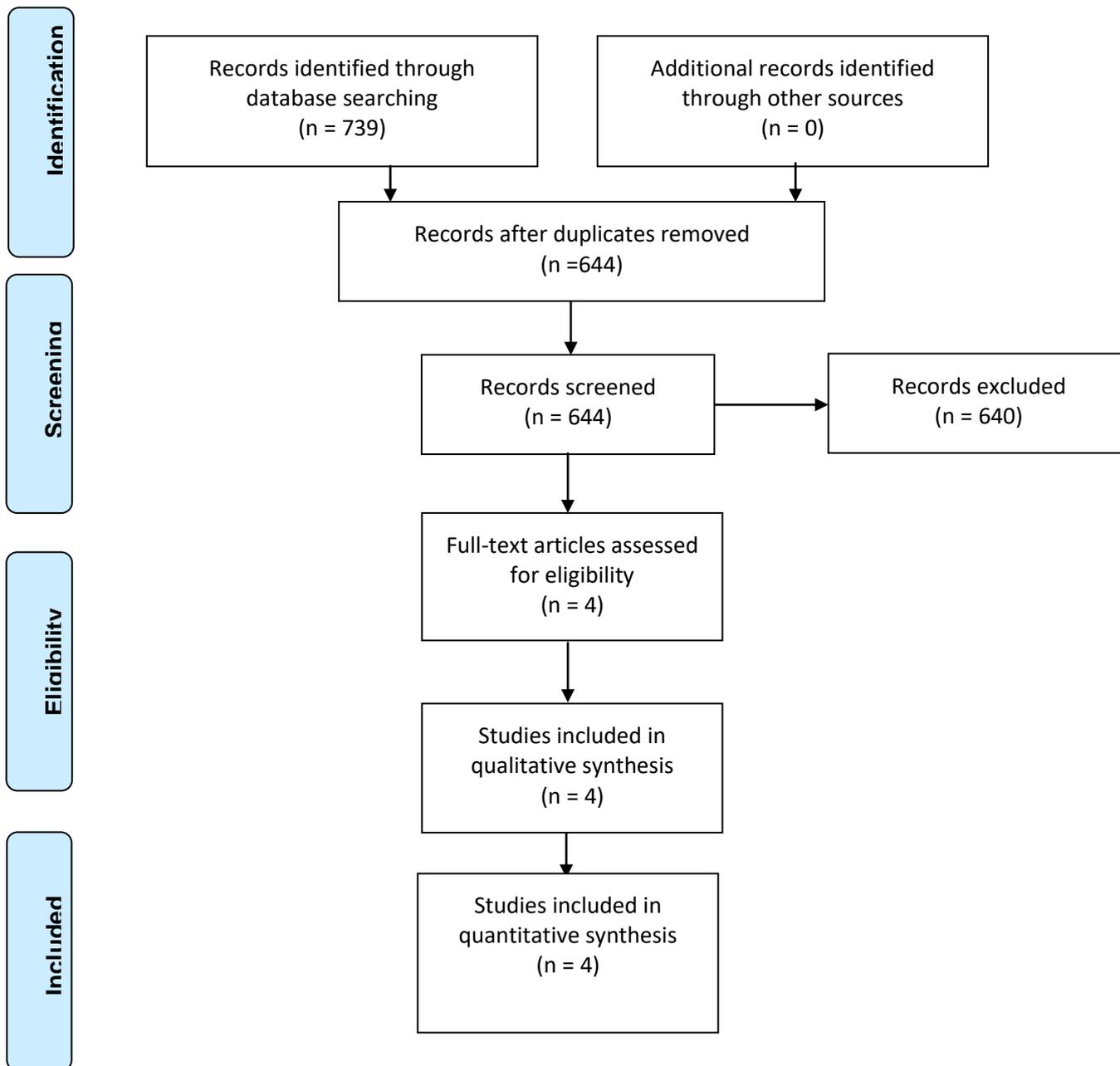


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1 Nelle pazienti con carcinoma in situ della mammella un margine di resezione ≥ 2 mm è raccomandabile per ottimizzare il controllo locale in caso di chirurgia conservativa seguita da radioterapia?



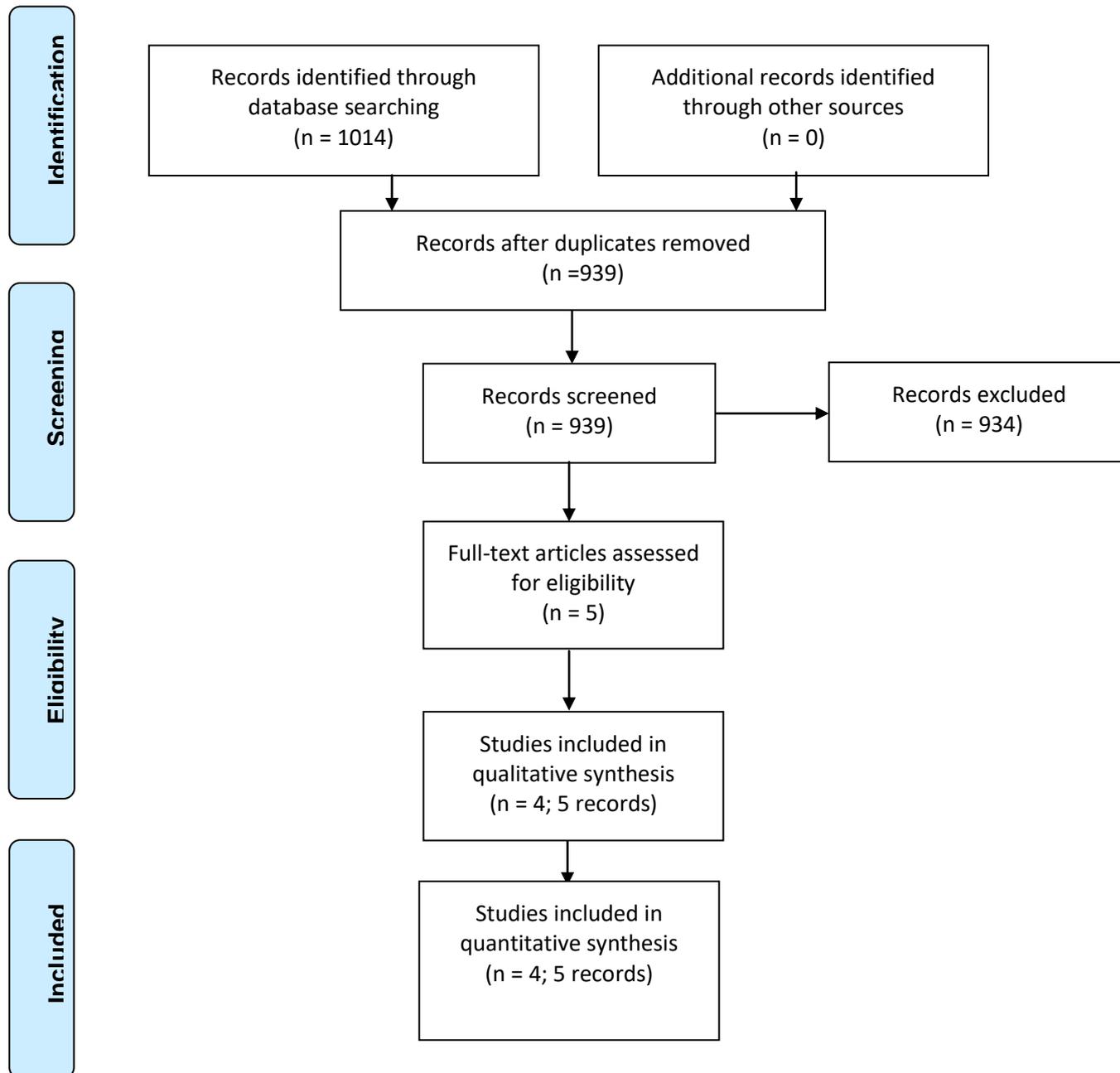


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2 Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS) di basso grado è indicata la radioterapia dopo chirurgia conservativa rispetto alla sola chirurgia conservativa per ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante)?



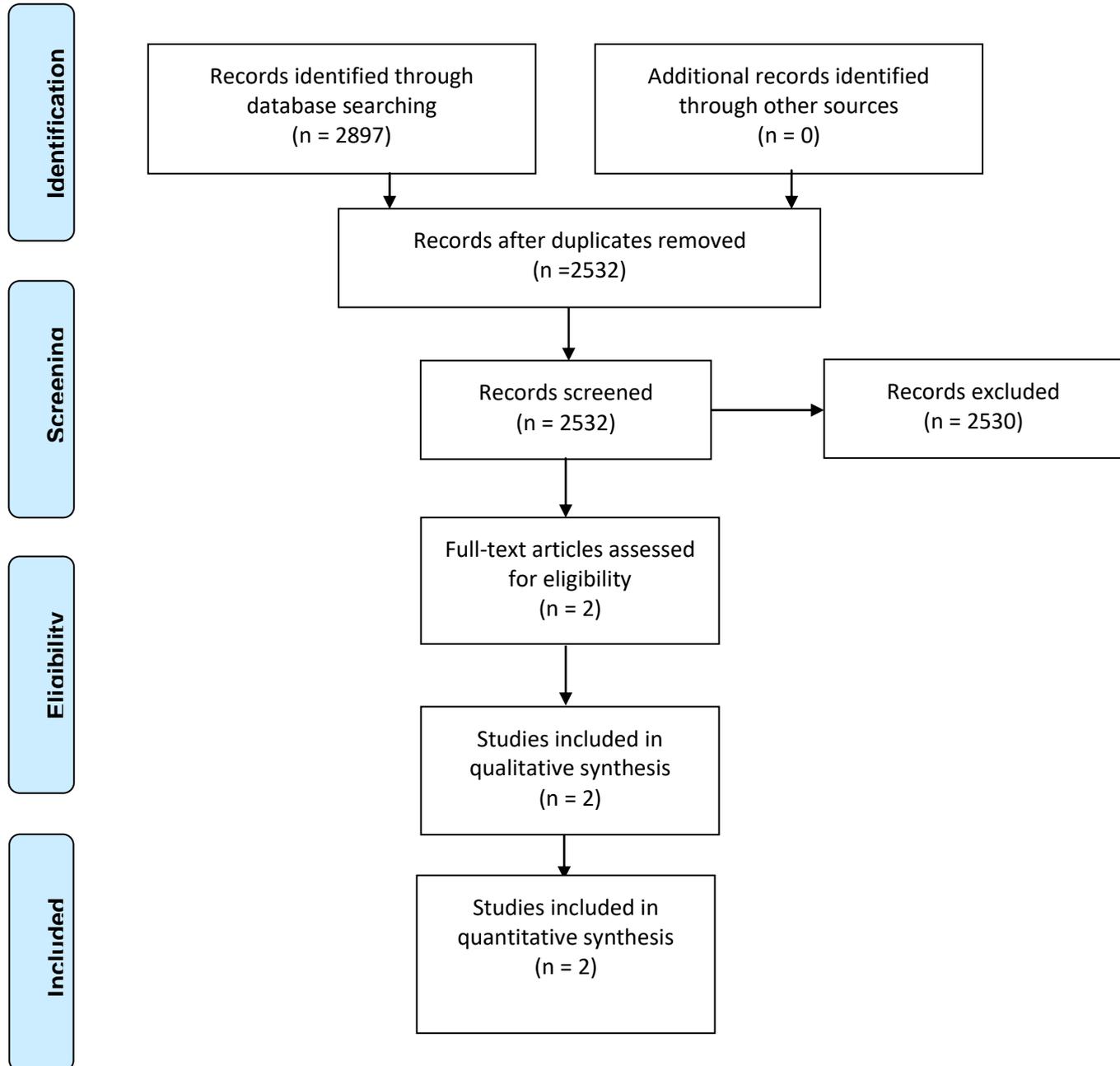


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3 Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS) e recettori estrogenici positivi, trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, è indicato il trattamento con tamoxifene rispetto al solo trattamento loco regionale per ridurre la recidiva mammaria omo- e controlaterale?



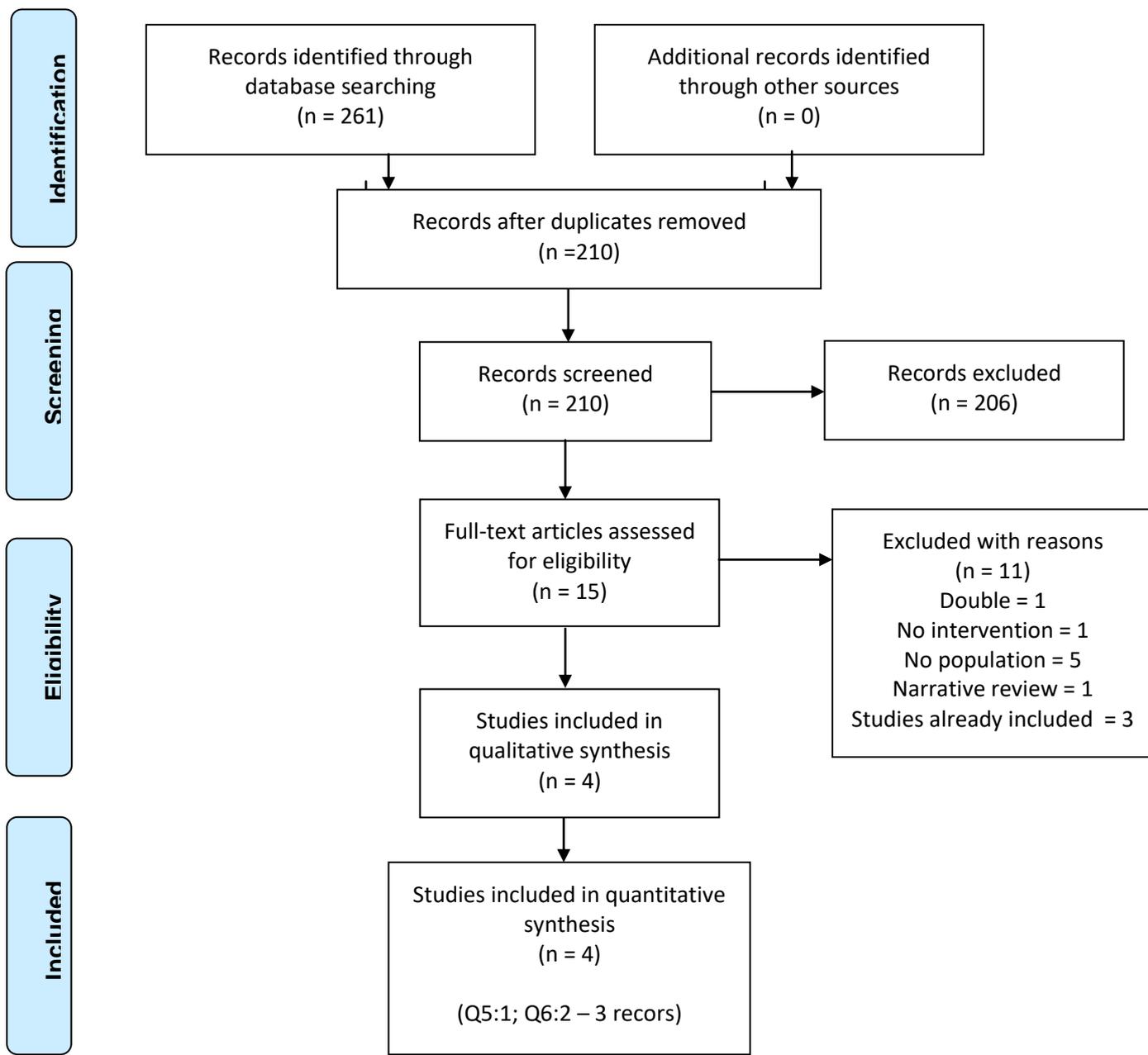


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4 Nelle pazienti con carcinoma invasivo della mammella trattato con chirurgia conservativa più radioterapia il margine di resezione “no ink on tumor” è raccomandabile rispetto a margini di resezione più ampi per ottimizzare il controllo locale?





