



Linee guida NEOPLASIE DELLA MAMMELLA

Edizione 2019
Aggiornata a ottobre 2019

In collaborazione con



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




Coordinatore	Stefania Gori	AIOM	Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria— Negrar (VR)
Segretario	Maria Vittoria Dieci	AIOM	Oncologia Medica 2- IRCCS Istituto Oncologico Veneto-Padova, DiSCOG Università degli Studi di Padova
Estensori	Laura Biganzoli	AIOM	Oncologia Medica -Azienda USL Toscana Centro - Prato
	Massimo Calabrese	SIRM	Senologia Diagnostica, IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino - Genova
	Laura Cortesi	AIOM	Oncologia, Ematologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio – A.O.U. Policlinico di Modena - Modena
	Carmen Criscitiello	AIOM	Sviluppo di Nuovi Farmaci per Terapie Innovative - Istituto Europeo di Oncologia - Milano
	Lucia Del Mastro	AIOM	Oncologia Medica - IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino - DIMI - Università degli studi di Genova
	Chiara Dellepiane	AIOM	Oncologia Medica - IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino
	Lucio Fortunato	ANISC	Centro di Senologia - Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata
	Pierfrancesco Franco	AIRO	Dipartimento di Oncologia, Università' di Torino
	Alessia Levaggi	AIOM	Clinica di Oncologia Medica - IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino-IST
	Filippo Montemurro	AIOM	Oncologia - Istituto di Candiolo – FPO, IRCCS, Candiolo (TO)
	Caterina Marchiò	SIAPEC	Anatomia Patologica, Istituto di Candiolo – FPO-IRCCS e Dip. di Scienze Mediche, Università di Torino
	Bruno Meduri	AIRO	Radioterapia – Azienda ospedaliera-Universitaria di Modena
	Alberto Zambelli	AIOM	Oncologia – Ospedale Papa Giovanni XXIII – Bergamo

Revisori	Catia Angiolini	AIOM	Oncologia della Mammella - Breast Unit - Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Firenze
	Saverio Cinieri	AIOM	U.O.C. Oncologia – ASL Brindisi
	Antonio Frassoldati	AIOM	U. O. Oncologia Clinica - A.O.U. - Ferrara
	Fabio Puglisi	AIOM	Dipartimento di Oncologia Medica - Centro di Riferimento Oncologico (CRO) – IRCCS - Aviano (PN) e Università degli Studi di Udine
	Icro Meattini	AIRO	Radioterapia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi – Firenze
	Maria Cristina Leonardi	AIRO	Radioterapia-IEO IRCCS Istituto Europeo Oncologia Milano
	Corrado Tinterri	ANISC	Senologia– Istituto Clinico Humanitas - Rozzano (MI)
	Anna Sapino	SIAPEC	Anatomia Patologica, Istituto di Candiolo – FPO-IRCCS e Dip. di Scienze Mediche, Università di Torino
	Massimo Dessena	SICO	U.O.C. Chirurgia Oncologica e Senologica - Ospedale Oncologico Regionale A. Businco - Azienda Ospedaliera “G.Brotzu” di Cagliari – Cagliari
Revisori infermieri	Stefania Montemezzi	SIRM	Breast Unit – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata – Verona
	Giovanni Micallo		IRCCS Fondazione "Giovanni Pascale" - Napoli
Revisori pazienti	Rossella Corsini		

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla certezza delle prove a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la certezza delle prove sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione dell'approccio GRADE.

Certezza delle prove SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) Certezza dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la certezza delle prove a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

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.

La *Certezza Globale delle Prove SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle prove e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la "**fiducia**" nell'intero corpo delle prove valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Certezza Globale delle Prove SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle prove 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 prove include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Prove estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle prove include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Prove estrapolate da studi valutati 2++
D	Prove di livello 3 o 4
	Prove estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle prove secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare l'approccio GRADE che basa la certezza delle prove su 5 principali dimensioni: RISCHIO DI BIAS, INCONSISTENZA, INDIRECTNESS, IMPRECISSIONE e PUBLICATION BIAS e che suddivide la valutazione della certezza delle prove in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA. Per raccomandazioni prodotte o aggiornate dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
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)	Positiva forte

(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
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione di prima intenzione (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx può essere preso in considerazione come opzione 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)
Negativa Debole	“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)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx non deve essere preso in considerazione come opzione 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/strumento. 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:						
<p><i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i></p> <p><i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i></p>						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
Implicazioni per le ricerche future:						
Certezza delle Prove						
La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:						
Certezza globale delle prove:						

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

CONFLITTO DI INTERESSE

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).

Certezza 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	Positiva forte
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. Xxxxx, Dr. Yyyyy e Dr. Zzzzz		

Indice

Diagrammi di flusso	10
1 Dati epidemiologici	24
1.1 Incidenza	24
1.2 Mortalità.....	24
1.3 Sopravvivenza.....	24
1.4 Prevalenza	25
2 Fattori di rischio e prevenzione	25
2.1 Fattori di rischio	25
2.2 Screening.....	26
2.3 Chemioprevenzione	29
3 Inquadramento diagnostico	30
3.1 Classificazione istologica.....	30
3.2 Determinazione di HER2 nel carcinoma della mammella: raccomandazioni ASCO/CAP (<i>consultare Allegato n.3</i>)	33
3.3 Classificazione molecolare.....	33
3.4 Classificazione secondo il sistema TNM	36
3.5 Fattori prognostici e predittivi	40
3.6 Esami richiesti per la stadiazione.....	42
3.7 Raccomandazioni per l'uso della RM mammaria.....	43
4 Trattamento del carcinoma in situ e microinvasivo (Diagramma 1)	44
4.1 Carcinoma duttale in situ (DCIS).....	44
4.1.1 <i>Terapia locale</i>	44
4.1.2 <i>Terapia sistemica</i>	49
4.1.3 <i>Neoplasia Lobulare in situ</i>	51
4.1.4 <i>Carcinoma microinvasivo (T1 mic)</i>	53
5 Trattamento del carcinoma infiltrante operabile	55
5.1 Trattamenti loco-regionali (Diagramma n. 2)	55
5.1.1 <i>Chirurgia mammaria</i>	55
5.1.2 <i>Chirurgia ascellare omolaterale</i>	58
5.1.3 <i>Radioterapia</i>	65
5.2 Trattamenti sistemici adiuvanti	73
5.2.1 <i>Strategia terapeutica sistemica adiuvante</i>	73
5.2.2 <i>Ormonoterapia adiuvante</i>	75
5.2.3 <i>Chemioterapia adiuvante</i>	85
5.2.4 <i>Terapia adiuvante con agenti anti-HER2</i>	90
5.2.5 <i>Ruolo dei Bifosfonati e di Denosumab</i>	98
6 Terapia sistemica neoadiuvante nel carcinoma mammario operabile e nel carcinoma mammario localmente avanzato non operabile	102
7 Gestione del follow up	108
8 Trattamento della recidiva loco-regionale	120

9	Trattamento della malattia metastatica (Stadio IV)	122
9.1	Strategia terapeutica in accordo al sottogruppo	123
9.1.1	<i>Tumori con recettori ormonali positivi HER2 negativo (Diagramma n12)</i>	123
9.1.2	<i>Tumori HER2 positivi (Diagramma n. 11)</i>	123
9.1.3	<i>Tumori triple-negative (Diagramma n. 12)</i>	123
9.2	Tipi di terapia sistemica: ormonoterapia (Diagramma n. 13, Diagramma n. 14).....	123
9.3	Tipi di terapia sistemica: chemioterapia	133
9.4	Tipi di terapia sistemica: terapie biologiche	135
9.4.1	<i>Anticorpi monoclonali</i>	136
9.4.2	<i>Lapatinib</i>	141
9.4.3	<i>Farmaci biologici nel trattamento della malattia metastatica HER2-negativa</i>	142
9.5	Terapia farmacologica delle metastasi ossee	144
9.6	Chirurgia	145
9.7	Radioterapia	146
9.8	Terapia Radiometabolica	147
10	Carcinoma mammario nella donna anziana	147
10.1	Cause di morte competitive rispetto al carcinoma mammario	147
10.2	Valutazione geriatrica multidimensionale.....	147
10.3	Trattamenti loco-regionali.....	148
10.4	Terapia sistemica adiuvante	151
10.5	Terapia sistemica della malattia metastatica	155
11	Situazioni cliniche particolari	158
11.1	Carcinoma mammario bilaterale	158
11.2	Carcinoma mammario maschile.....	158
11.3	Carcinoma mammario in gravidanza	159
12	Counseling genetico	162
13	Cure palliative	170
14	Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE	171
15	Bibliografia	183

Allegato 1:

Tabelle GRADE evidence profile e EtD	233
--	-----

Allegato 2:

Lesioni proliferative intraduttali e neoplasia lobulare	286
---	-----

Allegato 3:

Determinazione di HER2 nel carcinoma della mammella. Raccomandazioni ASCO/CAP.....	288
--	-----

Allegato 4:

“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)	298
---	-----

Allegato 5:

Classificazione AJJC 2017- Ottava edizione.....	299
---	-----

Allegato 6:

Strategia di Ricerca Bibliografica Quesiti Clinici	306
--	-----

Diagrammi di flusso

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.