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5 & 6



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7 & 8

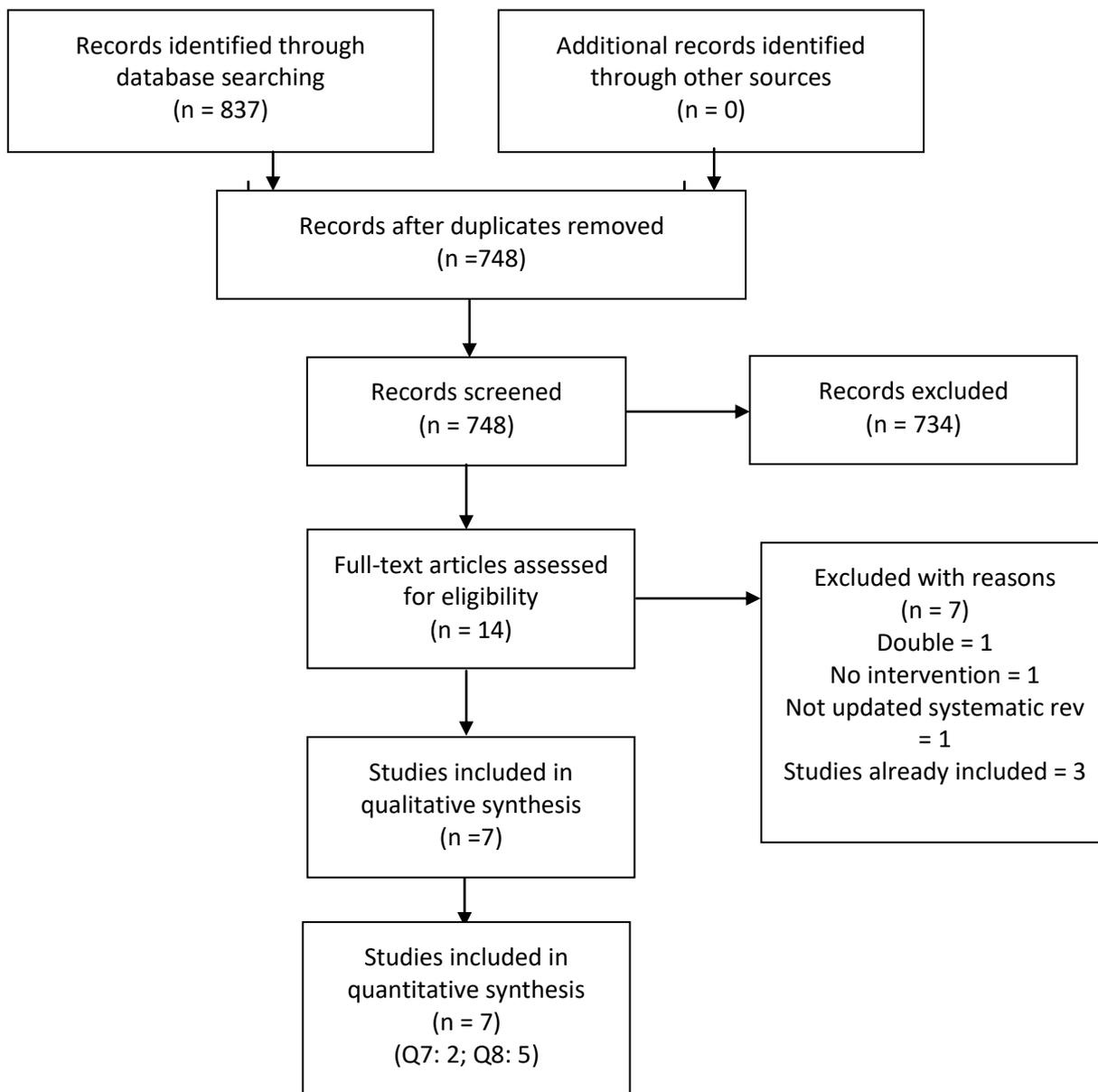


Identification

Screening

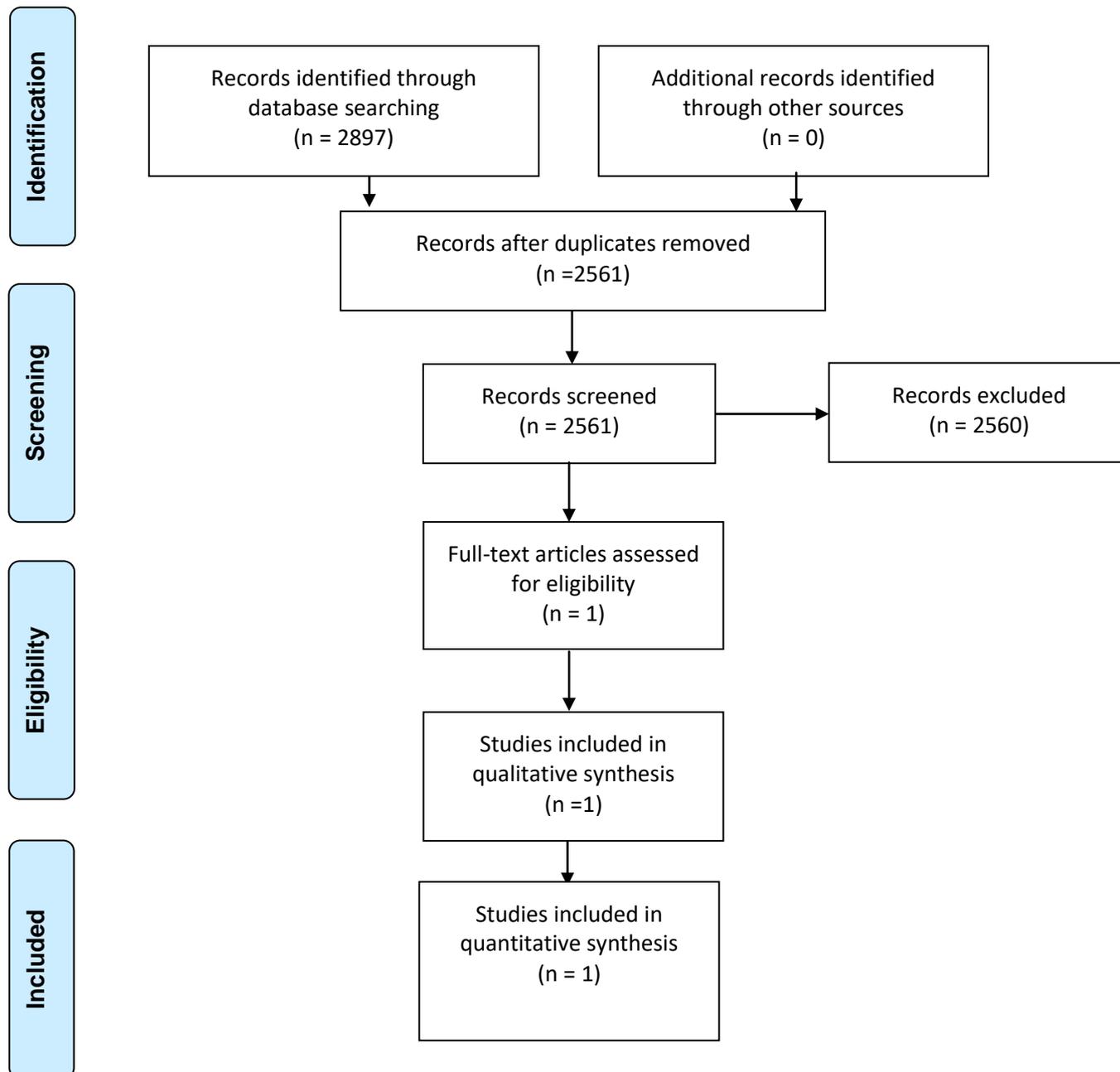
Eligibility

Included



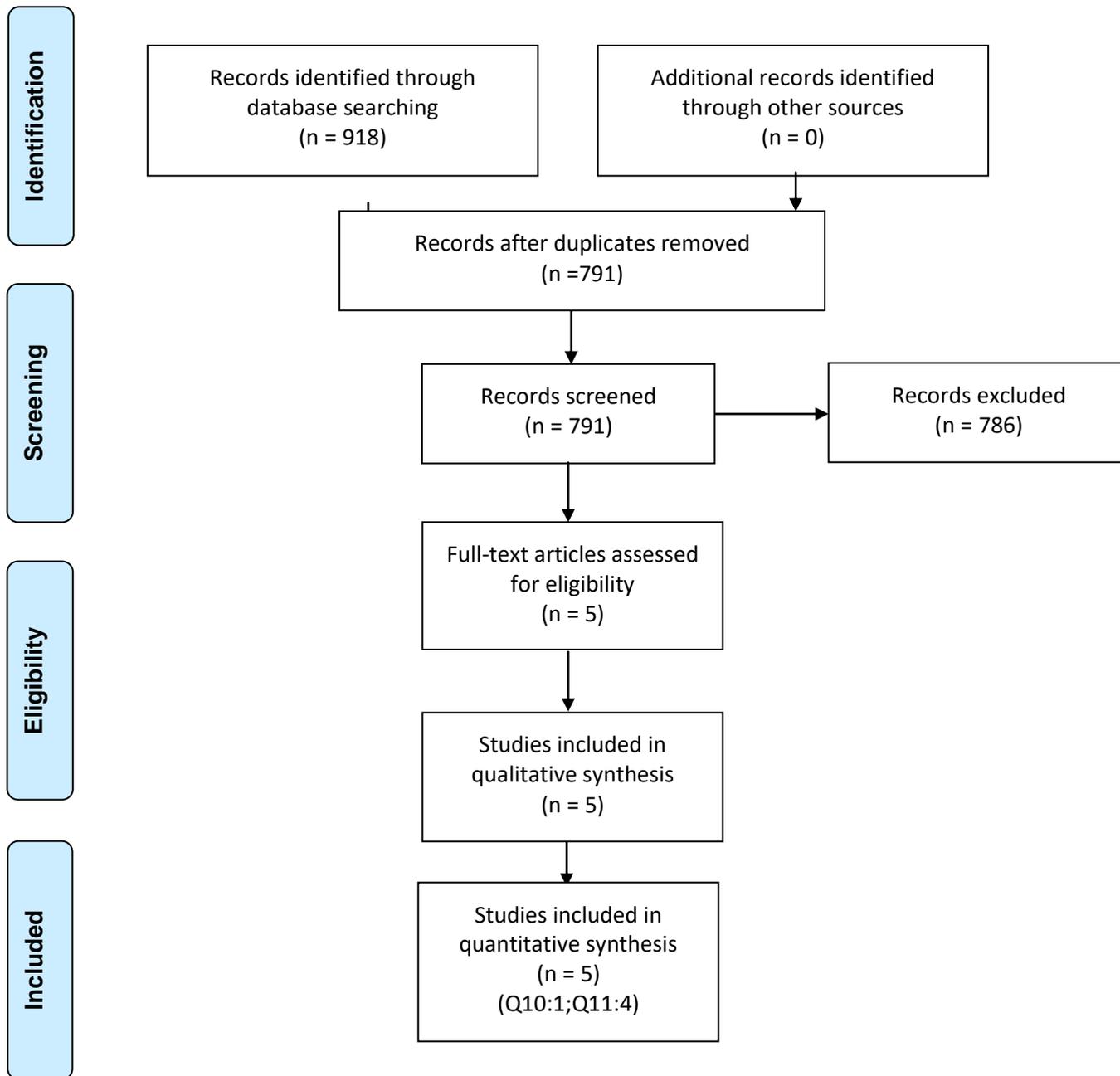


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q9 Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte chirurgia conservativa è raccomandabile la radioterapia sulla mammella residua?



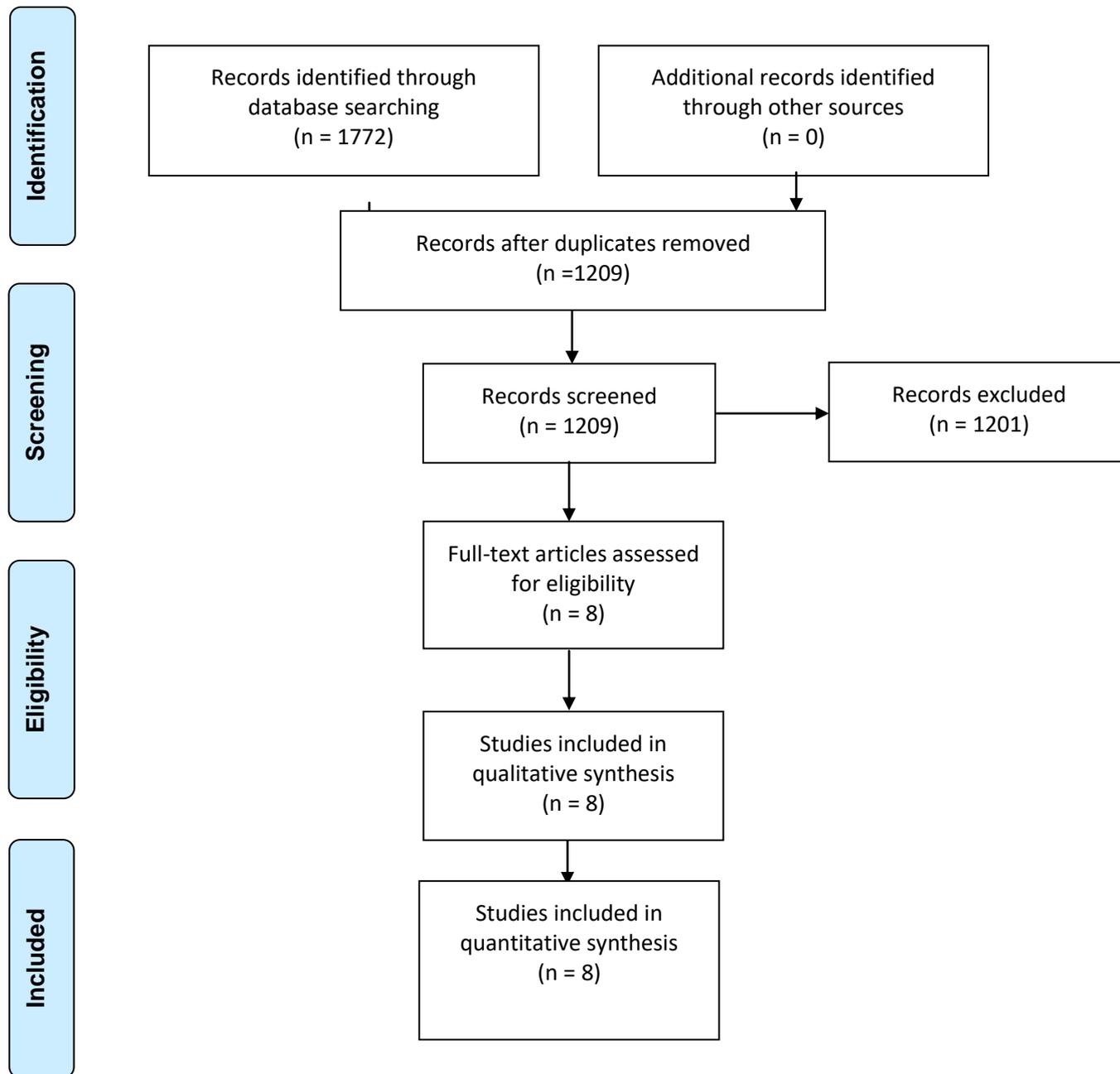


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10 & 11





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12-14





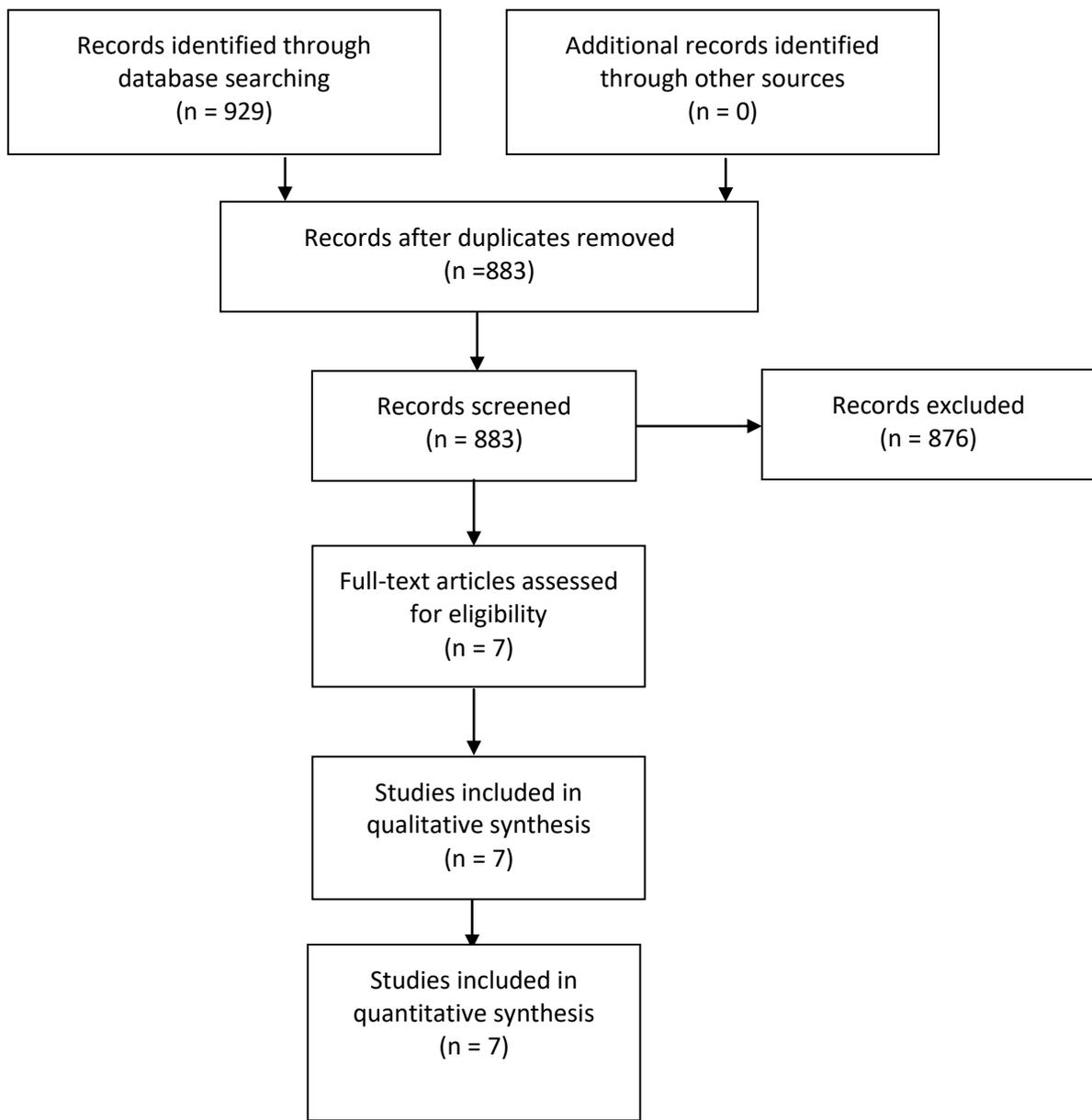
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q15 Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2-negativo e linfonodi positivi, candidate a chemioterapia, gli schemi a base di antracicline e taxani dose-dense sono raccomandabili rispetto alla modalità di trattamento convenzionale?

Identification

Screening

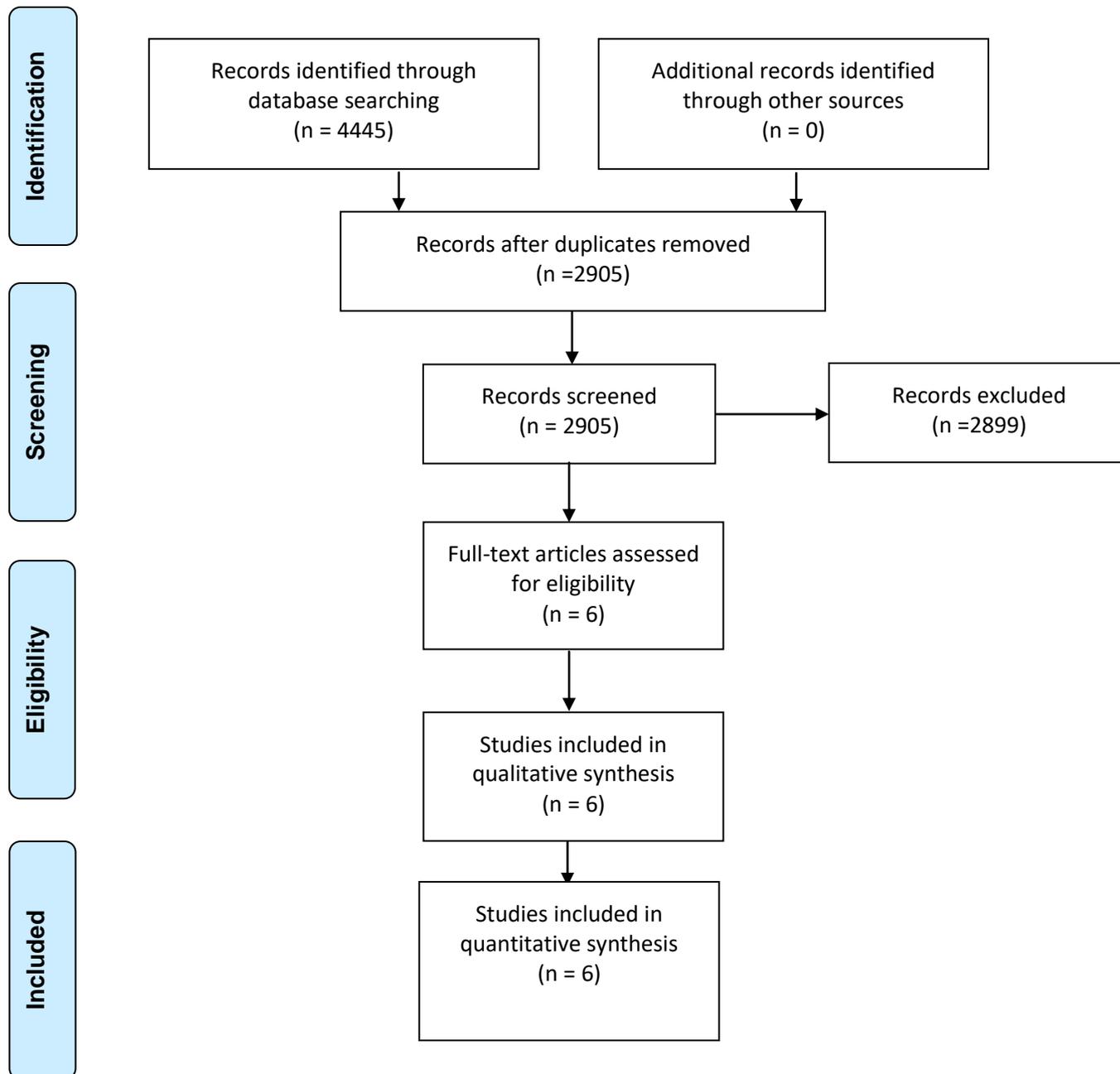
Eligibility

Included



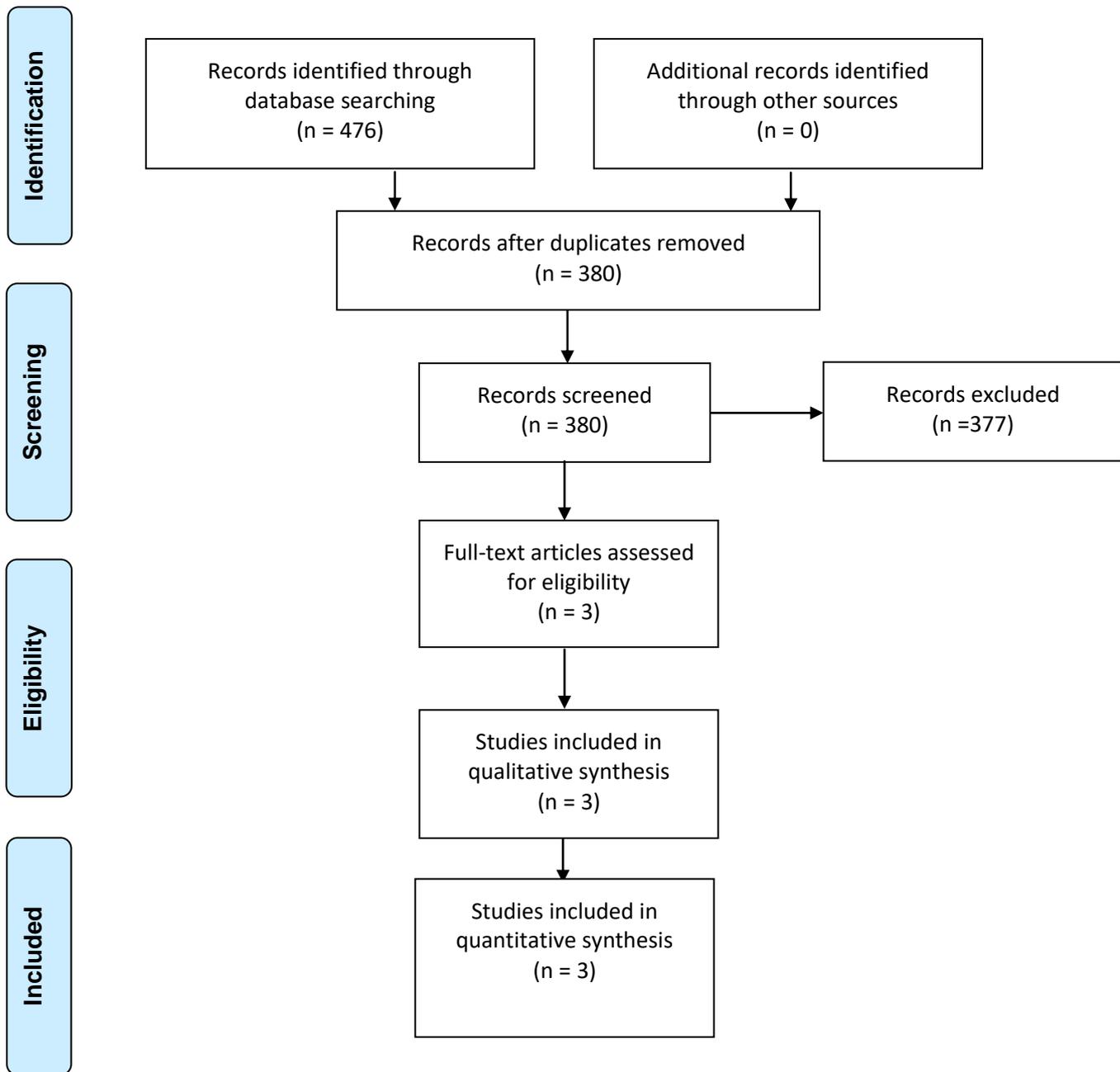


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q16 : Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo di diametro uguale o inferiore a 1 cm pN0, una terapia adiuvante comprendente trastuzumab rispetto alla sola terapia adiuvante è raccomandabile?



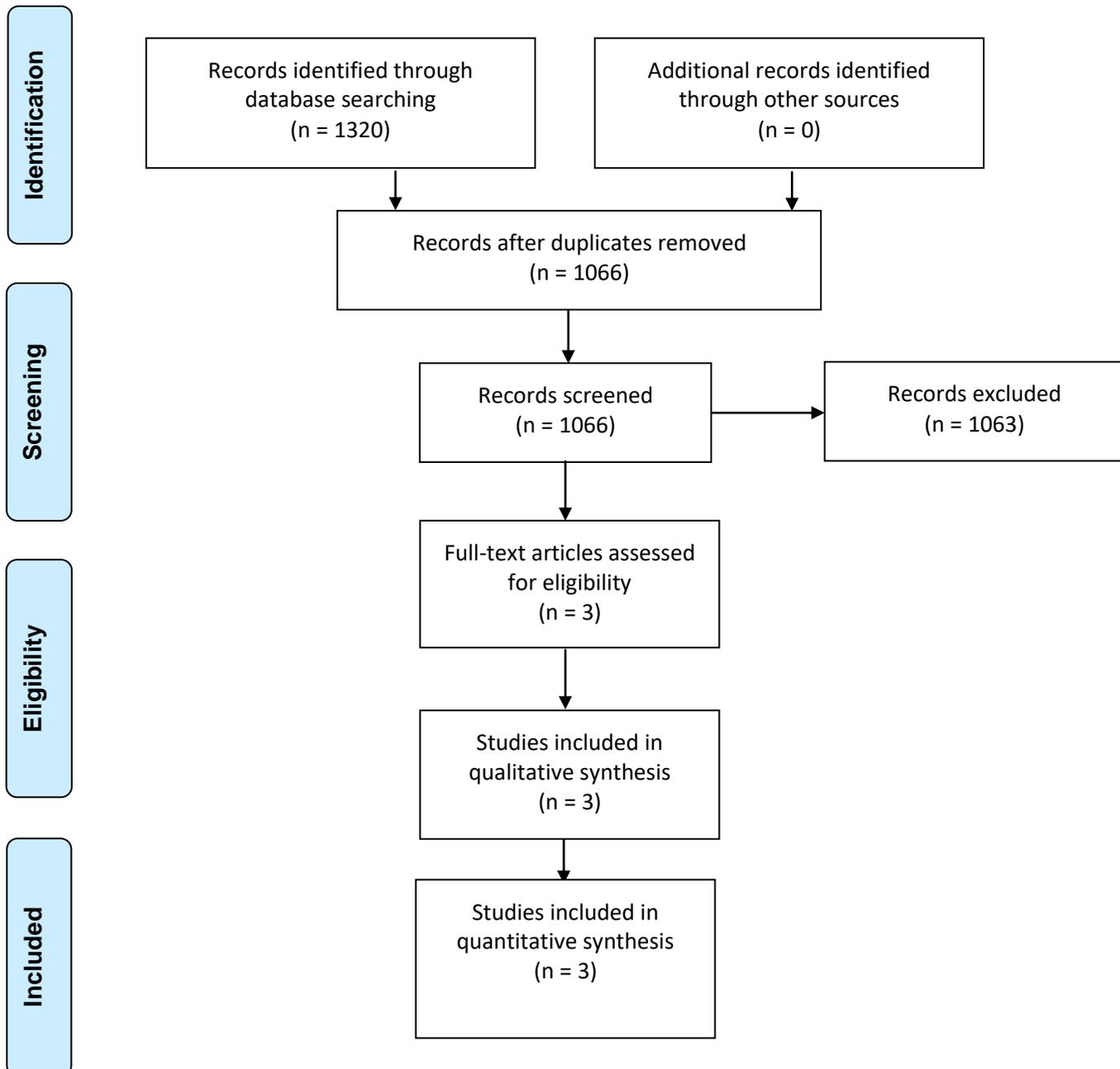


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q17 : Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2 positivo, diametro tumorale <3 cm, con linfonodi ascellari negativi o con al massimo un linfonodo ascellare micrometastatico confermato dopo dissezione ascellare completa, uno schema con paclitaxel 80 mg/mq/settimana con trastuzumab concomitante, proseguito poi fino al completamento di un anno di trattamento è raccomandabile rispetto a regimi simili comprendenti antracicline?