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

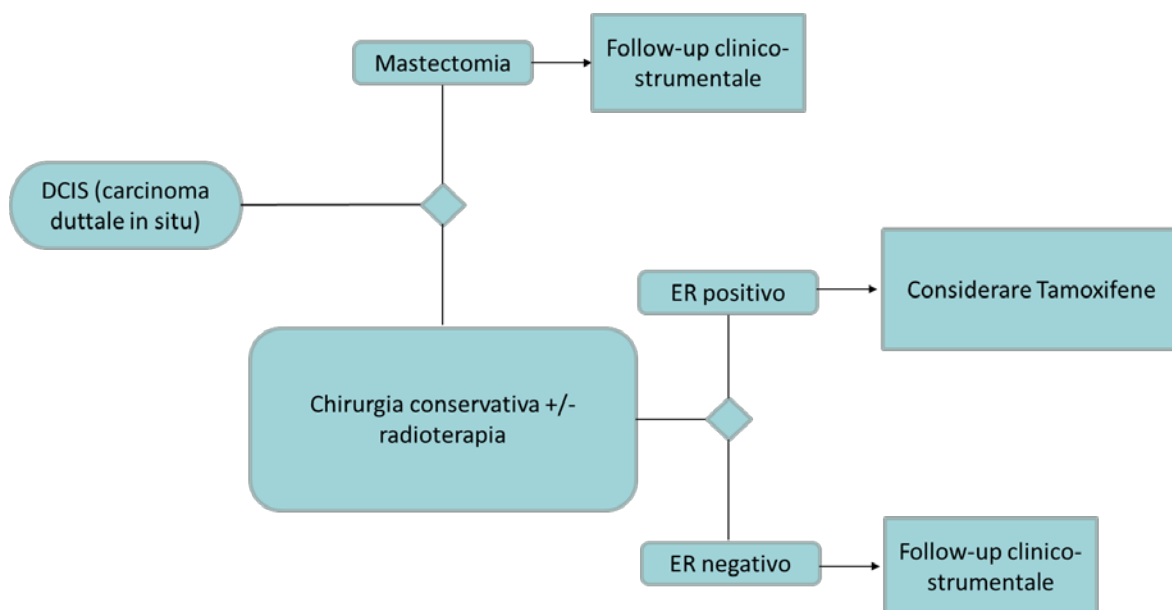
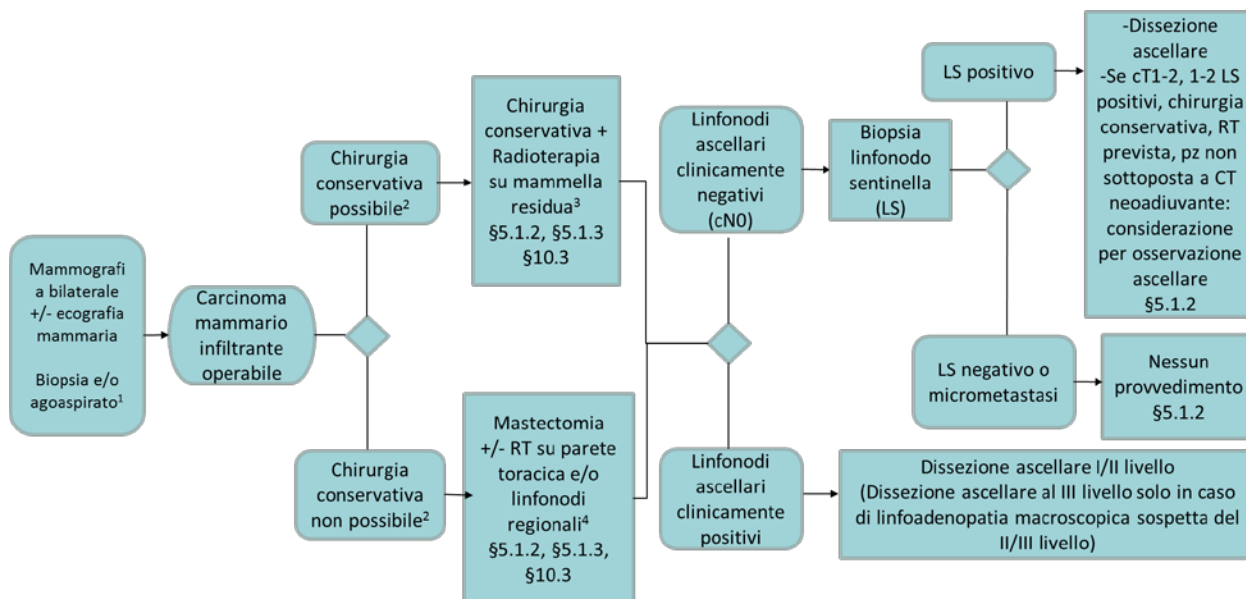


Diagramma 2 – CARCINOMA MAMMARIO INFILTRANTE OPERABILE: Trattamenti loco-regionali



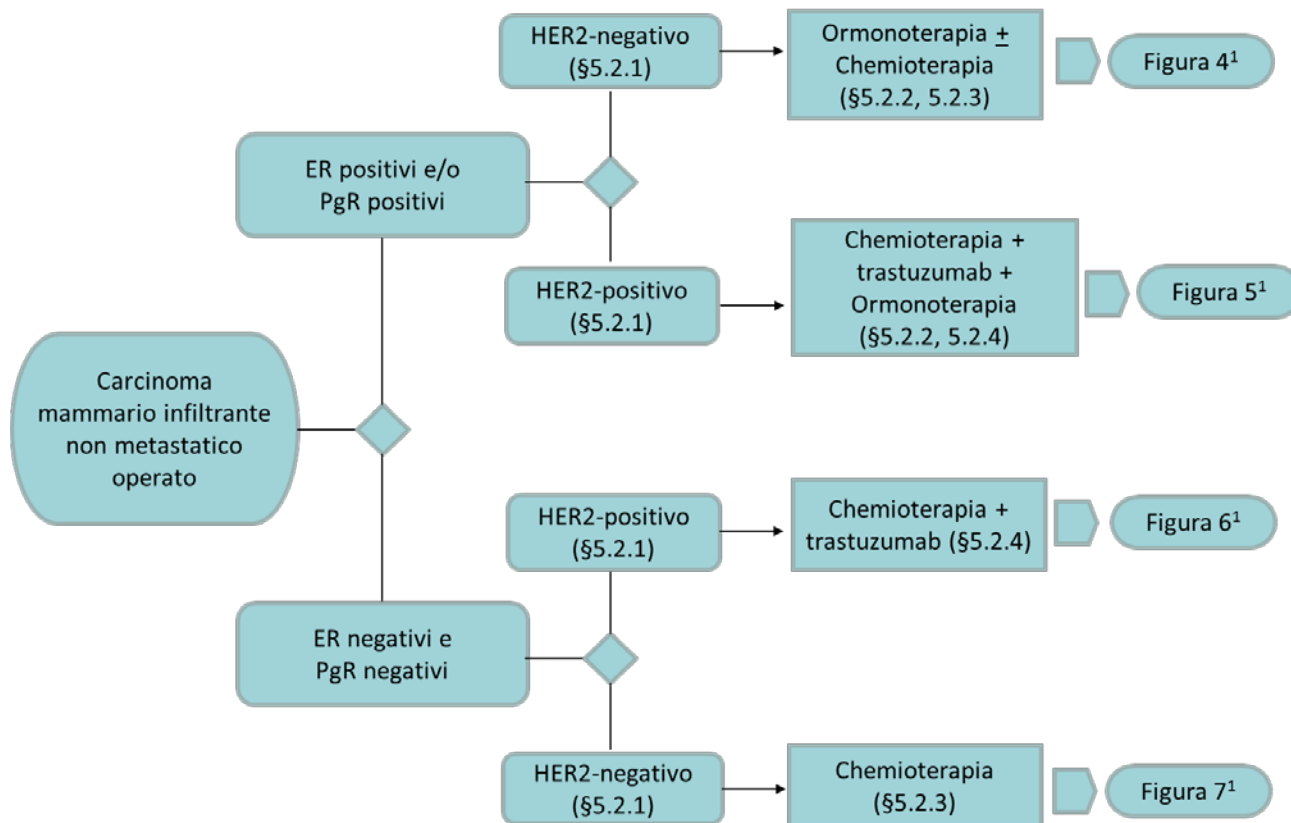
Nota 1 - La biopsia è preferibile all'agoaspirato in quanto consente una definizione istologica e la caratterizzazione molecolare.

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

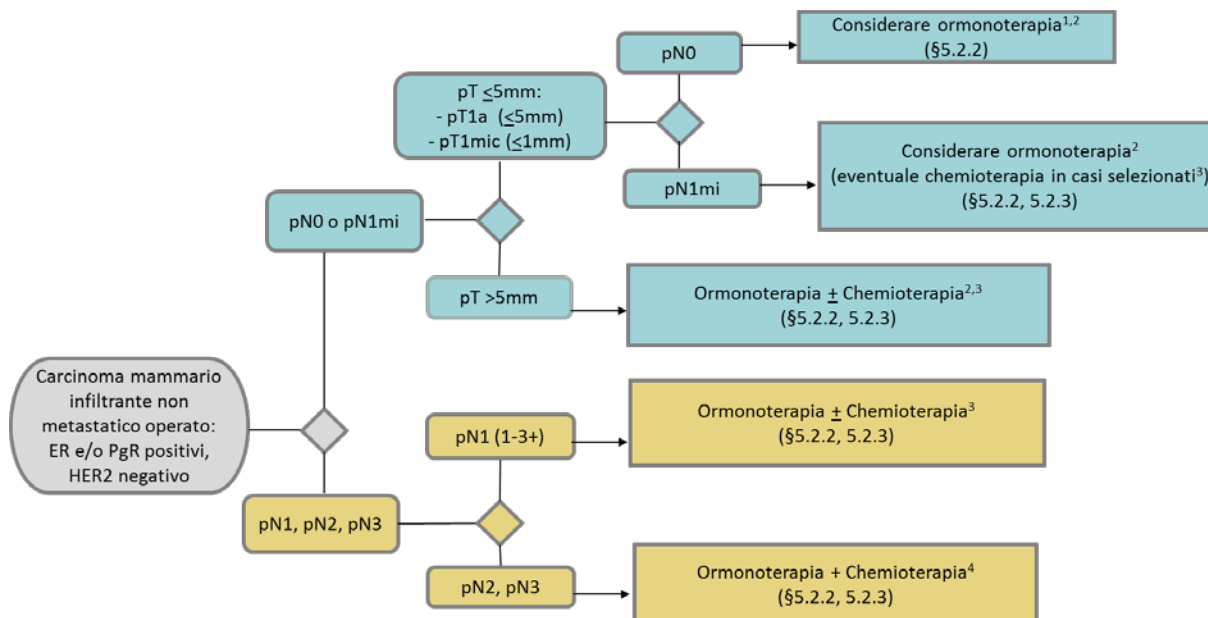
Nota 3 - Radioterapia standard 50 Gy/25 frazioni o ipofrazionata 40-42.5 Gy/15-16 frazioni o altro frazionamento iso-equivalente; +/- boost 10-16 Gy; +/- RT sui linfonodi regionali (vedi paragrafo 5.1.2, 5.1.3)

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).

**Diagramma 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

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


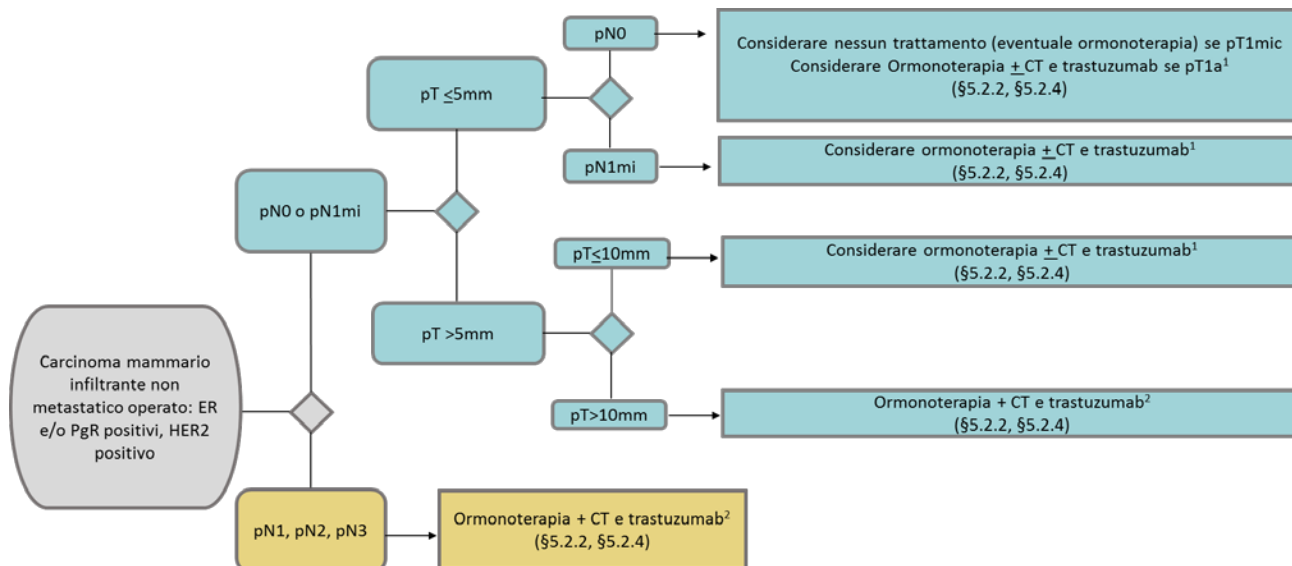
Nota 1 – si può decidere di non somministrare alcun trattamento adiuvante nei tumori pT1mi e pT1a se pN0, in base a fattori quali: parametri biologici (G1/G2, bassi livelli di Ki-67, alti livelli di ER), istologia, età avanzata, presenza di comorbidità (vedi paragrafo 5.2.1)

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. Va considerata la chemioterapia in aggiunta all'ormonoterapia anche nell'istologia lobulare, quando associata ad elevato rischio di ripresa sulla base del T (pT3/pT4) e dell'N (pN2/pN3).