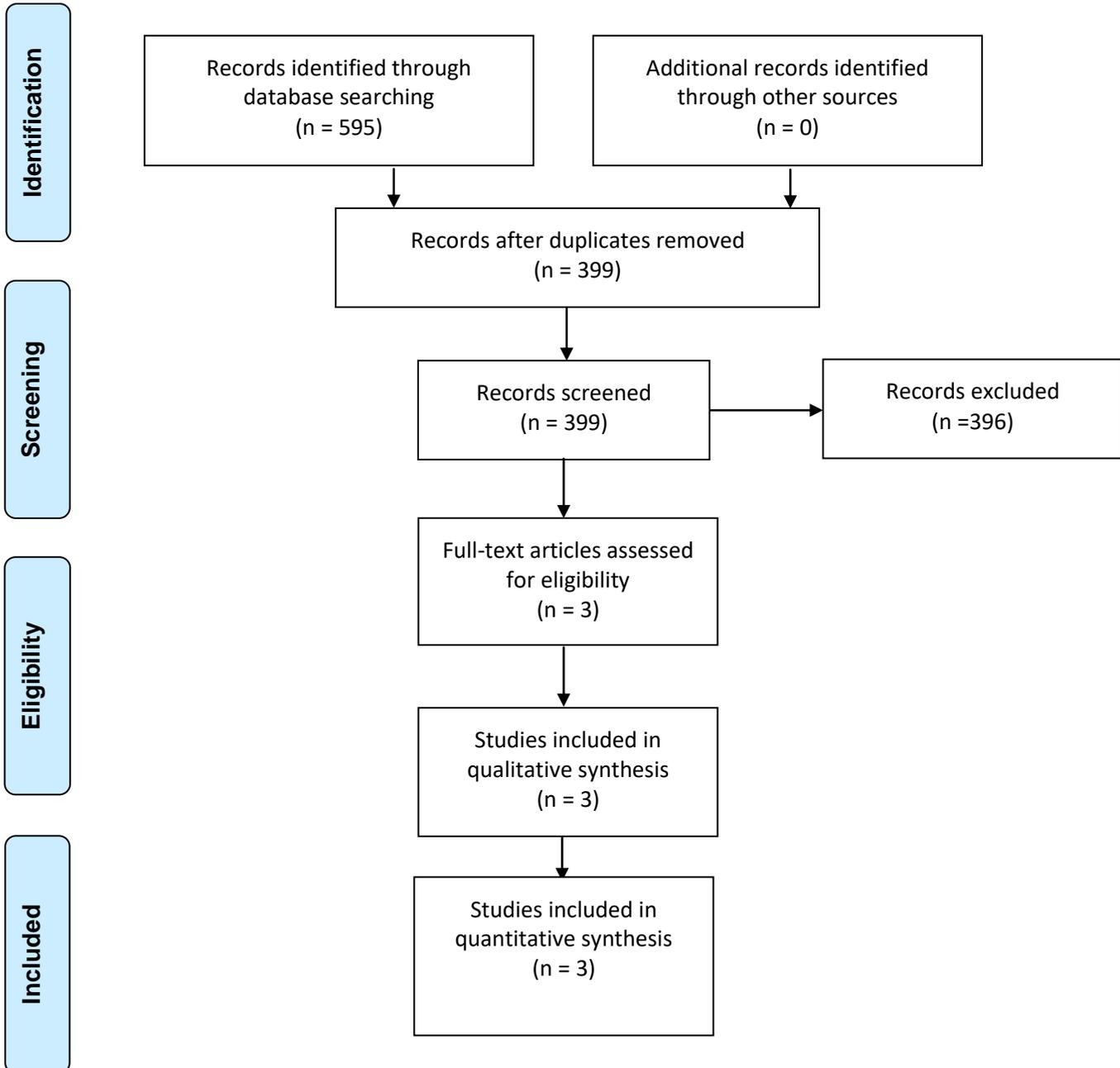




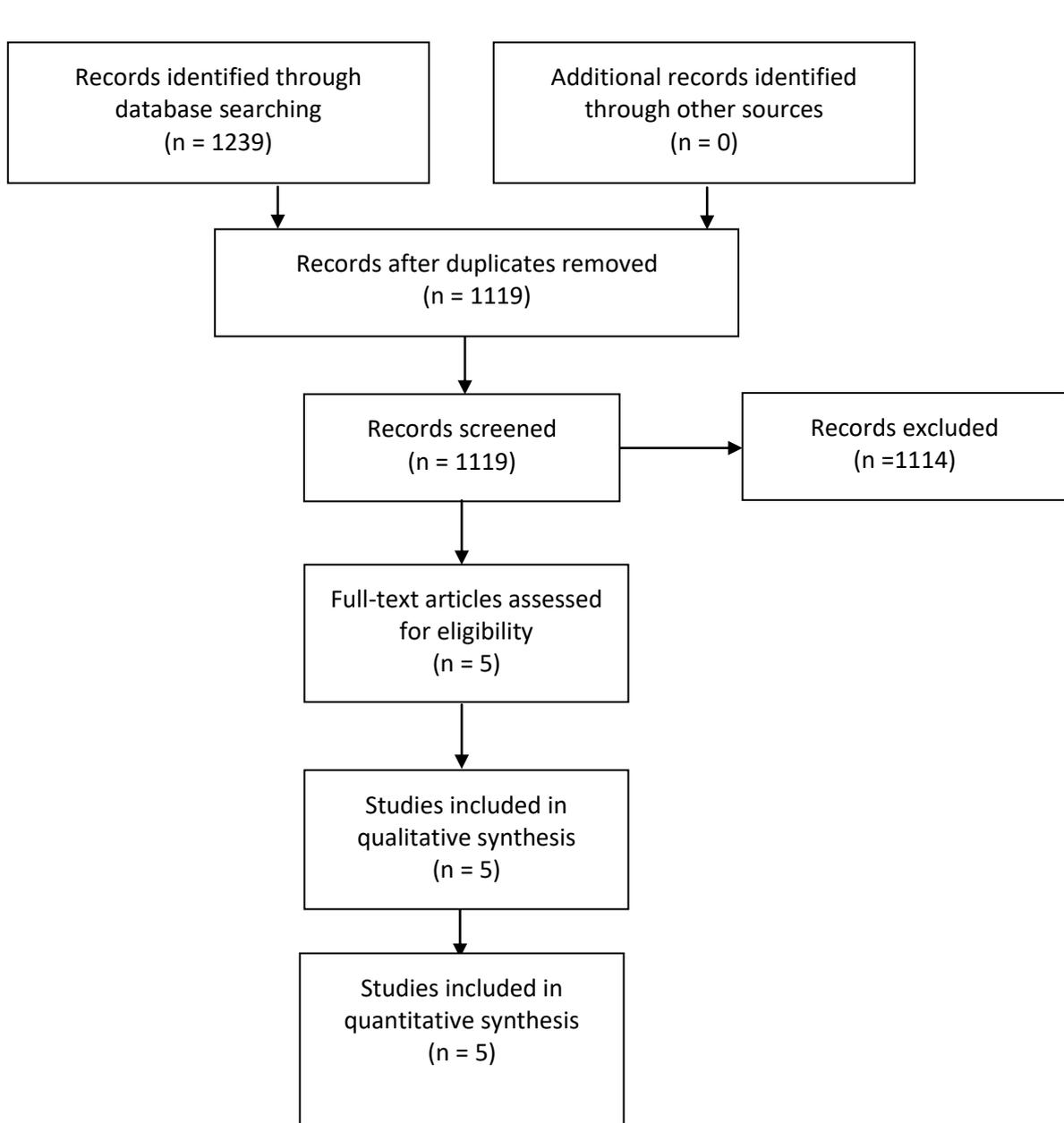
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q18 : In pazienti postmenopausali ed in pazienti premenopausali (alla diagnosi di carcinoma mammario) in menopausa indotta da chemioterapia adiuvante o da LH-RHa, l'avvio della terapia con bifosfonati o denosumab per la prevenzione primaria delle fratture ossee è raccomandato sin dall'inizio della terapia ormonale adiuvante?



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q19 : Dovrebbe una terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1 vs Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2 essere utilizzato per carcinoma mammario operabile HER2 positivo con evidenza di malattia residua invasiva?



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q20 : Nelle donne con carcinoma mammario TRIPLIO NEGATIVO (recettori ormonali negativi ed HER2-negativo) candidate a ricevere chemioterapia primaria/neoadiuvante, è raccomandabile l'aggiunta del platino ad uno schema standard con antracicline e taxani rispetto alla sola chemioterapia a base di antracicline e taxani?



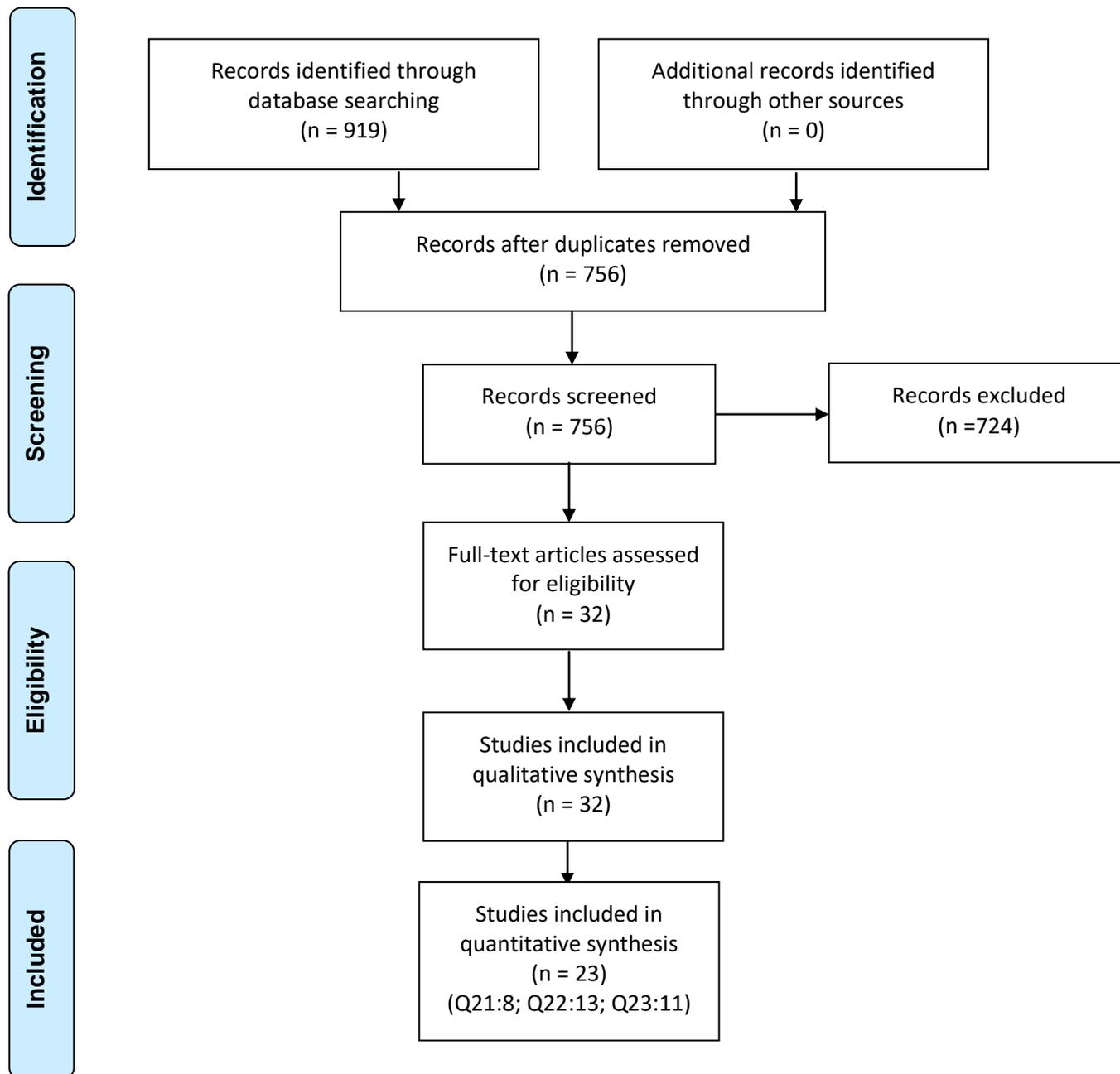
Identification

Screening

Eligibility

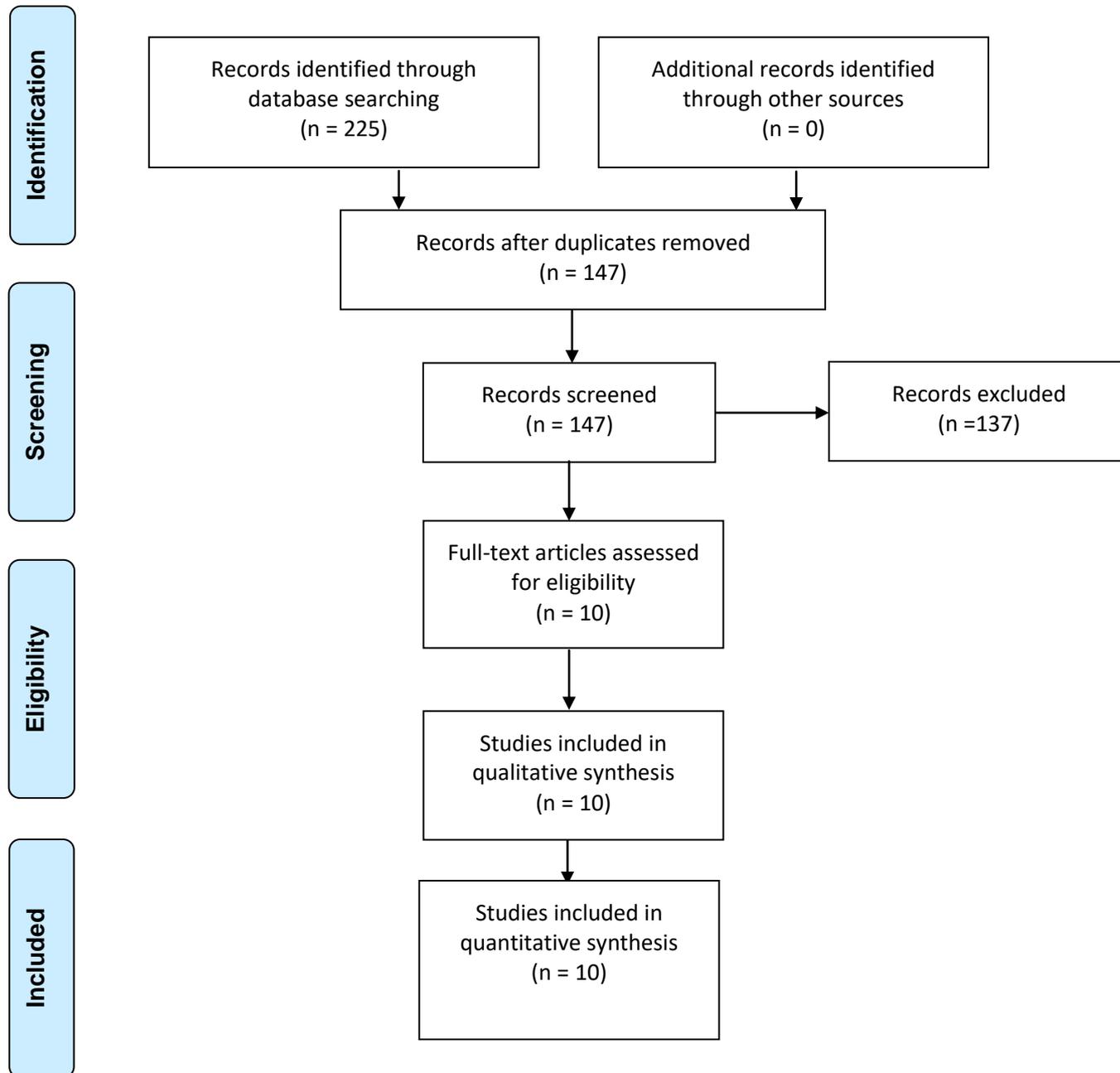
Included

PRISMA 2009 Flow Diagram: Q21-23

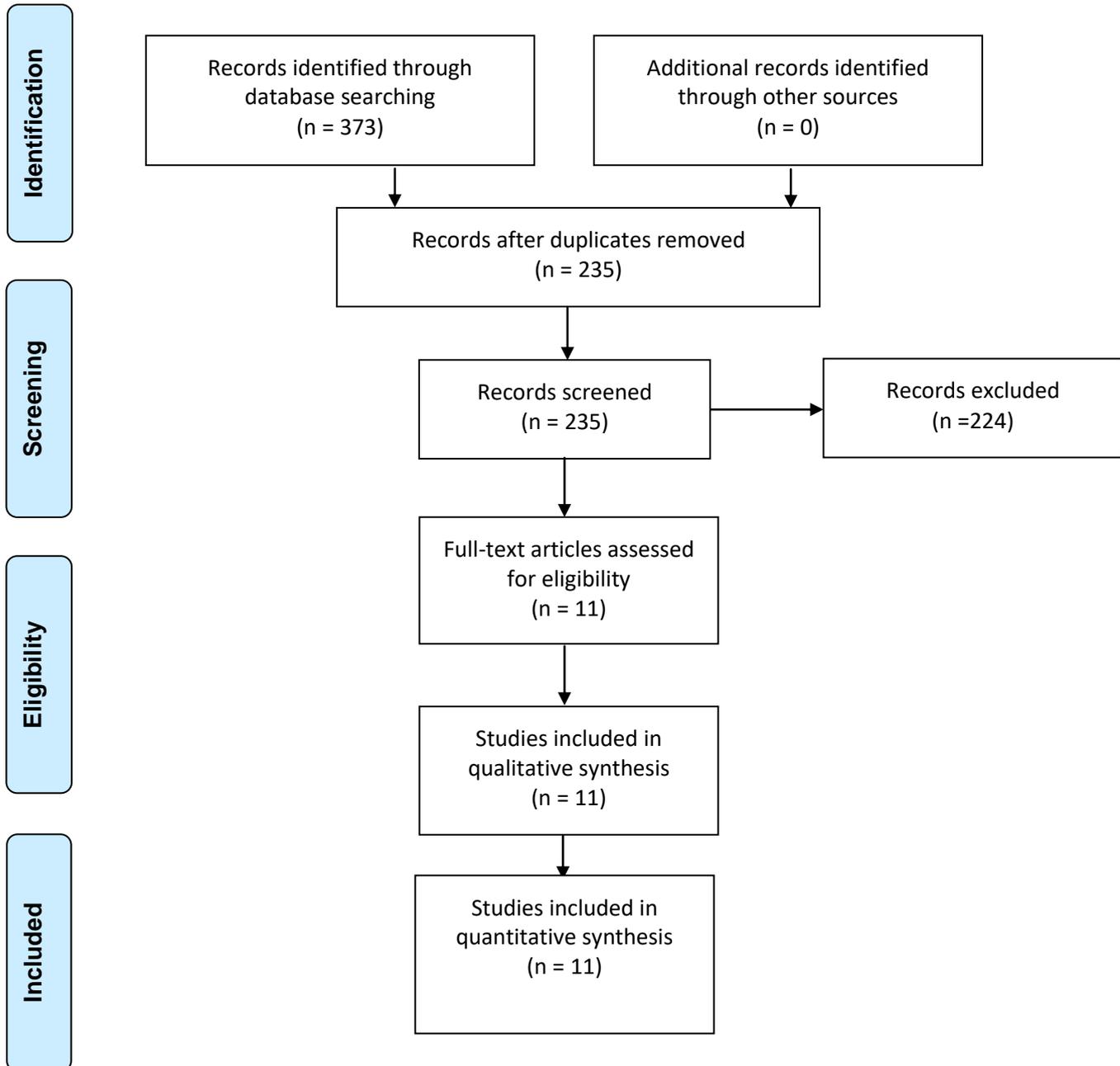




PRISMA 2009 Flow Diagram: Q24 Nei casi di trattamento adiuvante con antiaromatasi, è raccomandabile la valutazione della salute dell'osso, con mineralometria ossea e test endocrinologici?

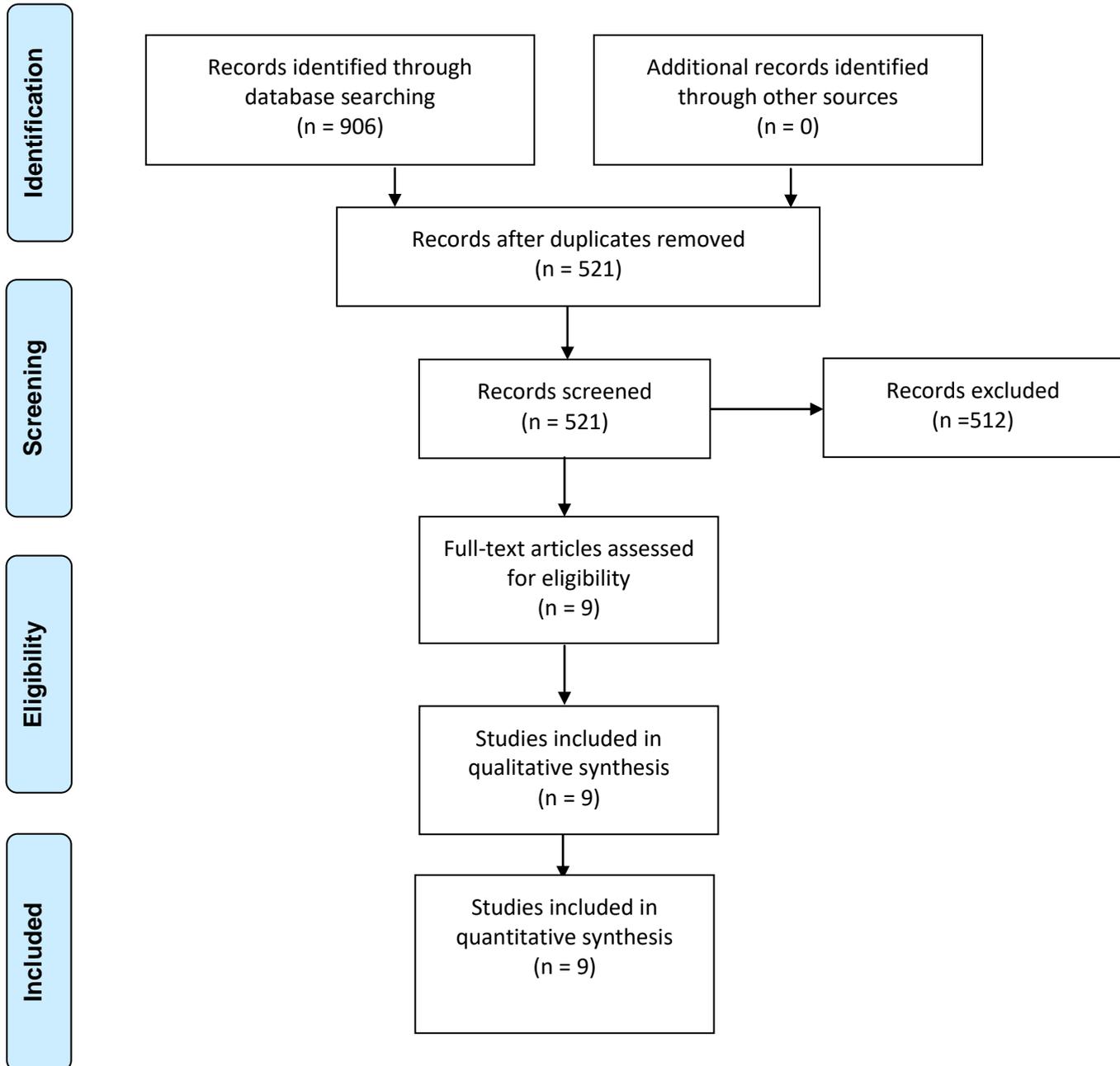


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q25 Nelle pazienti con carcinoma mammario non metastatico in trattamento (neo)adiuvante con trastuzumab, la sorveglianza della funzionalità cardiaca è raccomandabile prima dell'inizio del trattamento, ogni 3 mesi durante la terapia e quindi a 18 e 24 mesi dall'inizio della cura?



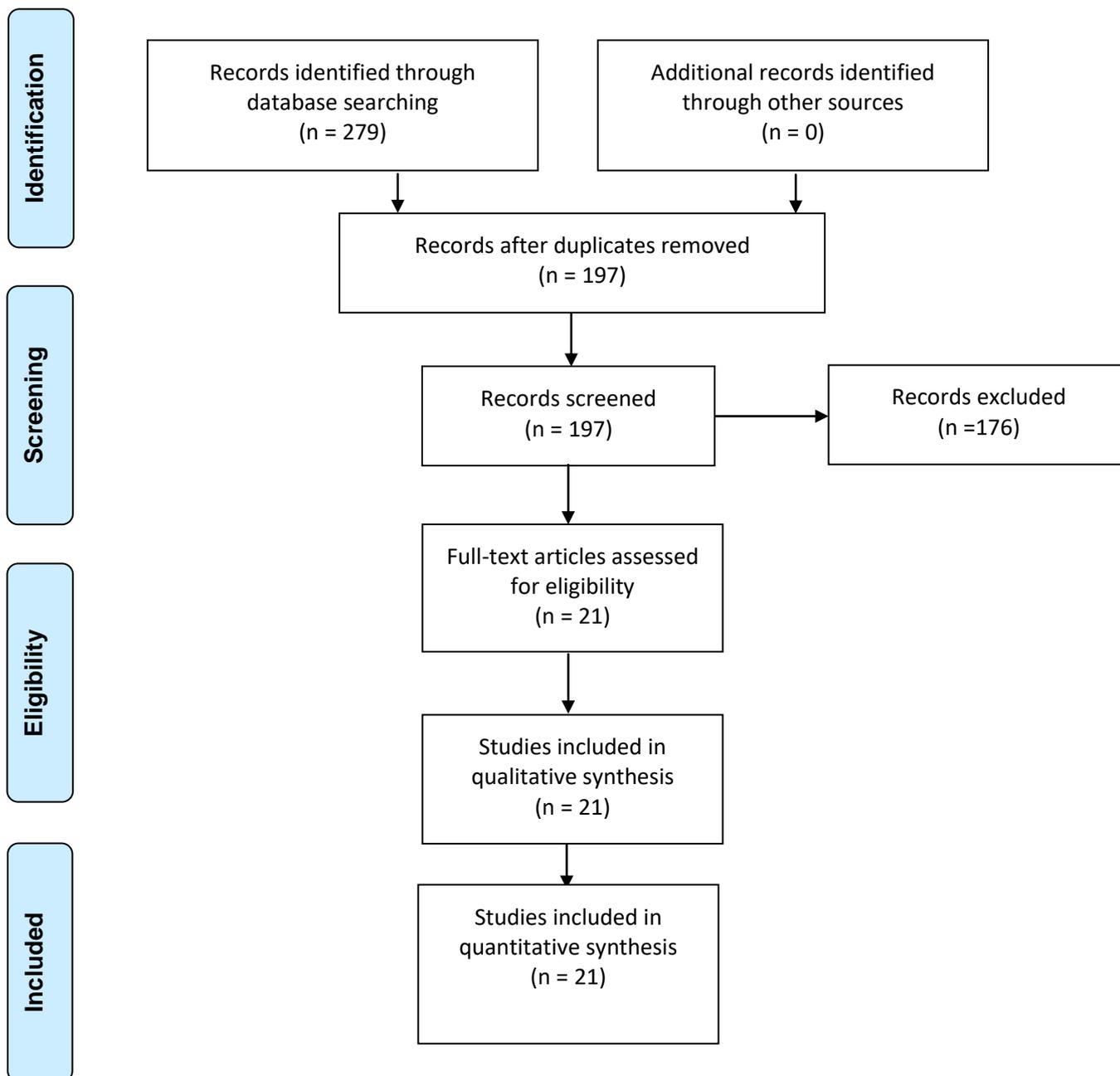


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q26 Per le pazienti con carcinoma mammario che ricevono trattamento con tamoxifene adiuvante la valutazione ginecologica associata a ecografia transvaginale (TV), è raccomandabile a cadenza annuale?



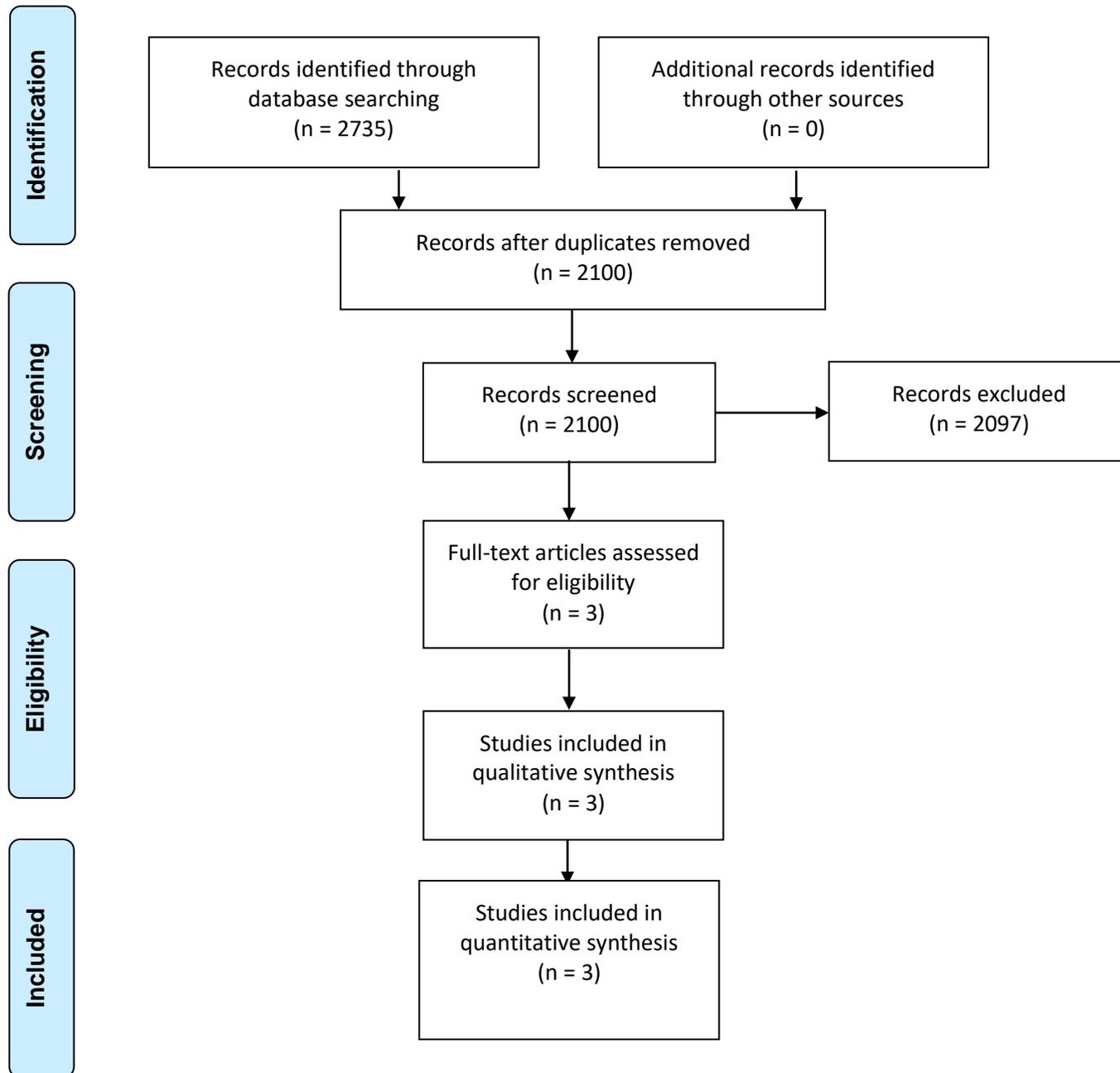


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q27 L'adozione di uno stile di vita che comprenda interventi dietetici (per il controllo del sovrappeso/obesità) e l'esercizio fisico regolare, è raccomandabile per tutte le pazienti operate di tumore al seno, per ridurre il rischio di recidiva tumorale?