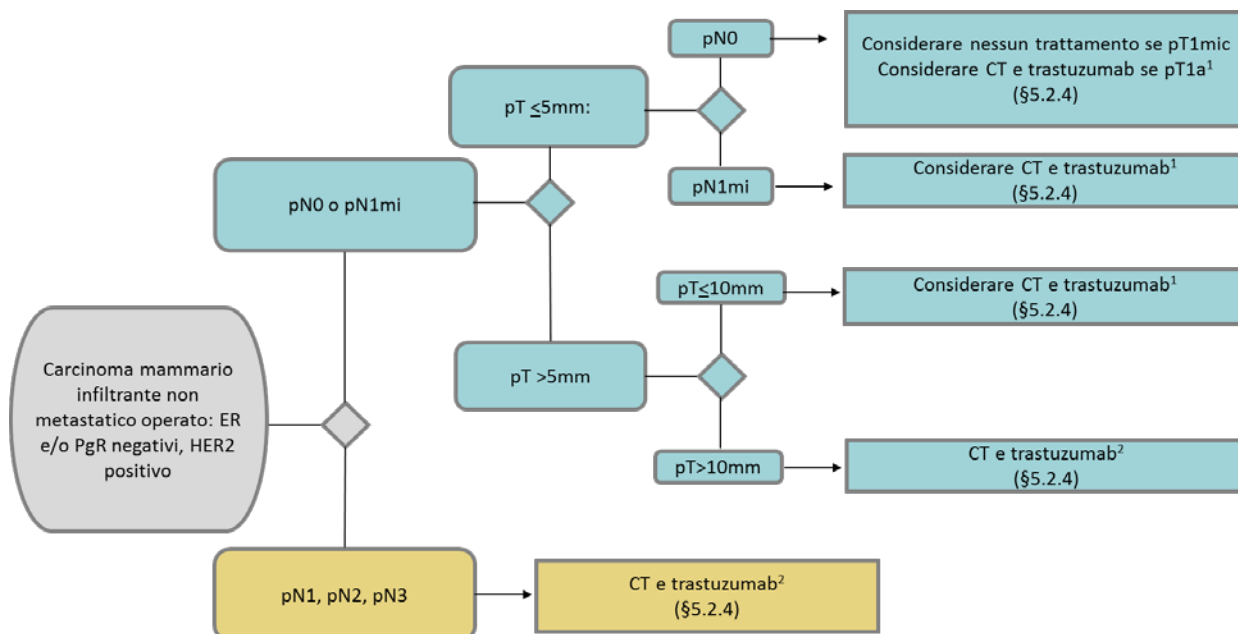
Diagramma 5 – Carcinoma mammario infiltrante NON METASTATICO OPERATO ER e/o PgR positivo, HER2 POSITIVO: Terapia sistemica adiuvante



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.

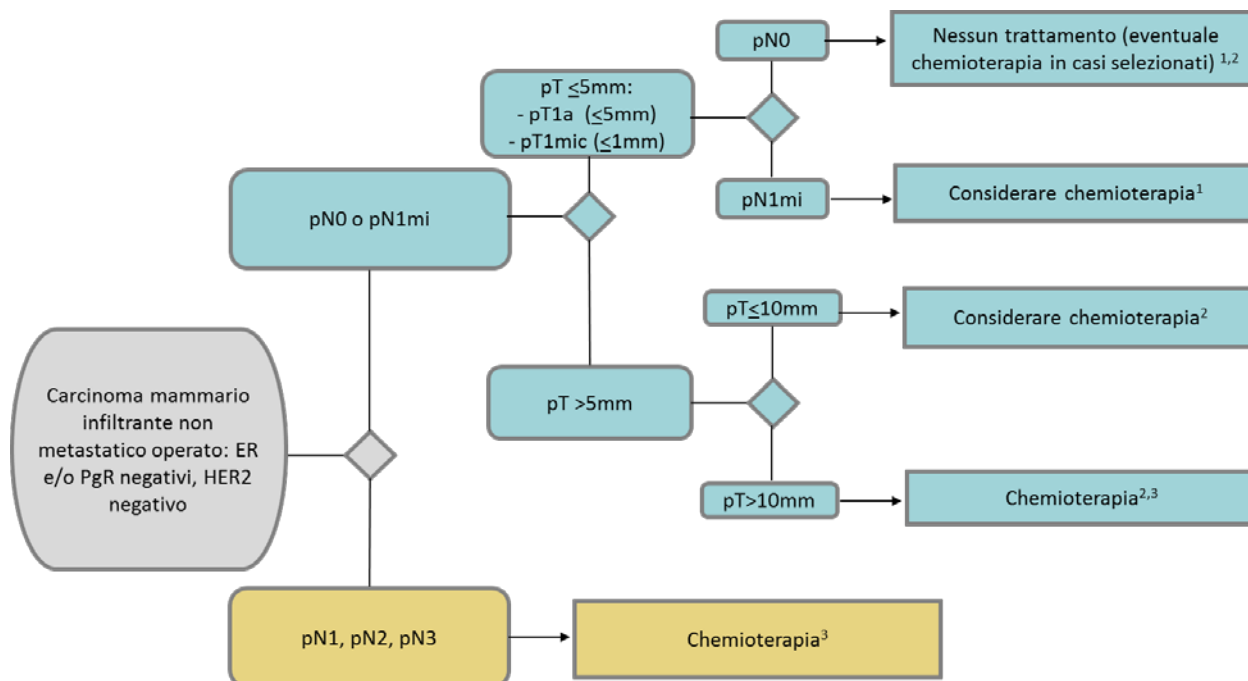
Diagramma 6 – Carcinoma mammario infiltrante NON METASTATICO OPERATO ER e PgR NEGATIVI, HER2 POSITIVO: Terapia sistemica adiuvante



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.

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

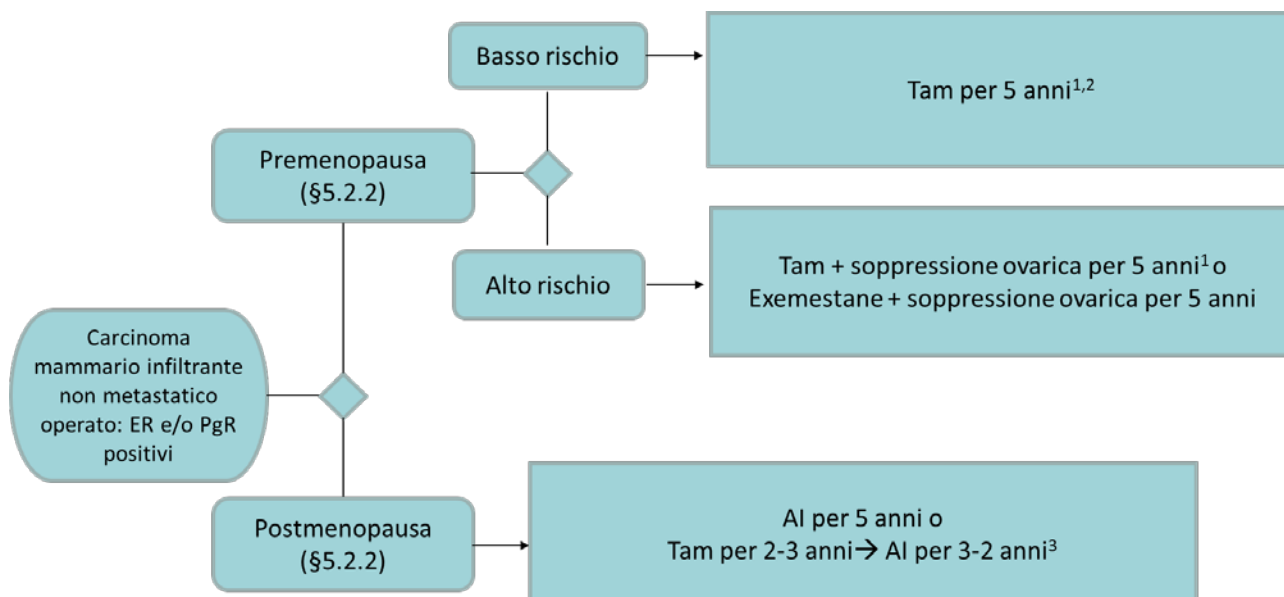


Nota 1 – Nei tumori pT1a la chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione se G3 o Ki67 elevato

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.

Diagramma 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).