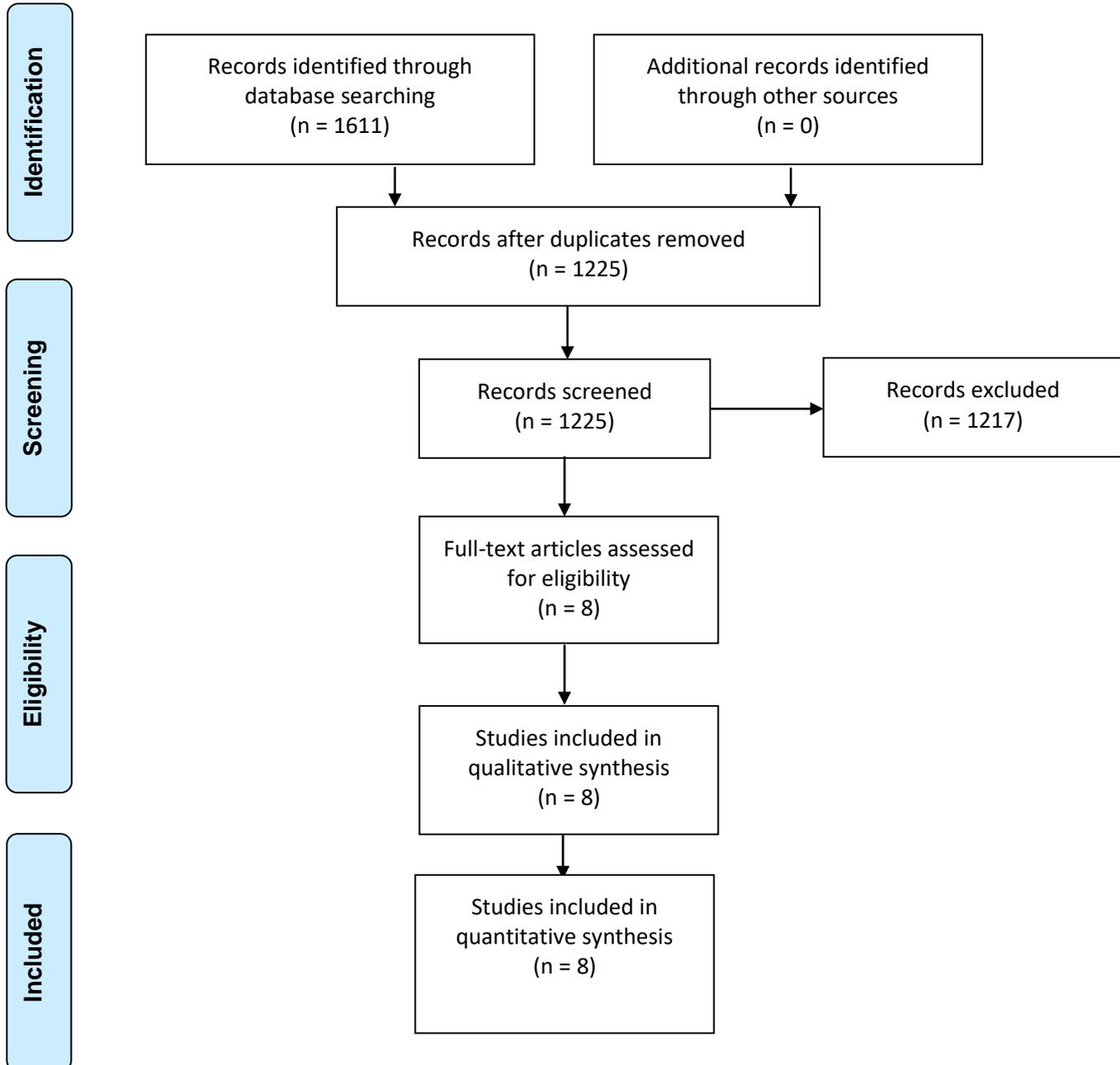


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q28 Nelle donne con carcinoma mammario avanzato HER2 positivo, candidate a ricevere chemioterapia in prima linea, l'associazione di pertuzumab, trastuzumab e chemioterapia è raccomandabile rispetto all'associazione di trastuzumab e chemioterapia?



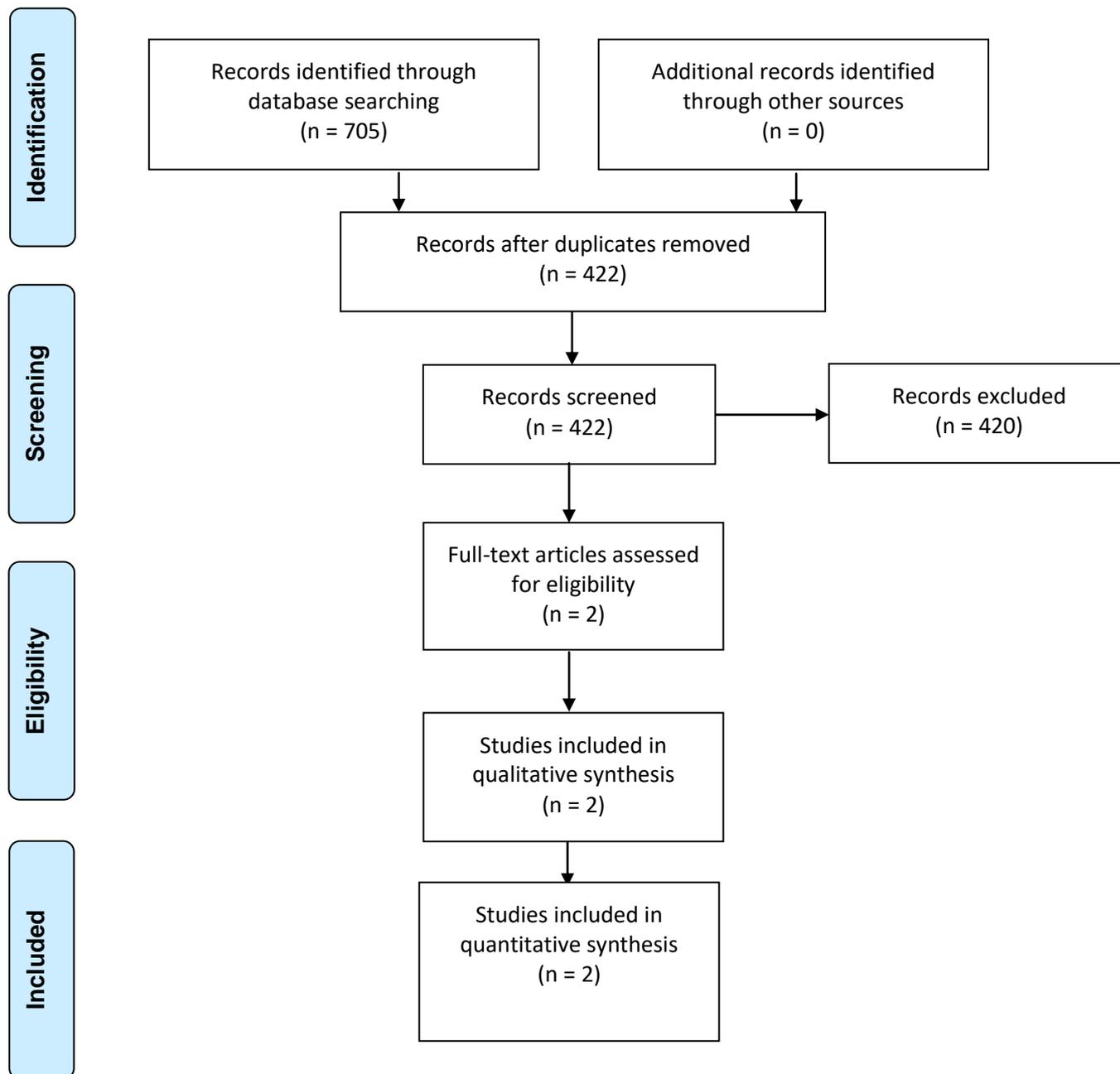


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q29 Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo, in prima linea metastatica e la cui ricaduta è avvenuta durante o entro sei mesi da un trattamento adiuvante con trastuzumab, oppure in seconda o ulteriore linea metastatica dopo fallimento di un trattamento anti HER2, T-DM1 rispetto a capecitabina e lapatinib è raccomandabile in termini di PFS e sopravvivenza e tolleranza?





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q30 Dovrebbe un trattamento con PARP-I vs una chemioterapia standard essere utilizzato per pazienti portatrici di VP gBRCA con carcinoma mammario metastatico TN, che abbiamo ricevuto precedente chemioterapia con A/T e non già resistenti al platino?





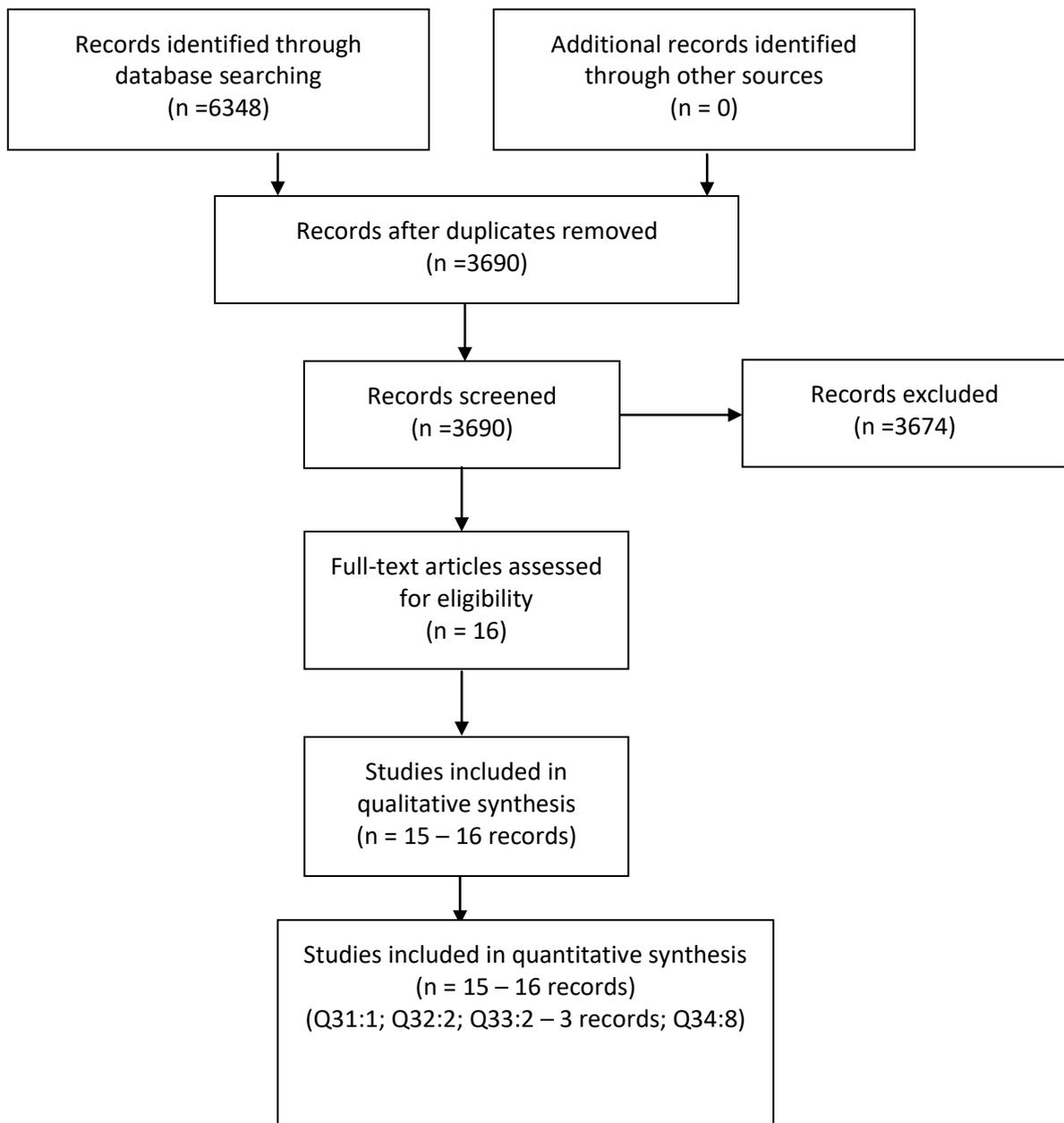
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q31-34

Identification

Screening

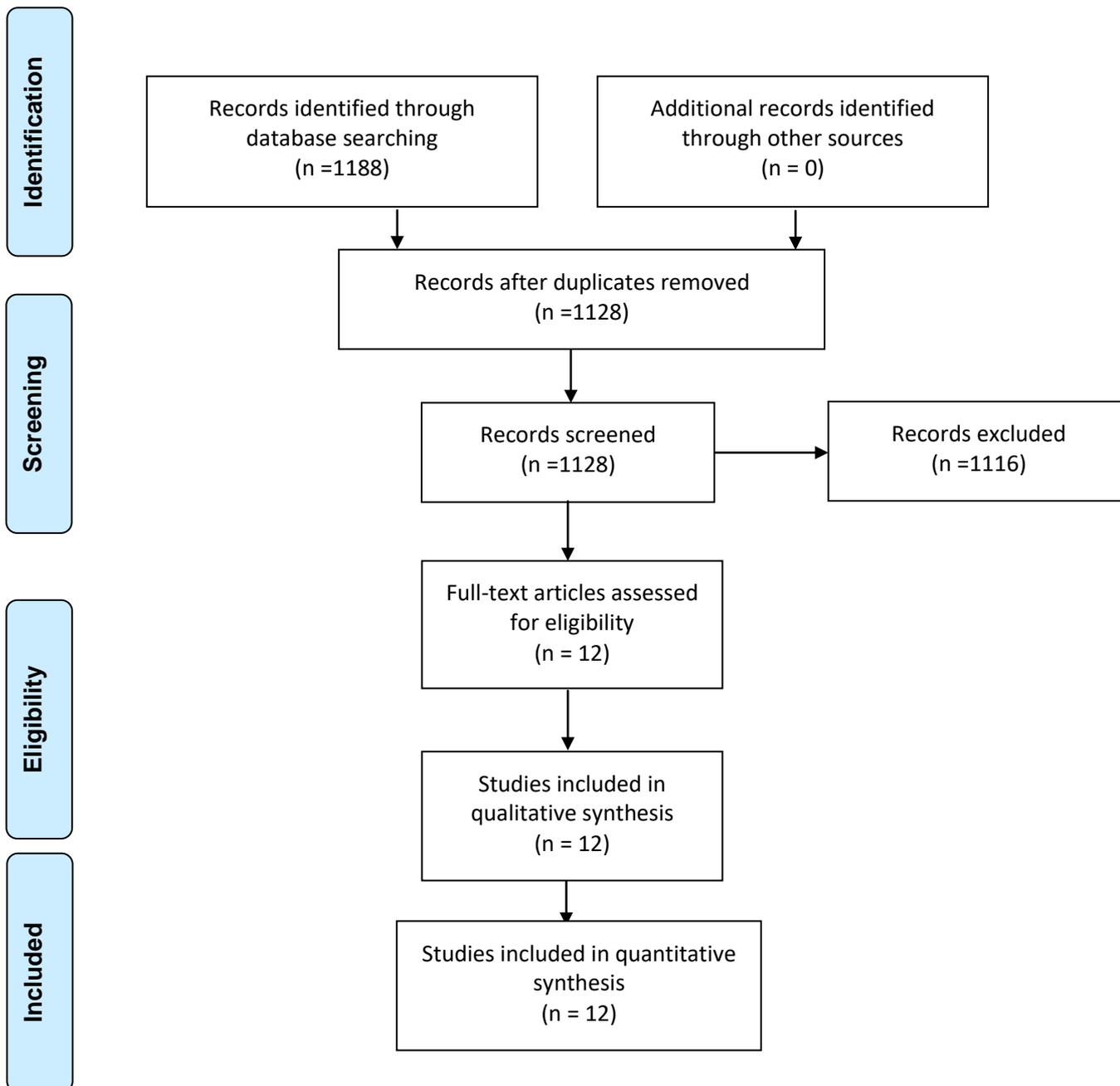
Eligibility

Included





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q 35: Nelle pazienti con carcinoma mammario operato e mutazione BRCA la mastectomia contro laterale profilattica è indicata?





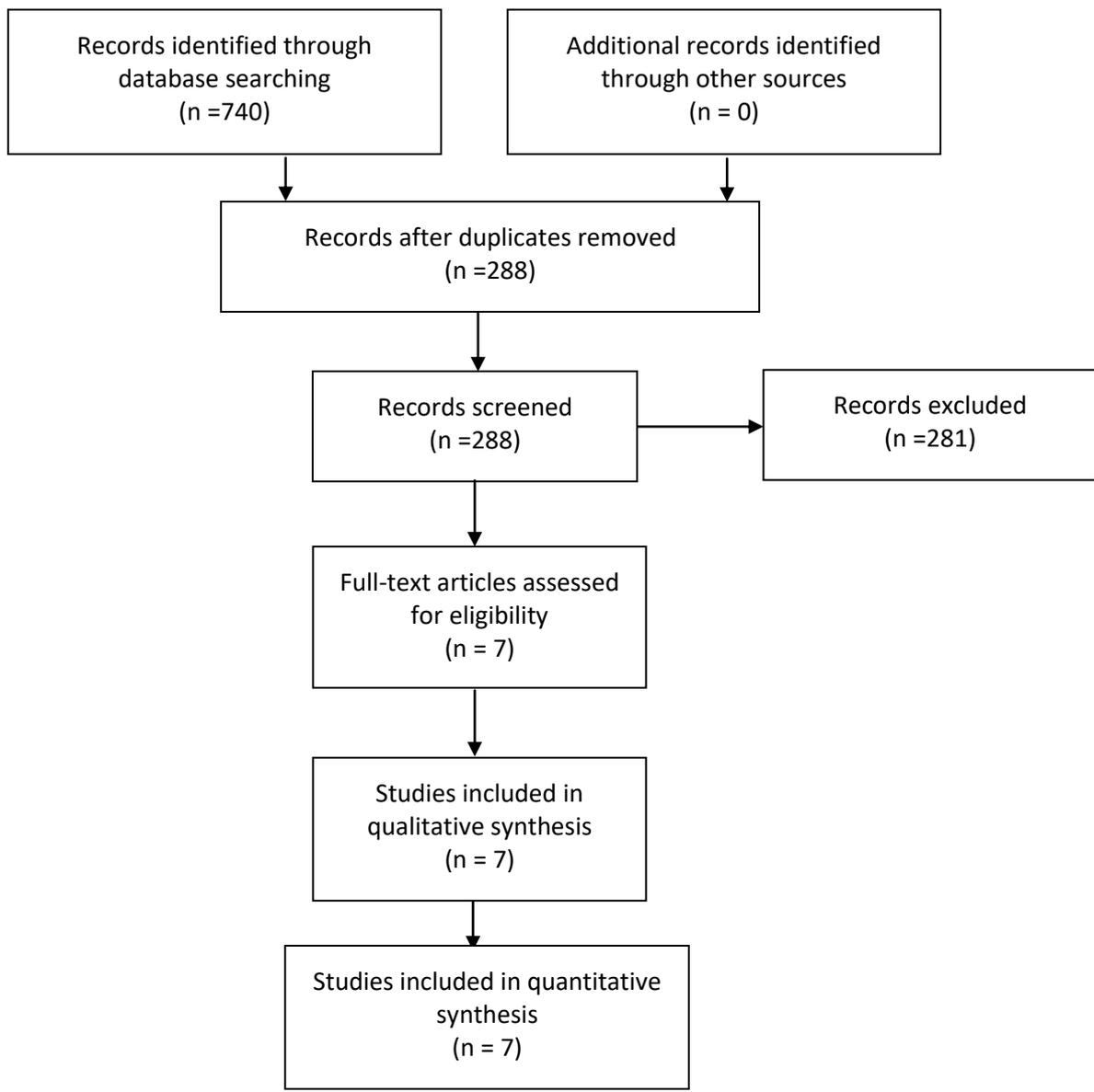
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q 36: Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?

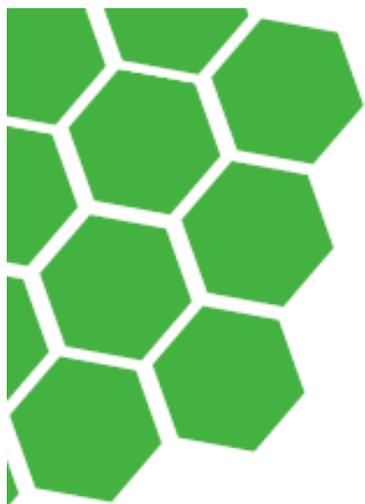
Identification

Screening

Eligibility

Included





Appendice 3: Manuale Metodologico AIOM





Associazione Italiana Oncologia Medica

**LINEE GUIDA AIOM 2021.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE.....	636
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	636
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM	636
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	636
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	636
C. METODOLOGIA	637
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	641
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	641
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	641
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	641
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	641
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	642
4. BIBLIOGRAFIA	644
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	646
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	646
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA	646
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	646
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	647
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	647
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	647
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	648
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	650
Qualità dell'evidenza (GRADE)	651
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni	653
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	654
3. Raccomandazioni cliniche.....	654
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	655
3.2. GRADE-Adolopment	658
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA.....	658
5. CRITICAL APPRAISAL	658
6. Voci bibliografiche.....	661

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili. Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

4. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
5. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
6. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 40 e la maggior parte è composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, www.aiom.it) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del").

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: Nei pazienti con (*menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.*)

I: il trattamento con (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

C: è suscettibile di impiego in alternativa a (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

O: con riferimento agli *outcome* di beneficio e di danno (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica*)”

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).
- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della

votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.

- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un "good practice statement" solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
 - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;
 - la ricerca e la sintesi dell'evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
 - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l'implementazione di tali "good practice statement" avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
 - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy"	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Condizionata sfavore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy"	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a sfavore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per "prendere in considerazione" non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la

maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori.

L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo "non categorico" è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)

- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013*)

Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).

- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi "Come leggere le raccomandazioni").

Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti "ancora aperti". Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione "forte" a fronte di una certezza delle prove "bassa" o "molto bassa" e sono di seguito riportate in Tabella 3.

Tabella . Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

<i>Situazione</i>	<i>Certezza nelle prove</i>		<i>Benefici vs danni</i>	<i>Giudizi su valori e preferenze</i>	<i>Considerazioni sulle risorse</i>	<i>Tipo di raccomandazione</i>
	<i>Benefici</i>	<i>Danni</i>				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai beneficio che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove..
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) in disaccordo”, (2) “incerto”, (3) “d'accordo”.

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà “Nessun conflitto dichiarato”. Vedi “Come leggere le raccomandazioni” all'inizio di ogni singola LG.

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 2. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre, la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 2. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso		√	Espresso nel manuale metodologico

2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati		√	Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze		√	
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione		√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione		√	
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto		√	
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione		√	
14	Procedure di aggiornamento continuo		√	
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue		√	
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione		√	Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili		√	
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica		√	Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG		√	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG		√	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile		√	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

	AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√	√	√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	√	NR	NR	√
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√ ^{&}	NR	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	√ ^{&}	NR	NR	√
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	√	NR	NR	√
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√	NR	NR	√
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√	NR	NR	√
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	NR	NO	√
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√	√	√	√
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	NR	√	√
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√

[&]solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

7. BIBLIOGRAFIA

- 1- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21;4:13.
- 2- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.

- 3- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008 May 24; 336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- 4- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol*. 2013 Feb; 66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.

Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)
- ✓ **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- ✓ **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- ✓ **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

1. *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*
2. *importanti ma non essenziali*
3. *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati,

gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab.1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG..

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)¹. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi (con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (⊖) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (⊖) si intendono "risultati non affidabili". In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

2.3.2. *Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015*

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (⊖), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN (Tab.2)** viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN (Tab.3)** viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

¹ descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

Ogni lettera indica in sintesi la “fiducia” nell’intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l’importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

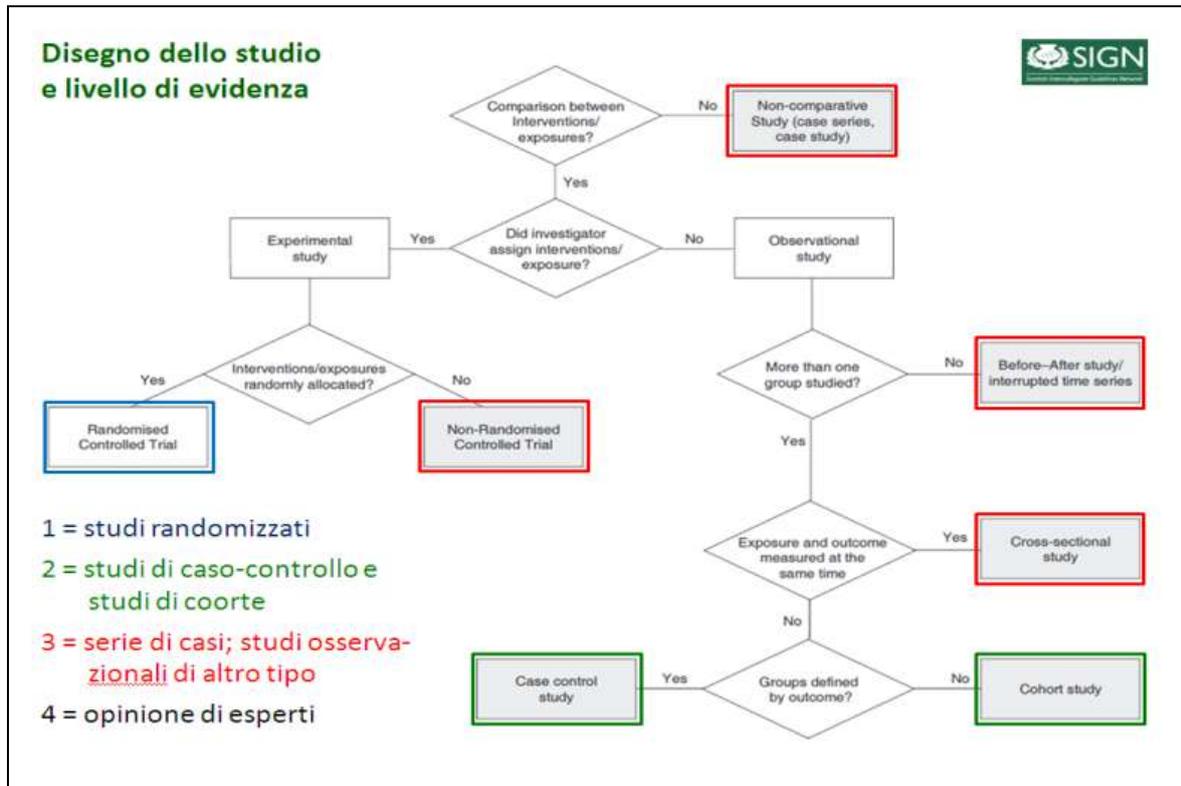


Fig.1

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure
----------	--

	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

2.3.2.1. Considerazioni sulla "estrapolazione delle evidenze"

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- a. studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- b. studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- c. popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, etc.
- d. differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
- e. differenze di etnia
- f. etc

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (**), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A²** a **B³**.

² RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

³ RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

15.1.1 Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- a. **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
1. truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
 2. mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
 3. perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
 4. esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
 5. interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
 6. altri bias outcome specifici: *crossover*.
 7. *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
- b. **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
- i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
 - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
- c. **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
1. popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
 2. confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
 3. **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
 4. Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.

- d. **Consistency** – valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- e. **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
- ← Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "evidence profile o evidence table o ToEs) che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti. A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

In **Tab.4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato in **Tab.5**.

Tab.4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle

Tipo di prove	Studio controllato e randomizzato = alta Studio osservazionale = bassa Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> 1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> 1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)

prove

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

8. se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
9. se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

2.3.3. *Bilancio tra benefici e danni*

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- f. importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- g. rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- h. entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- i. favorevole
- j. incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- k. sfavorevole

2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell' EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. Raccomandazioni cliniche⁴

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (**Tab.6**):

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a Favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a Favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
Condizionata a Sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a Sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui

⁴ A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

	considerazione	benefici)
--	----------------	-----------

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

A- Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.

- ✓ una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l’intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.

B- Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.

5. le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c’è ancora una non trascurabile incertezza.
6. una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d’intestazione della tabella è verde (**Tab.7**).

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull’importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d’intestazione della tabella diverrà arancione (**Tab.8**).

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) ⁵	Condizionata a favore

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Forte a favore

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
<p>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</p> <p><i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni: Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i></p>
Implicazioni per le ricerche future:

⁵ A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione

Certezza delle Prove

La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:

Certezza globale delle prove:**COI:**

3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLOPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio $\geq 70\%$ dello strumento AGREE II e un punteggio $\geq 0\%$ nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab.10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti

I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc.). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
ETERogeneità DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I^2), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensibilità, meta-regressioni)

Tab.11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguatezza percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

PRISMA: Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher, et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>.

NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali

STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org> . Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.

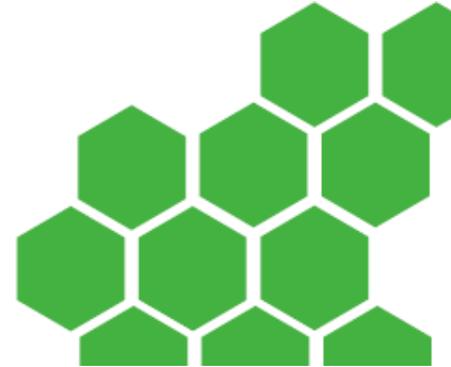


Appendice 4: Commenti revisori esterni





Appendice 5: Conflitti di interesse





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... STEFANIA

Cognome..... GORI

Qualifica..... DIRETTORE UOC ONCOLOGIA MENICA

Ente di appartenenza..... IRCCS SACRO CUORE Nale Edoberto
MEGRAR di Valfolcaro

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
..... NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
..... NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
..... NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:..... NO

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
..... NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
..... NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
..... NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Skfellip Göt Data 03 dicembre 2020



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.. FEDERICA.....
Cognome.. MIGLIETTA.....
Qualifica.. MEDICO IN FORMAZIONE SPECIALISTICA (oncologia medica)
Ente di appartenenza.. ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO - IRCCS Padova
UNIVERSITA' DI PADOVA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede *[Signature]* Data... 22.06.2021....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....LAURA.....

Cognome.....BIGANZOLI.....

Qualifica...DIRIGENTE MEDICO ONCOLOGO.....

Ente di appartenenza...AZIENDA USL TOSCANA CENTRO.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Personal financial interests (honoraria, consulting or advisory role): AstraZeneca, Celgene, Daiichi-Sankyo, Eisai, Genomic Health, Ipsen, Lilly, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
Sponsorizzazioni congressi: Pfizer, Roche, Celgene
.....
.....
.....

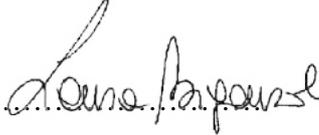
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Research Funding: Celgene, Genomic Health, Novartis

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...  ... Data.....04/01/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Massimo.....

Cognome.....Calabrese.....

Qualifica...Direttore UOC.....

Ente di appartenenza.....IRCCS Policlinico San Martino Genova.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....nessuna.....

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....nessuna.....

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....nessuno.....

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....nessuno.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....nessuno.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....nessuno.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. *Massimo Calabrese* Data.....30/9/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Laura.....

Cognome...Cortesi.....

Qualifica...Dirigente Medico 1° Livello.....