Diagramma 9 – CARCINOMA MAMMARIO INFILTRANTE NON METASTATICO: Terapia neoadiuvante

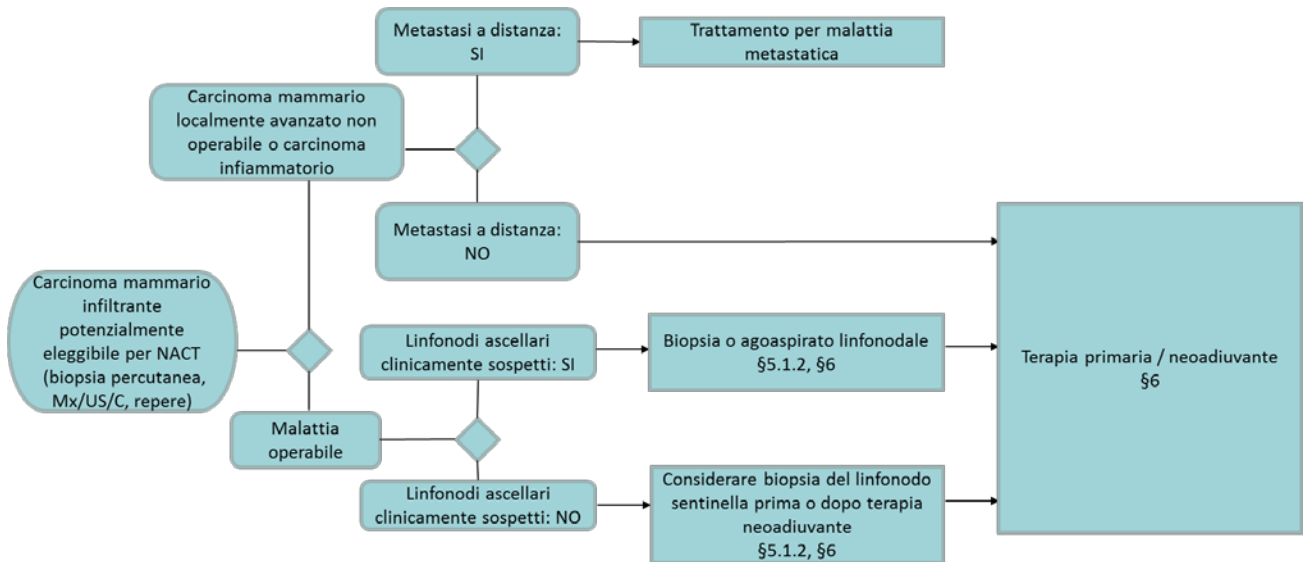


Diagramma 10 – CARCINOMA MAMMARIO OLIGOMETASTATICO: Approccio terapeutico iniziale alle sedi metastatiche

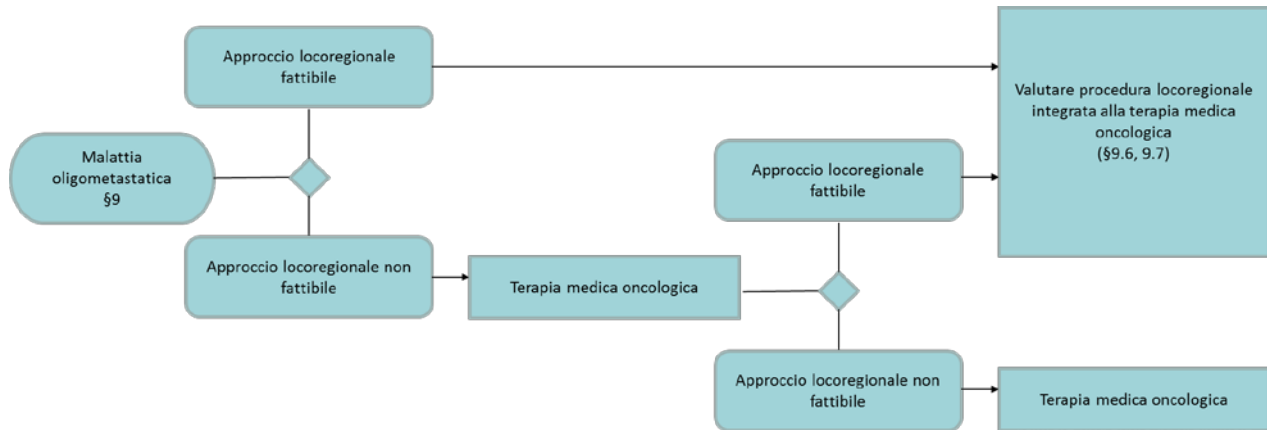
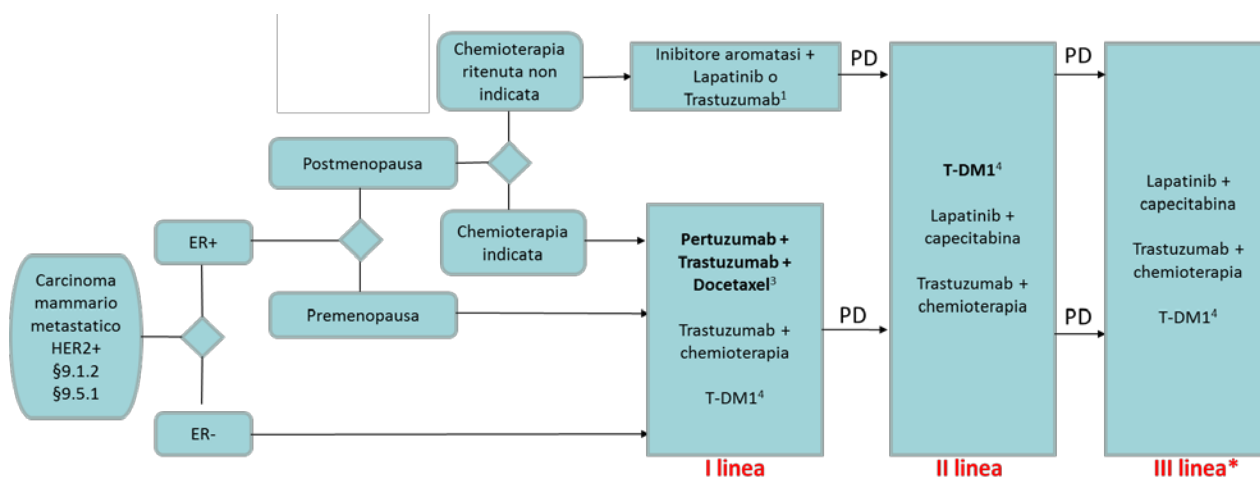


Diagramma 11 – CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO HER2-POSITIVO: Terapia medica in base alle caratteristiche patologiche e cliniche



Nota 1 - il trattamento con AI + un farmaco anti-HER2 può essere un'alternativa alla chemioterapia, laddove questa sia controindicata, ma non esistono studi di confronto.

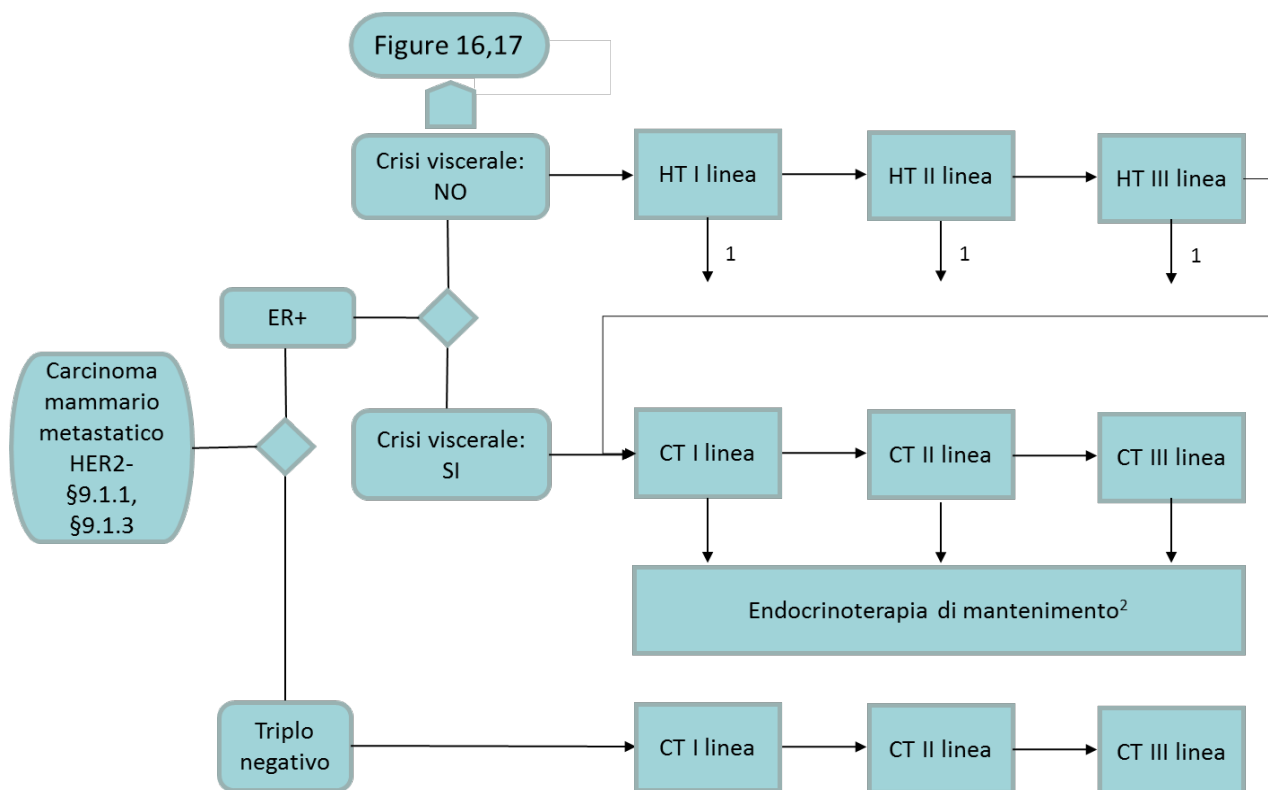
Nota 2 - Nel caso in cui la paziente abbia ricevuto ormonoterapia + un farmaco anti-HER2, è indicato il trattamento con T-DM1 se rispetta i criteri di eleggibilità (precedente terapia con trastuzumab e taxano); in caso contrario la paziente dovrebbe ricevere trastuzumab e chemioterapia o capecitabina e lapatinib a seconda del tipo di anti-HER2 utilizzato in combinazione con la terapia endocrina.

Nota 3 – 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 trattate 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 (in base alla legge 648) è possibile l'utilizzo di paclitaxel in caso di controindicazioni assolute al docetaxel (vedi testo).

Nota 4 - 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.

* 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

Diagramma 12 – CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO HER2-NEGATIVO: Terapia medica in base alle caratteristiche patologiche e cliniche

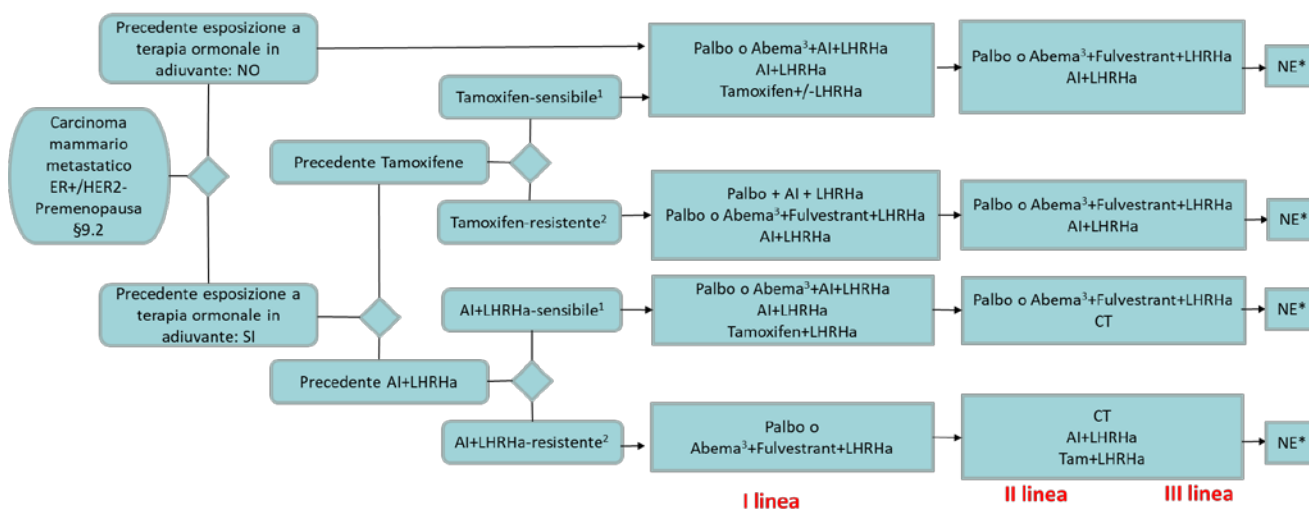


Nota 1- In caso di progressione durante una linea ormonale, il passaggio ad endocrinoterapia di linea successiva o a chemioterapia va valutato caso per caso

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

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

Diagramma 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

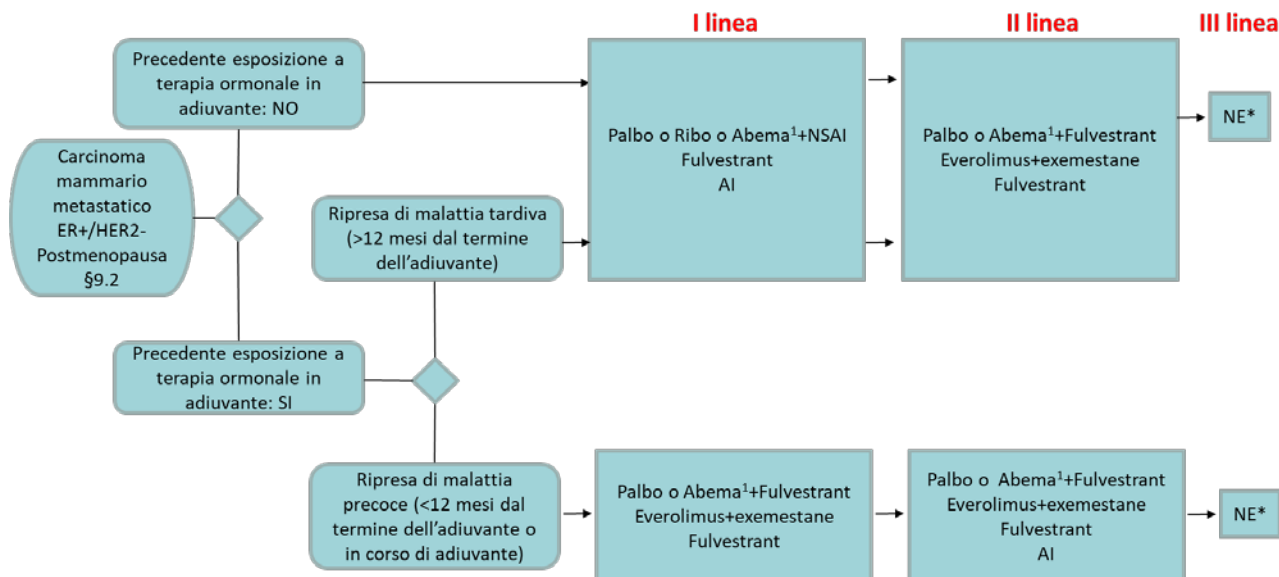
Nota 3- Palbociclib è approvato e rimborsato per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HR-positivo e HER2-negativo): in associazione ad un inibitore dell'aromatasi; in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente. In donne in pre - o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH). Abemaciclib è approvato in fascia Cnn, in attesa di rimborsabilità, 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).

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

Legenda: LHRHa = Luteinizing hormone-release hormone; AI = aromatase inhibitor;

La scelta del trattamento in II linea dipende dai farmaci già ricevuti.

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



Nota 1- Attualmente Palbociclib e Ribociclib sono approvati e rimborsati in Italia. Palbociclib è indicato 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). Ribociclib è indicato in combinazione con un inibitore dell'aromatasi come terapia iniziale a base endocrina per il trattamento delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico HR-positivo e HER2-negativo.

Abemaciclib è approvato in fascia Cnn, in attesa di rimborsabilità, 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.

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

Legenda: NSAI = inibitore dell'aromatasi non steroideo; AI= inibitore dell'aromatasi

1 Dati epidemiologici

1.1 Incidenza

Si stima che nel 2019 verranno diagnosticati in Italia circa 53.000 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile. Non considerando i carcinomi cutanei, il carcinoma mammario e la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (30%) e 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 (40%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana +70 anni (22%). Il trend di incidenza del tumore della mammella in Italia appare in leggero aumento (+0,3% per anno) mentre continua a calare, in maniera significativa, la mortalità (-0,8% per anno)^{1,2}. Analizzando le fasce di età più giovani, si osserva che nella fascia di età 35-44 l'incidenza appare stabile, ma qui la mortalità cala (-0,9% per anno). L'ampliamento della popolazione target dello screening mammografico in alcune regioni (tra cui Emilia-Romagna e Piemonte), rende ragione dell'aumento significativo dell'incidenza nella classe di età 45-49, dove peraltro la mortalità si abbassa dell'1,0%. Nella fascia di età oggetto di screening sul territorio nazionale (50-69 anni), l'incidenza e la mortalità sono stabili. Nelle ultrasettantenni si osserva una stabilità dell'incidenza e una riduzione della mortalità (-0,6%/anno). La malattia presenta un'ampia variabilità geografica, con tassi più alti, fino a 10 volte, nei Paesi economicamente più avanzati². L'incidenza del carcinoma mammario ha presentato una flessione in molte aree del mondo intorno all'anno 2000. La significativa riduzione di incidenza osservata negli USA nel 2003 nelle donne con età ≥ 50 anni, e prevalentemente per i tumori ormonoresponsivi, è stata messa in relazione alla riduzione di prescrizioni di terapia endocrina sostitutiva in menopausa³ dopo la pubblicazione dei risultati dello studio WHI⁴ (che avevano evidenziato un'aumentata incidenza di tumori invasivi mammari e di malattie cardiovascolari con l'uso di una terapia endocrina contenente estrogeni e progestinici). In Italia tale iniziale riduzione di incidenza, considerando la minore diffusione della terapia endocrina sostitutiva tra le donne in menopausa, viene principalmente riferita all'effetto di saturazione dell'incidenza determinata dai primi round dei programmi di screening mammografico⁵, che nella seconda metà degli anni '90 hanno interessato ampie aree del Paese. Le differenze tra macro-aree osservate nel periodo 2010-2015, che confermano una maggiore incidenza al Nord (161,9 casi/100.000 donne) rispetto al Centro (141,7 casi/100.000 donne) e al Sud-Isole (124,9 casi/100.000 donne), esprimono la somma dei diversi fattori in gioco, dalla diversa diffusione dello screening mammografico alle disomogeneità nella presenza dei fattori di rischio precedentemente indicati¹.

1.2 Mortalità

Anche per il 2016 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 12.000 decessi in Italia (fonte ISTAT).¹ È la prima causa di morte nelle diverse età della vita, rappresentando il 28% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 14% dopo i 70 anni¹. Si osserva una continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (-0,8%/anno), attribuibile alla maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce e quindi all'anticipazione diagnostica e anche ai progressi terapeutici^{1,2}. Le differenze di mortalità osservate tra le diverse macro-aree italiane sono abbastanza limitate, con un tasso standard di 34,7 casi ogni 100.000 al Nord, 30,5 casi al Centro e 32,9 casi al Sud-Isole¹.

1.3 Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore della mammella in Italia è pari all'87%. Non presenta eterogeneità elevata tra fasce di età: la sopravvivenza a 5 anni è pari al 91% nelle donne giovani (15-44 anni), 92% tra le donne in età 45-54 anni, 91% tra le donne in età 55-64, 89% tra le donne in età 65-74 anni, leggermente inferiore, 79%, tra le donne anziane (75+)¹. Si evidenziano livelli leggermente inferiori

nel Meridione: Nord Italia (87-88%), Centro (87%) e Sud (85%). La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi è pari all'80%¹.

1.4 Prevalenza

Complessivamente in Italia vivono 800.000 donne che hanno avuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 44% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 24% di tutti i casi prevalenti (uomini e donne). Tra queste donne, la diagnosi è stata formulata da meno di 2 anni nel 16% dei casi, tra 2 e 5 anni nel 14%, tra 5 e 10 anni nel 23%, oltre i 10 anni nel 47%¹. La proporzione di questa casistica è maggiore nelle donne con età oltre i 75 anni (5.455 persone ogni 100.000 abitanti, il 17% in più della classe 60-74 e oltre il doppio rispetto alle 45-59enni) e nel Nord Italia (2.495/100.000 nel Nord-Ovest, 2.332/100.000 nel Nord-Est, 1.749/100.000 nel Centro e 1.356/100.000 nel Sud-Isole)².

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 e carboidrati semplici. Ne consegue che agendo su questi fattori di rischio modificabili attraverso una regolare attività fisica quotidiana abbinata ad una dieta equilibrata (per esempio, la dieta mediterranea), si potrebbe ridurre il rischio di sviluppo di carcinoma mammari¹ 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 da correlare a un drastico calo delle prescrizioni della terapia endocrina sostitutiva dopo la pubblicazione dei risultati di un ampio studio (Women's Health Initiative) che aveva evidenziato una aumentata incidenza di tumori della mammella e di cardiopatia ischemica con l'uso di una terapia endocrina contenente 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 sospensione²⁻⁴. Inoltre, in uno studio recentemente pubblicato 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 (tipo mediterranea), fattori che consentono un miglioramento dell'assetto metabolico e ormonale. Lo studio citato mostra come l'intervento su questi fattori possa 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)⁵.

-Progressa 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%⁶ (vedere paragrafo 9.4).

Altri fattori ereditari sono rappresentati da:

- Mutazioni del gene ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated)⁷ o del gene CHEK2^{8,9}
- Mutazione del gene PALB2¹⁰
- 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

Lo screening 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, 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).^{11,12}

Ha importanza e utilità diversa a seconda dell'età:

- nelle donne in fascia d'età 50-69 anni la mammografia è raccomandata con cadenza biennale;
- nelle donne in fascia d'età 40-49 anni la mammografia andrebbe eseguita personalizzando la cadenza nel singolo individuo sulla base anche dei fattori di rischio quali la storia familiare e la densità del tessuto mammario. Il Piano Nazionale italiano Prevenzione (PNP) 2005-2007 (http://www.ccm-network.it/screening/intro_legislazione) suggerisce alle Regioni di considerare l'estensione dell'invito alle donne di 45-49 anni d'età (l'intervallo adottato è per lo più quello annuale);
- nelle donne con età uguale o superiore a 70 anni: il PNP 2005-2007 suggerisce alle Regioni italiane di considerare l'estensione dell'invito alle con età tra 70 e 74 anni.