Ente di appartenenza ...AOU Policlinico di Modena.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Astra Zeneca, MSD, Pfizer, Novartis, GSK

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede 

..... Data 1/1/21.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome BENFESTA
Cognome CONTE
Qualifica MEDECO SPECIALIZZANDO IN ONCOLOGIA MEDICA
Ente di appartenenza OSPEDIALE POUCCUMICO SAN MARTINO GENOVA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
NO
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
NO
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

PADRE: speaker's bureaus with Roche, Novartis, Amgen, GlaxoSmithKline. Travel accommodations and expenses from Celgene, Research fellowship from Roche, Novartis, Merck.

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 4/1/2020



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Carmen.....

Cognome.....Criscitiello.....

Qualifica: Dirigente medico di primo livello con incarico di alta specializzazione, Ricercatore universitario

Ente di appartenenza IEO, Università degli Studi di Milano

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

no

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

no

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Consultancy/advisory role/speaker bureau per Pfizer, Roche, Novartis, Lilly

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: no

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

no

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

no

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

no

.....
Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 31.12.20



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Lucia.....

Cognome.....Del Mastro.....

Qualifica.....Prof. II fascia Oncologia – Direttore UOSD Breast Unit

Ente di appartenenza.....Università degli Studi di Genova.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

- attività di consulenza e/o partecipazione ad advisory board e/o attività come relatore e/o

sponsorizzazione per partecipazione a congressi per le seguenti industrie: Roche, Novartis, Eli

Lilly, Pfizer, MSD, Ipsen, Takeda, Celgene, Eisai, Genomic Health, General Electrics,

Amgen, Pierre Fabre, Genomic Health, Daiichi Sankyo, Astrazeneca, Seagen

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NO.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

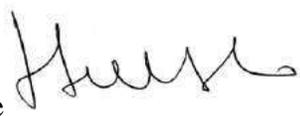
sponsorizzazione per partecipazione a congressi dalle seguenti industrie: Roche, Pfizer, Celgene,

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede 

Data.....04/01/2021..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...MARIA VITTORIA

Cognome.....DIECI.....

Qualifica.....PROFESSORE ASSOCIATO - MEDICO ONCOLOGO...

Ente di appartenenza.....UNIVERSITÀ DI PADOVA – ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
ELI LILLY, PFIZER, NOVARTIS, EXACT SCIENCES, SEAGEN, MSD

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 06/10/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....SECONDO.....

Cognome.....FOLLI.....

Qualifica.....DIRIGENTE II LIVELLO.....

Ente di appartenenza...FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE TUMORI MILANO.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data 29/01/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome **Lucio**

Cognome **Fortunato**

Qualifica **Direttore UOC Centro di Senologia**

Ente di appartenenza **Azienda Ospedaliera San Giovanni – Addolorata, Roma**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Advisory – Roche “Valore della Neoadiuvante in pazienti HER2+”

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: **Nessuno**

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....



Data **12 ottobre 2021**

Azienda Ospedaliera
San Giovanni Addolorato
UOC Centro di Senologia
Il Direttore
Dott. Lucio Fortunato



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Pierfrancesco

Cognome.....Franco

Qualifica.....Professore Associato

Ente di appartenenza.....Universita' del Piemonte Orientale

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede 

Data...23.09.2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Filippo.....

Cognome.....Montemurro.....

Qualifica.....Direttore di Centro di Responsabilità.....

Ente di appartenenza.....Fondazione del Piemonte per l'Oncologia.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...No.....

.....

.....

...

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

...No.....

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Partecipazione ad advisory boards: Novartis, Roche, Eli Lilly, SeaGen, Pfizer, Astra Zeneca, Pierre Fabre, MSD. Speaker o simposi sponsorizzati: Novartis, Roche, Eli Lilly, SeaGen, Pfizer, Astra Zeneca, Pierre Fabre, MSD

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

dell'industria: ...No.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

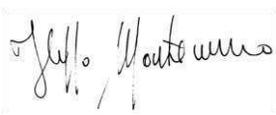
No.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede... .. Data...14/10/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....CATERINA.....

Cognome.....MARCHIO'.....

Qualifica.....ANATOMOPATOLOGO (prof. Associato)

Ente di appartenenza.....Università degli Studi di Torino, FPO-IRCCS Candiolo.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....//.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....//.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....Consulenza occasionale per Roche, Bayer, Astrazeneca, Daiichi Sankyo.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....//.....

Tipo di azione:.....//.....Numero di azioni:.....//.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....//.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....//.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....//.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...  Data...24/02/2021..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Bruno.....

Cognome.....Meduri.....

Qualifica.....Dirigente Medico (Radioterapia Oncologica).....

Ente di appartenenza.....Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....No.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

...No.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Consulenze per MSD

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Sponsorizzazioni per partecipazioni a congressi: Merck, Ipsen, Astra Zeneca

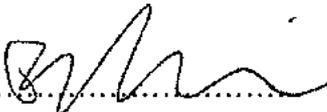
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. 10/3/21 Data. 



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ALBERTO
Cognome..... ZAMBELLI
Qualifica..... ONCOLOGO MEDICO
Ente di appartenenza..... ASST. PAPA GIOVANNI XXIII - BERGAMO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

HO PARTECIPATO AD ADVISORY BOARD PER: ROCHE, PFIZER, LILLY,
NOVARTIS, ASTRA-ZENECA, MERK, GENOMIC HEALTH, GENTILI,
DAIICHI-SANKYO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....
Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

HO RICEVUTO SPONSORIZZAZIONE PER LA PARTECIPAZIONE A CONGRESSI
NAZIONALI E INTERNAZIONALI DA PARTE DI: NOVARTIS, LILLY,
ASTRA-ZENECA

.....
.....
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... *Maelli* Data... *30/12/2020*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ANDREA
Cognome..... SALYETTI
Qualifica..... MEDICO MEDICINA GENERALE
Ente di appartenenza..... AUSL SUDEST TOSCANA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

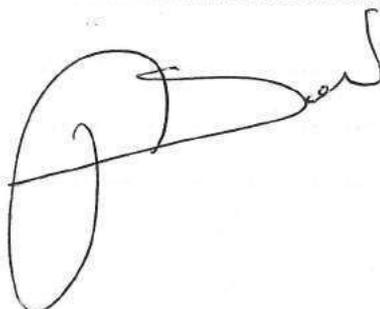
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 31/03/2021.....



Dr. ANDREA SALVETTI
Medico Chirurgo
Ab.: Via Madagascar, 19 - Tel. 0564.452086
Amb.: P.zza Ponchielli, 1 - Tel. 0564.410443
58100 Grosseto



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interesse

Nome.....LAURA.....

Cognome.....PATRUCCO.....

Qualifica.....Paziente oncologica

Ente di appartenenza.....Onconauti, EUPATI.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro; tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. / all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (ad esempio tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....

...

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno rice-
durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, di
tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....NO.....
...
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....NO.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi i
componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico
lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti
farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica d
dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenz

In fede  Data.....20/04/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Catia

Cognome Angiolini

Qualifica Dirigente Medico I livello

Ente di appartenenza Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Firenze

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

no

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

no

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche. Astra Zeneca (partecipazione a board scientifico); Ely Lilly (partecipazione a webinar in qualità di relatore); Novartis (partecipazione a convegni, in qualità di relatore)

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

no

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

no

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

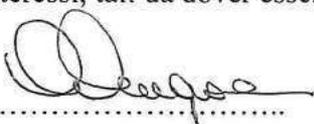
no

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

no

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... 8/01/2024 Data..... 



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Saverio

Cognome.....Cinieri

QualificaDirettore UOC Oncologia medica e Breast Unit PO Perrino Brindisi e Presidente Eletto
AIOM

Ente di appartenenza...ASL Brindisi

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NA

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NA

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

ADVISORY BOARD

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NA

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria NA
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica NA

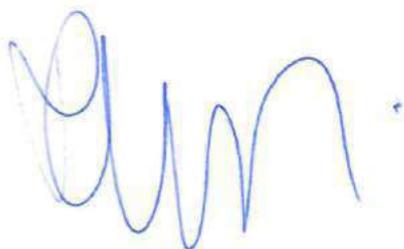
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Presidente Eletto AIOM

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke, positioned to the right of the text 'In fede'.

Data...25.10.2020



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....PIERFRANCO.....

Cognome.....CONTE.....

Qualifica...PROFESSORE - Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche..

Ente di appartenenza.....UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....Daiichi Sankyo/Lilly.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

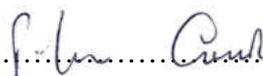
- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
Roche, Novartis, Merck KGaA, BMS al mio Istituto di appartenenza.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Speaker's Bureau: Roche/Genentech, Novartis, AstraZeneca, EliLilly, Tesaro, BMS.....
Expert Testimony per Roche, AstraZeneca.....
Spese di viaggio/soggiorno: Novartis, Celgene, AstraZeneca, Pfizer.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...  Data.....28.10.2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....MASSIMO.....

Cognome.....DESSENA.....

Qualifica...DIRIGENTE MEDICO CHIRURGIA ONCOLOGICA E SENOLOGIA.....

Ente di appartenenza.....OSPEDALE ONCOLOGICO CAGLIARI AOB.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data...02.02.21.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ALESSANDRA

Cognome FABI

Qualifica DIRIGENTE MEDICO I LIVELLO, RESPONSABILE MEDICINA DI PRECISIONE IN
SENOLOGIA

Ente di appartenenza POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI, IRCCS, ROMA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
, ADVISORY BOARD ROCHE, LILLY, NOVARTIS, EISAI, ASTRA ZENECA

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: NO

Tipo di azione: NESSUNA. Numero di azioni NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

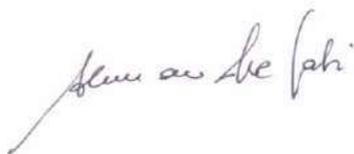
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NON ESISTENTE

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Stefano de Fabi".

06.01.2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Antonio Cognome...Frassoldati.....

Qualifica...Direttore Dipartimento Oncologico/Medico Specialistico

Ente di appartenenza Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Advisory board: Roche, Novartis, Daichi, Seagen

Lecture sponsorizzate: Pfizer, Novartis

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria: NO
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Partecipazione a convegni: Roche, Novartis, Lilly, Pfizer, AstraZeneca, Amgen

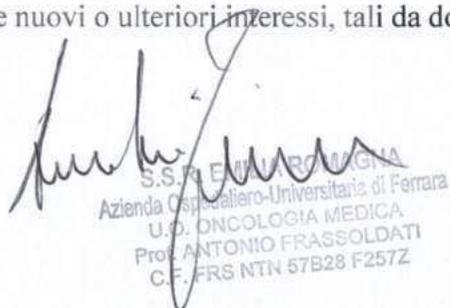
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede


S.S. P. E. MARCONI
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara
U.O. ONCOLOGIA MEDICA
Prof. ANTONIO FRASSOLDATI
C.F. FRS NTN 57B28 F257Z

Data.....7.1.2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Maria Cristina

Cognome...Leonardi.....

Qualifica : dirigente di primo livello, medico radioterapista

Ente di appartenenza.....Istituto Europeo di Oncologia, IEO, IRCCS,

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

No

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:... NO.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No.....

.....

...

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

No.....

.....

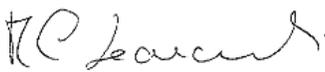
....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data 30/9/21.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ICRO

Cognome MEATTINI

Qualifica PROFESSORE ASSOCIATO

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI FIRENZE

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Advisory Board per Novartis, Eli Lilly, Roche, Istituto Gentili, Pfizer.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data..... 7/3/2021.....


Università degli Studi di Firenze
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi
RADIOTERAPIA ONCOLOGICA
Prof. ICRO MEATTINI



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... STEFANIA
Cognome..... MONTE ROSSI
Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO
Ente di appartenenza..... AOUI VERONA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
..... Dolve
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... 11/10/2024 Data 



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Fabio.....
Cognome...Puglisi.....
Qualifica...Direttore Scuola di Specializzazione in Oncologia Medica – Direttore Dipartimento di Oncologia Medica.....
Ente di appartenenza...Università degli Studi di Udine (UD) - Centro di Riferimento Oncologico (CRO), IRCCS Aviano (PN).....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);
.....
.....
.....
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.
.....
.....
.....
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Amgen, Astrazeneca, Celgene, Daichi-Sankyo, EISAI, Eli Lilly, Ipsen, MSD, Novartis, Pierre-Fabre, Pfizer, Roche, Seagen, Takeda.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

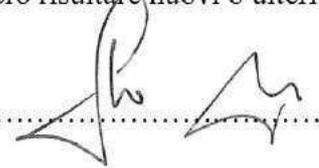
- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
Roche (Studio Properly)
Astrazeneca (Studio Magnetic 1)
EISAI (Studio Reclaim)
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
Amgen, Astrazeneca, Eisai, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, MSD, Novartis, Pfizer,
Roche.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.......... Data...04.10.2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....ANNA.....

Cognome.....SAPINO.....

Qualifica...Anatomo—Patologo, Direttore del Dipartimento di Scienze Mediche, Presidente Siapec,
Direttore Scientifico Fondazione del Piemonte per l’Oncologia

Ente di appartenenza.....Università degli Studi di Torino.....

Impiego dell’industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NA.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all’interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all’interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

...NA.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

...NA.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NA

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NA.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NA.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NA.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..........Data.....25/02/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MARIO
Cognome..... TAFFANELLI
Qualifica..... PROF. ORDINARIO IN CHIRURGIA GENERALE
Ente di appartenenza..... UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....
Data.....

Mario Taffulli 30/5/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... CONNOR
Cognome..... DAVIS
Qualifica..... Aspirante Psicologa
Ente di appartenenza..... HUMBOLDT UNIVERSITY

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
..... NO
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
..... NO
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
..... NO
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
NO
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
NO
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
NO
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 1/5/14.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....GIOVANNI.....

Cognome.....MICALLO.....

Qualifica.....INFERMIERE.....

Ente di appartenenza.....IRCCS FONDAZIONE "G. PASCALE" - NAPOLI.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....
Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

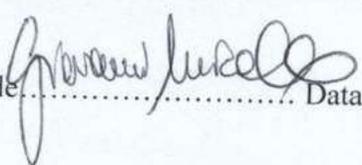
- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data.....23/09/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...07/01/2020..





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

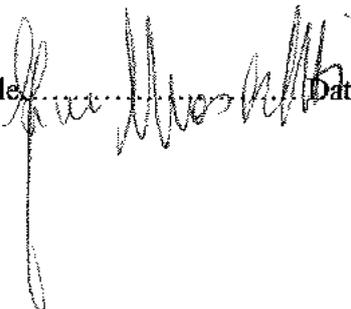
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....
.....
Data...07/01/2020..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Veronica Andrea.....

Cognome.....Fittipaldo.....

Qualifica.....Information Specialist.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

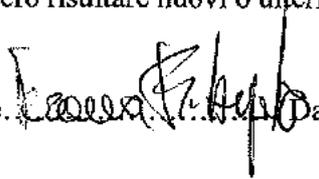
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data...07/01/2020..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ANTONINO GARMELO

Cognome TRALONZO

Qualifica MEDICO SPECIALIZZANDO ONCOLOGIA MEDICA/METODOLOGO

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI PAVIA / ISTITUTO MARIO NEGRI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.. NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.. NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.. NESSUNO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. *Antoine C. Tzif* Data. *6/9/21*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome MARTA
Cognome MONTEFORTE
Qualifica RICERCATRICE / STATISTICA
Ente di appartenenza ISTITUTO MARIO NEGRI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti. del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Luca Lauroforte Data 04/09/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... Giovanni
Cognome..... Peppoloni
Qualifica..... Epidemiologo Clinico
Ente di appartenenza..... Libero Professionista

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche. Training
.....
Astreeas, AstraZeneca, Clovis, Ipsen, Janssen, MSD, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Servier, Teva

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.. 15/01/2020



Io sottoscritto, dott. Giordano Beretta, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Dott. Giordano Beretta
Presidente AIOM