La riduzione della mortalità per le donne con età 50-69 è stata stimata dal working group IARC pari al 23% per le tutte le donne invitate (aderenti e non) e del 40% per le donne aderenti allo screening¹³. Questa distinzione è fondamentale per il messaggio sull'utilità dello screening mammografico da comunicare alle donne. Lo stesso rapporto AIRC definisce "substantial" la riduzione di mortalità nelle donne con età 70-74 e "less pronounced" quella per le donne con età 40-49.

I sostenitori dello screening sottolineano come lo screening mammografico riduca la mortalità per carcinoma mammario mentre gli oppositori evidenziano come nei decenni il beneficio dello screening mammografico si sia ridotto in termini di impatto sulla riduzione della mortalità per carcinoma della mammella in seguito all'ampia applicazione delle terapie sistemiche adiuvanti (ormonoterapia e chemioterapia)^{20,21}. Tale posizione contraria allo screening è tuttavia ampiamente contraddetta non solo dalle stime del 2005¹⁴ che attribuivano il merito della riduzione della mortalità da carcinoma mammario per il 46% allo screening e per il 54% alla terapia adiuvante ma anche da un recente studio olandese¹⁵ che ha dimostrato come, anche nell'era delle moderne terapie (2006-2012), le ridotte dimensioni del tumore alla diagnosi (il parametro T) continuano a influenzare in modo significativo la sopravvivenza (mortalità T1c versus T1a, hazard ratio 1.54, IC 95% 1.33-1.78).

Gli oppositori obiettano inoltre come lo screening mammografico determini un eccesso di sovradiagnosi, intesa come diagnosi di carcinomi in situ e invasivi che non sarebbero stati evidenziati nel corso della vita delle donne in assenza di screening, e la cui quantificazione è discussa, con notevole variabilità a seconda dei modelli utilizzati nelle stime. Il working group della IARC¹³ ha fatto propria la stima dello EUROSCREEN working group¹⁶, stimando la sovradiagnosi al 6.5% (range 1-10%).

Una efficace rappresentazione del bilancio tra vantaggi e svantaggi dello screening è fornita dallo EUROSCREEN working group¹⁷. Ogni 1000 donne che eseguono la mammografia biennale tra i 50 e i 69 anni e sono poi seguite in follow-up fino a 79 anni, avremo:

- 8 donne con diagnosi di tumore mammario trattate e sopravvissute grazie allo screening;
- altre 47 donne con diagnosi di carcinoma mammario trattate e sopravvissute;
- 4 donne con sovradiagnosi (e quindi sovratrattamento) di tumore mammario;
- 12 donne decedute per tumore mammario;
- 30 donne sottoposte ad agobiopsia per reperti benigni;
- 170 donne sottoposte ad approfondimento diagnostico per reperti benigni;
- 729 donne, mai richiamate per approfondimento, rassicurate sull'assenza di tumore mammario.

Su tali basi le donne dovrebbero 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^{16,18}.

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 anni¹⁹.

L'utilizzo della tomosintesi (*digital breast tomosynthesis*, DBT) nello screening della popolazione generale è oggetto di studi. I risultati sono promettenti ed è verosimile la sua adozione come strumento di screening generalizzato nei prossimi anni. Grazie alla sua capacità di ottenere ricostruzioni tridimensionali, infatti, la DBT consente il superamento di alcune limitazioni della DM causate da sovrapposizioni strutturali con risultante riduzione dei falsi negativi e falsi positivi²⁰. Diversi studi hanno valutato il potenziale della DBT come esame di primo livello nello screening²¹⁻²⁶. Un report che raggruppava alcuni dei risultati sopracitati²⁷ 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'utilizzo delle immagini bidimensionali ricostruite dai dati DBT con conseguente risparmio di dose²⁸. E' interessante notare che due studi^{29,30} hanno riportato che il 54-57% di ulteriori cancri rilevati mediante ecografia aggiuntiva dopo DM negativa sono stati rilevati da DBT. Questo è un argomento rilevante a favore della

DBT, considerando gli ostacoli pratici all'introduzione della ecografia come esame aggiunto alla DM in un contesto di screening di massa.

Tuttavia, nel contesto dello screening organizzato, un semplice aumento della sensibilità e delle prestazioni diagnostiche complessive di un nuovo strumento, anche se statisticamente significativo e clinicamente rilevante, non è sufficiente, per sé, per la sua adozione generalizzata³¹. Particolare attenzione dovrà essere dedicata ai trial randomizzati in corso e ai loro risultati in termini di riduzione dei cancri intervallo e di stadio dei tumori rilevati dalla DBT.

Gli altri esami clinici e strumentali usati a scopo diagnostico in pazienti sintomatiche o a scopo stadiale in fase pre operatoria non hanno dimostrata efficacia in termini di riduzione di mortalità nell'ambito dello screening per carcinoma mammario nella popolazione generale: autopalpazione³²; esame clinico della mammella^{33,34}; ecografia mammaria³⁵; risonanza magnetica mammaria con mezzo di contrasto (RM)^{36,37}.

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 dovrebbero essere 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 indicazione³⁸ nelle donne ad alto rischio definite come segue:

- mutazione BRCA1 o BRCA2;
- lifetime risk 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 BRCA1³⁹. Ciò induce ad evitare la mammografia se si esegue la RM, anche in considerazione dell'aumentato rischio di carcinogenesi radioindotta correlata alla ridotta azione oncosoppressiva⁴⁰. Se si esegue la RM, anche l'ecografia non apporta guadagno diagnostico⁴¹, anche se eseguita a cadenza semestrale⁴². 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 (RTT) in età pediatrica o giovane-adulta e in particolare quelle trattate con RTT 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 %⁴³, simile a quella delle donne BRCA mutate. Tuttavia, rispetto a quanto riscontrato nelle donne ad elevato rischio eredo-familiare, in quelle sottoposte a RTT 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 disponibili⁴⁴, le donne sottoposte a RTT 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 RTT 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

Recentemente è stata pubblicata una meta-analisi (**Livello di evidenza 1++**) che ha valutato i dati provenienti da nove studi di fase 3 placebo controllati di chemio prevenzione su 83,399 donne ad elevato rischio di malattia, per un totale di 306,670 anni persona, con modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (SERMs; tamoxifen, raloxifene, arzoxifene, and lasofoxifene). Ad un follow up mediano di 65 mesi l'utilizzo dei SERMs ha determinato una riduzione del 38% (hazard ratio [HR]=0,62, 95% CI 0,56-0,69) dell'incidenza di carcinoma duttale infiltrante ed in situ (42 donne da trattare per prevenire un evento nei primi 10 anni di follow-up). La riduzione è stata maggiore nei 5 anni di trattamento ma si è mantenuta anche nei successivi 5 anni di follow-up (42%, HR=0,58, 95% CI 0,51 -0,66; $p < 0.0001$ vs 25%, HR=0,75, 95% CI 0,61-0,93; $p = 0,007$).

L'utilizzo dei SERMs ha determinato un aumento significativo degli eventi tromboembolici (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 (0,66, 0,59 -0,73), ed un piccolo ma significativo effetto sulle fratture non vertebrali (0,93, 0,87 -0,99)⁴⁵.

L'uso degli inibitori dell'aromatasi in chemioprevenzione si è dimostrato efficace in due trials di fase 3 placebo controllati^{46,47}

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)⁴⁶. Ad un follow-up mediano di 35 mesi, sono stati riportati 11 carcinomi mammari infiltranti nel gruppo exemestane vs 32 nel gruppo placebo, con un beneficio in termini di riduzione relativa pari al 65% (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'immatunità dello studio⁴⁸.

Lo studio IBIS-II⁴⁷ 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 5 anni (range 3-7,1) 40 donne nel braccio anastrozolo (2%) e 85 nel braccio placebo (4%) hanno sviluppato un cancro alla mammella (HR=0,47, 95% IC 0,32-0,68, $p < 0,0001$). La distribuzione in base allo stato recettoriale è stata: 20 nel braccio anastrozolo versus 47 nel placebo (HR=0,42, 0,25-0,71) nei tumori ER+ e 11 vs 14 nei tumori ER- (HR=0,78, 0,35-1,72). Il numero di donne da trattare con anastrozolo per prevenire 1 cancro alla mammella dopo 7 anni è stato 36 (95% IC, 33-44). La riduzione del rischio nel gruppo con pregressa iperplasia atipica o LCIS è stata del 69% (HR=0,31, 0,12-0,84). L'anastrozolo ha ridotto l'insorgenza dei tumori cutanei e del colon-retto (RR=0,58, 0,39-0,85), mentre il numero dei decessi è stato 18 vs 17. Non si è osservato un eccesso di fratture, mentre più frequenti sono risultati i sintomi legati alla deprivazione estrogenica nel gruppo anastrozolo.

Sulla base di tali studi il NICE ha pubblicato nel giugno 2013 ed aggiornato nel marzo 2017 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-Cuzick⁴⁹.

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 e del raloxifene (solo in postmenopausa) per la riduzione del rischio di cancro alla mammella è approvato dalla FDA nelle donne ad aumentato rischio secondo il modello di Gail (>1.66% a 5 anni). Da notare che nello studio NSABP-1⁵⁰ il tamoxifen ha ridotto dell'86% il rischio di cancro nelle donne con pregressa iperplasia duttale atipica (HR=0,14; 0,03-0,47). 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 o con un rischio $> 8\%$ a 10 anni nella decade 40-50 o $>30\%$ lifetime secondo il modello Tyrer-Cuzick).

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 anatomico-patologica del tumore della mammella della Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO) è stata aggiornata e recentemente pubblicata come classificazione secondo WHO 2019 (tumourclassification.iarc.who.int) e prevede i tipi istologici riportati nella Tabella 3.1.

Il carcinoma invasivo o infiltrante di tipo non di istotipo speciale (NST), comunemente noto come carcinoma duttale di tipo non altrimenti specificato, comprende il gruppo più ampio di carcinomi invasivi della mammella (70%-80%) e rappresenta un definizione di default che identifica un gruppo eterogeneo di tumori 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) È 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 più riconosciuto come entità a sè stante, piuttosto viene considerato come un carcinoma NST con ricca componente linfocitaria.
- 4) Il capitolo dei carcinomi neuroendocrino è rinominato come "neoplasie neuroendocrine" che prevede:
 - i) il tumore neuroendocrino;
 - ii) il carcinoma neuroendocrino, per poter maggiormente adeguare la classificazione di queste lesioni a quella comunemente adottata in altri organi, come ad esempio il tratto gastrointestinale. Per tumore neuroendocrino si intende una lesione che ha caratteristiche morfologiche tipiche di una proliferazione neuroendocrina che presenta crescita a nidi o a pattern trabecolare e che presenta espressione di marcatori neuroendocrini in maniera diffusa, ed è tipicamente di basso grado (G1,

G3). Sono lesioni che tipicamente esprimono il recettore degli estrogeni, hanno un basso KI67 e mostrano negatività per HER2. Seppur vengano denominati “tumori” al posto di “carcinomi”, la loro gestione multidisciplinare non differisce dagli altri carcinomi della mammella.

I cacinomi neuroendocrini sono lesioni neoplastiche scarsamente differenziate che presentano grado G3 e che riconoscono ad esempio entità quali il carcinoma a piccole cellule e il carcinoma a grandi cellule.

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 3.1.
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

Tumori rari del tipo ghiandole salivari

Carcinoma a cellule aciniche

Carcinoma adenoideo cistico

Carcinoma secretorio

Carcinoma mucoepidermoide

Adenocarcinoma polimorfo

Carcinoma a cellule alte con polarità invertita

Neoplasie neuroendocrine

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

Tabella 3.1.

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

Adenomi

Adenoma tubulare NAS
Adenoma lattazionale
Adenoma duttale NAS

Tumori epiteliali-mioepiteliali

Adenoma pleomorfo
Adenomioepithelioma NAS
Adenomioepithelioma 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 fillode

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

Tabella 3.1.
Sintesi della classificazione istologica del tumore della mammella secondo WHO 2019
 (tumourclassification.iarc.who.int)

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.3)

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 ^{5,6}geni, sono stati individuati quattro sottotipi di carcinomi invasivi⁴:

- “Luminali A”: neoplasie con marcata espressione dei recettori ormonali;
- “Luminali B”: neoplasie che, pur esprimendo i recettori ormonali, hanno un rischio di recidiva elevato, a causa dell’elevato indice proliferativo correlato ad alta espressione dei geni di proliferazione;
- “HER2”: 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^{5,6}.

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 dalle 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 immunoistochimica 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 immunoistochimica) o amplificato, qualsiasi valore di attività proliferativa;
- **HER2 positivi (non luminali):** HER2 sovraespresso (score 3+ delle reazioni di immunoistochimica) o amplificato (FISH o altre metodiche) 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 immunoistochimica 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 I profili genici, classificatori prognostici

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, Mammaprint, Oncotype DX, Breast Cancer Index e Endopredict. Tutti sono eseguibili a partire da tessuto paraffinato, incluso il Mammaprint originariamente sviluppato su RNA estratto da tessuto fresco congelato. Prosigna (PAM50) 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. 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 gruppi. Nel TAILORx sono state arruolate pazienti con linfonodi ascellari negativi¹³, mentre nello studio RxPONDER (iniziato nel 2011 e non ancora

pubblicato) 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 ripresa.¹⁶ 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 1.626 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.

Nel 2016 ASCO/CAP²⁰ 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 è ancora discusso in tumori con metastasi linfonodali e non raccomandabile nei tumori HER2+ o tripli negativi.

Durante la 16° conferenza di Saint Gallen nel 2019²¹ sono stati ridiscussi i termini di impiego dei test molecolari. In particolare il Panel degli esperti, sulla base dei risultati recenti di trial prospettici, ha supportato il valore dei test genomici come strumento utile nella decisione di raccomandare o meno chemioterapia adiuvante in caso di tumori T1/T2 N0, T3 N0 e TxN1 (1-3 linfonodi positivi). Il panel ha rimarcato come non vi sia alcun beneficio dall'aggiungere la chemioterapia alla terapia ormonale in pazienti in postmenopausa con tumore a linfonodi negativi o con coinvolgimento linfonodale limitato (1-2 linfonodi) in caso di signature genomica di basso rischio. Il Panel ha discusso, sulla base dei dati dello studio TailorX, l'opportunità di offrire la chemioterapia alle pazienti giovani (<50 anni) con Recurrence Score 21-25, senza raggiungere un consenso. 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. Va comunque ricordato che ad oggi la maggior parte dei dati da studi prospettici riguardano pazienti con linfonodi negativi, mentre le evidenze da studi clinici prospettici in caso di 1-3 linfonodi positivi sono più limitate. I test multigenici non devono comunque essere il solo fattore considerato nel prendere decisioni di procedere con o evitare la chemioterapia.

Il Consiglio Superiore di Sanità del Ministero 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 delle pazienti, nonché un'analisi dei costi nell'ottica di una politica economico sanitaria efficace ed efficiente. In tale documento del consiglio Superiore di Sanità sono pertanto prodotte alcune raccomandazioni riportate nell'Allegato n. 4.

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).²²

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. 5). 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 sono:

- Rimozione del carcinoma lobulare in situ (LCIS) dal TNM, in quanto considerato un'entità benigna: in caso di foma 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'odentificazione di due tumori come distinti; non si esclude che un tumore multifocale sia riscontrato esclusivamente a livello anatomo-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 3.2. Classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione)**Classificazione clinica****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 ≤ 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 ≤ 10 mmT1c: tumore dalla dimensione > 10 mm e ≤ 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⁾**Linfonodi regionali (N):**

Tabella 3.2. Classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione)

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 immunoistochimici. 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 immunoistochimico

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

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'immunoistochimica; 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⁾

Tabella 3.2. Classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione)

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

2 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. E' 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 3.3- 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 studi²⁷⁻³¹

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^{23,24}. 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.5 (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 finale²³.

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 importanti²⁵ 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 (vedere paragrafo 3.3 e 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 rilevante²⁶⁻²⁸,

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 spesso il G2 viene riclassificato come G3 o G1.²⁹

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.³⁰ 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-negativi.¹¹ (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 risultato³¹.

Tipo istologico: gli istotipi tubulari, midollare, adenoideo-cistico, apocrino hanno una prognosi favorevole³². Deve comunque essere sottolineato che i carcinomi midollari sono rari e la diagnosi, difficile, richiede parametri istologici ben precisi. Questi tumori rappresentano infatti meno dell'1% di tutti i carcinomi mammari², se vengono rispettate nel processo diagnostico tutte le caratteristiche elencate da Ridolfi nel 1997³³ (fronte di accrescimento espansivo corrispondente all'aspetto macroscopico rotondeggiante di questi tumori; cellule tumorali grandi e pleomorfe disposte in sincizi con nuclei molto atipici, nucleoli grandi e numerose mitosi; assenza di strutture tubulari e ghiandolari; confini cellulari mal definiti in oltre il 75% della neoplasia; abbondante infiltrato linfoplasmacellulare periferico; componente intraduttale assente ma da alcuni autori tollerata se minima o presente nel parenchima circostante).

Studi successivi hanno dimostrato che l'espressione di alti livelli di geni correlati alla componente infiammatoria sono fattori indipendenti di prognosi³⁴, pertanto viene suggerito che la buona prognosi del carcinoma con aspetti midollari possa essere correlata alla componente infiammatoria².

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 HER-2 all'immunoistochimica o 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. E' 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 HER-2 e l'ibridazione in situ mediante fluorescenza (FISH) che misura l'amplificazione del gene. Il tumore viene definito HER-2 positivo se con la metodica immunoistochimica viene data una positività valutata di score 3+ o se è presente una amplificazione genica con la metodica FISH. Nei casi risultati score 2+ è importante eseguire la valutazione dell'amplificazione genica. Si veda l'Allegato n.3 per le raccomandazioni ASCO/CAP per la determinazione di HER2.

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 immunohistochimica dei recettori ormonali considerano positivi i tumori con almeno 1% di cellule positive³⁹. 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 HER-2, il grado istologico ed il Ki67.

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. E' 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. E' stato dimostrato che la multifocalità ha un'impatto sulle metastasi linfonodali, aumento delle recidive locali e aumento del rischio di morte cancro-correlata³⁸. 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 linfonodali³⁹. 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 tumorale^{40,41}.

Linfociti intratumorali: carcinomi mammari con uno spiccato infiltrato linfocitario stromale intratumorale presentano una prognosi migliore rispetto a carcinomi con deplezione linfocitaria^{42,43}. 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)⁴⁴. I TILs hanno un livello di evidenza I come indicatore prognostico in carcinomi mammari tripli negativi trattati con chemioterapia^{42,45,46}.

Va specificato che la valutazione dei TILs ha un valore prognostico e non una valenza di predittività di risposta a terapie, pertanto questo criterio non viene utilizzato per decidere se somministrare o meno chemioterapia o altre terapie sistemiche. Il valore predittivo dei TILs in pazienti trattati con immunoterapia è oggetto di studio in trial clinici randomizzati.

La valutazione dei TILs segue le raccomandazioni del TIL Working Group⁴⁷.

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)⁴⁸.

Numerosi studi⁴⁹ 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 nel contempo la dose radiante. In donne sintomatiche, l'accuratezza diagnostica è migliorata dalla DBT, riducendo il numero di biopsie non necessarie⁵⁰.

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.

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 locoregionale⁵¹⁻⁵³. 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-II⁵⁴. 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 metastasi⁵³⁻⁵⁴.

La PET/TC con FDG è indicata solo come approfondimento diagnostico nei casi in cui le metodiche convenzionali sopra descritte risultino inconclusive^{53, 55-64}.

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)⁴⁸:

1- Stadiazione preoperatoria di carcinoma mammario di nuova diagnosi (ipsilaterale e controlaterale)

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 mastectomie⁶⁵.

- 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%⁶⁶ sebbene questo non fosse statisticamente significativo in una meta-analisi⁶⁷.
- 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 valutazione di elegibilità all'irradiazione parziale della mammella^{48,68}.

Nonostante queste premesse gli studi randomizzati che hanno valutato l'esito chirurgico della RM preoperatoria hanno dato risultati contrastanti⁶⁹⁻⁷² 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 mastectomia⁷³. 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 prima⁷⁴ 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 metanalisi⁷⁵ (57 lavori scientifici e 5811 pazienti) ha confermato la superiorità della MRI rispetto a mammografie ed ecografie mammarie nella valutazione della risposta patologica completa.

- 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 donne con protesi mammarie.

4 Trattamento del carcinoma in situ e microinvasivo (Diagramma 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. 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 necrosi comedonica più frequentemente possono essere HER2 positivi. Pertanto sia la diagnosi precoce che il management del DCIS sono critici per prevenire lo sviluppo di quest'ultima malattia (Diagramma N° 1).

La sua incidenza è aumentata di 4 volte dall'introduzione degli screening mammografici¹ così che attualmente il DCIS rappresenta circa il 25% di tutti i carcinomi della mammella sottoposti a trattamento².

La rilevanza della malattia è evidenziata dalla mole di lavori scientifici, con oltre 10.000 articoli pubblicati in letteratura³.

4.1.1 Terapia locale

Chirurgia

Storicamente la terapia standard del carcinoma duttale in situ (DCIS) è stata la mastectomia semplice⁴ 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 diventato 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 adiuvanti⁵.

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-randomizzati, questo approccio è risultato indicato anche per la malattia in situ. E' evidente che la ricerca del trattamento locale più opportuno per il carcinoma in situ risulta strategica poichè, mentre la malattia è spesso multifocale, circa il 40% delle recidive risultano essere invasive⁶. 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 anni⁷ e circa un terzo prima di aver compiuto 50 anni. Pertanto, la ricerca del “trattamento migliore” risulta dal bilanciamento tra l’esigenza di prevenire una recidiva locale e il bisogno di mantenere un’immagine corporea adeguata per una donna spesso ancora giovane.

La mastectomia rimane indicata:

- ✓ 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.

La mastectomia dovrebbe inoltre essere considerata e discussa 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 CLINICO N. 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?

Vi è considerevole controversia sull’ampiezza necessaria relativa ai margini di resezione nel carcinoma in situ. La presenza di margini di resezione negativi dopo chirurgia conservativa e’ associata ad un minore rischio di ricaduta locale rispetto ai margini positivi, ‘close’ o sconosciuti⁸.

Una revisione sistematica con metanalisi basata su 20 studi comprendenti 7.883 pazienti con un follow-up mediano di 6,5 anni ha evidenziato che⁹:

- 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 inchiostrato come standard adeguato per il 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 trattamento¹⁰. 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 Cancer¹¹, e su 2996 donne operate al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center¹², 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 riescisione¹³. Tale atteggiamento può essere adottato in casi selezionati anche in presenza di minimo/focale coinvolgimento di DCIS.

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 locale¹⁴.

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.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) un margine di resezione ≥ 2 mm in caso di intervento conservativo seguito da radioterapia post-operatoria deve essere considerato sufficiente; 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	Positiva forte
COI: nessun conflitto dichiarato		

Radioterapia

Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) di grado alto/ intermedio la radioterapia dopo chirurgia conservativa dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione rispetto alla sola chirurgia conservativa per ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante).¹⁵

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)⁸. 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)¹⁵.

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%)¹⁶, 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).¹⁷

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 trattamento¹⁴. 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.^{18,19}. 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 conservativa¹⁹. 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 (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.

BOX 4.1 Norme per una buona pratica clinica

La RMN 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 raccomandata come esame di routine²⁰.

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 "bracing", sono associate ad un rischio aumentato di recidiva locale di 5,2 volte^{21,22}.

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 indicata, a meno che non vi sia il forte sospetto di micro-invasione (per esempio per lesioni > 1-2 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.

E' 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 *mastectomia conservativa Skin o Nipple sparing*, 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.

QUESITO CLINICO N. 2 (Diagramma n. 1)

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)?

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. E' 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)²³.

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, che è stato proposto per guidare l'indicazione alla RT dopo chirurgia conservativa per il carcinoma duttale in situ. Per donne con un basso punteggio (4-6) è stata proposta la possibilità di evitare la radioterapia sulla base di risultati molto simili ottenibili con la sola chirurgia. 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 prospettici²⁴.

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)²⁵. 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 201,8 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 previsto²⁶. Nel secondo studio prospettico, non randomizzato, sono state arruolate 665 pazienti con DCIS di grado basso/intermedio $\leq 2,5$ centimetri diametro o di alto grado e diametro uguale o inferiore ad 1 cm e a ricevere escissione locale \pm tamoxifene^{27,28}. 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 plateau²⁸.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
--------------------------------	-------------------------	-------------------------------------

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) di basso grado l'omissione della radioterapia dopo chirurgia conservativa potrebbe essere presa in considerazione ^{8,15}	Positiva debole
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 mammaria²⁹.

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 trattamento con tamoxifene (raccomandazione positiva debole). 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 chemoterapia nel trattamento sistemico del DCIS.

Tamoxifene

QUESITO CLINICO n. 3 (Diagramma n. 1)

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?

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)^{30,31}. 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 studio³¹, 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%), con una riduzione del rischio di recidiva pari al 32% (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: il tamoxifene ha prodotto una riduzione del 32% nel rischio di carcinoma mammario controlaterale (HR = 0,68; 95% CI = 0,48-0,95; p= 0,023).

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 tamoxifene³². 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)¹⁶ 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 1.701 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).³³

Una recente analisi combinata dei trial NSABP-B24 e UK/ANZ³⁴ 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.

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.

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

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
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 ²⁵ .	Positiva debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

Un recente studio ha testato un trattamento con tamoxifen a basse dosi (5 mg al giorno per 3 anni) somministrato dopo la chirurgia a pazienti con neoplasia intraepitliale 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)³⁵. Non è possibile tuttavia esprimere una raccomandazione in quanto al momento della stesura delle Linee Guida il tamoxifene al dosaggio di 5 mg non è disponibile.

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;

$p=0,003$)³⁶. 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)³⁷. Ad un follow-up mediano di 35 mesi, sono stati riportati 11 carcinomi mammari infiltranti nel gruppo exemestane vs 32 nel gruppo placebo, con un beneficio in termini di riduzione relativa pari al 65% (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.

4.1.3 Neoplasia Lobulare in situ

La Neoplasia Lobulare in situ (LIN), anche denominata Carcinoma Lobulare in situ (LCIS), è considerata una lesione benigna³⁸ e non è più pertanto stadiata come pTis secondo la versione AJCC 8, entrata in vigore il 1 Gennaio 2018. L'associazione tra la presenza di LCIS e un aumentato rischio di insorgenza di carcinoma mammario omo- e contro-laterale è comunemente riconosciuta, e pertanto la LIN viene considerata un marcatore di rischio più che un precursore di neoplasia infiltrante (vedere capitolo 3.4 e Allegato n. 2).

In uno studio NSABP, comprendente 180 pazienti con diagnosi di LCIS, 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 casi³⁹.

Nello studio di chemioprevenzione NSABP-P1, comprendente 13.388 donne ad aumentato rischio di carcinoma mammario di cui 826 con riscontro di LCIS, 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 tamoxifene⁴⁰.

Dati più recenti del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) sono stati pubblicati nel 2017 su 19.462 con LCIS (età media 53.7 anni) e riportano un'incidenza cumulativa di carcinoma mammario a 10 e 20 anni pari all'11,3% e nel 19,8%. Ad un follow up median 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 breast cancer specific survival a 10 e 20 anni per le donne con Neoplasia lobulare in Situ è stata del 98.9% e 96.3%⁴¹.

Trattamento

Una recente analisi del National Cancer Database su 30.105 pazienti trattate dal 2004 al 2013 ha evidenziato come la maggior parte delle donne siano ancora sottoposte a biopsia chirurgica dopo core biopsy, e la mastectomia unilaterale o bilaterale ancora impiegata in circa il 9% dei casi, rappresentando un trattamento inappropriato, ampiamente variabile su base geografica in USA⁴³.

Sebbene una iniziale review del 2011 su 1229 casi di LIN 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%).

	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
Nakhlis F et al	2016	79	77	3
Calhoun et al	2016	76	76	13
TOTALE		1641	1417	8%

L'upgrade dopo diagnosi di LIN 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 LIN florido o pleomorfo⁴³.

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 LIN "pura" e risultati radiologici concordanti⁴⁴.

Successivamente alla diagnosi di LCIS, le opzioni possibili sono:

1. Sorveglianza
2. Chemioprevenzione
3. Consultazione multidisciplinare per la Riduzione Chirurgica del Rischio (mastectomia profilattica bilaterale)

1.Sorveglianza: La diagnosi di LIN, 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 LIN 1-2 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 LIN 1-2 ai margini di una escissione chirurgica per carcinoma, non vi è necessità di ri-escissione.

Variante pleomorfa di Neoplasia Lobulare in situ

Nell'ambito della LIN è stata identificata una variante istologica rara (circa il 7% dei casi), denominata LIN pleomorfo con comportamento biologico più aggressivo (vedi capitolo 3.1)⁴⁵⁻⁴⁶.

La diagnosi di LIN pleomorfo 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 invasivo⁴⁷⁻⁴⁸.

In questi casi la RT post-chirurgica non è raccomandata. 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 HER2⁴⁹. Rispetto al classico LCIS, la variante pleomorfa sembrerebbe avere una potenzialità di evoluzione verso il carcinoma infiltrante simile a quella del DCIS⁵⁰. 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 grado⁵¹ informando la paziente delle opzioni terapeutiche e delle limitate esperienze al riguardo. L'obiettivo chirurgico è quindi quello della escissione completa con margini negativi, come per il DCIS ma la RT non è in questi casi indicata.

4.1.4 Carcinoma microinvasivo (T1 mic)

Il carcinoma microinvasivo (pT1mic) 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 mm³⁸. 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 DCIS⁵².

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 > 1 mm.

Il carcinoma microinvasivo si associa spesso a focolai di DCIS ad alto grado con frequente riscontro di necrosi di tipo comedonico^{53,54}. In 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%⁵⁵.

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 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 resezione⁵⁵;
- dimensioni della componente di DCIS⁵⁶;
- presenza di caratteristiche istologiche sfavorevoli (es alto grading, comedonecrosi nel DCIS)⁵⁴.

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 le percentuali di metastasi in presenza di carcinoma microinvasivo variano dallo 0 al 20% nelle le varie casistiche^{53,54,57-59} ma nella maggior parte degli studi è inferiore al 7%, e si associa quasi esclusivamente a micro-metastasi in assenza di malattia linfonodale multipla. 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 linfovaskolare⁶⁰⁻⁶³.

La ricerca del linfonodo sentinella in presenza di carcinoma mammario microinvasivo è comunque raccomandabile^{57,59} 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 microinvasione non sia in relazione con l'incidenza di metastasi linfonodali⁶².

Trattamento sistemico adiuvante

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 casi⁵². 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 ipofrazionamento.

Non vi è, invece, indicazione alla RT complementare dopo intervento chirurgico demolitivo. I dati della letteratura sono limitati^{55,57,64} e non esiste alcuno studio prospettico randomizzato che confronti la chirurgia conservativa seguita da RT con la mastectomia.

5 Trattamento del carcinoma infiltrante operabile

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)^{1,2} 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 adiuvanti³⁻⁶ e nell'ambito dei centri di Senologia ad un aumento della sopravvivenza dopo diagnosi di cancro della mammella⁷⁻¹⁴

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) deve essere considerato come trattamento di prima scelta. La mastectomia deve essere presa in considerazione quando l'approccio conservativo non è indicato o non è tecnicamente possibile, ovvero per desiderio della paziente¹⁵⁻¹⁷.

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 lungo¹⁵⁻¹⁷. 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 iniziale¹⁸.

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.

La chirurgia conservativa, laddove tecnicamente possibile, è preferibile, anche mediante resezioni più estese e ricostruzione con tecniche oncoplastiche, se necessario, per garantire 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 applicabilità¹⁹.

Le 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.

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 per 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);
- malattie del collagene in fase non attiva. Maggiore cautela è raccomandata per quelle in fase attiva in presenza di dati recenti che hanno dimostrato la fattibilità dell'irradiazione²⁰ pur suggerendo la condivisione della strategia terapeutica con lo specialista reumatologo/immunologo

Margini di resezione e controllo locale

QUESITO CLINICO n 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?

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 paziente²¹.

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)²²

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 sanitari²³.

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.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
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, rappresenta uno standard adeguato perché garantisce un buon controllo locale, diminuisce l'incidenza di riescissioni e contribuisce a migliorare l'outcome estetico	Positiva forte
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 pazienti²⁴. Tuttavia questo aumentato rischio è presente anche in caso di mastectomia e pertanto la chirurgia conservativa può essere considerata anche in questo setting²⁵ in quanto stadio per stadio la mastectomia non è associata ad un aumento della sopravvivenza²⁶. 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

detrimentali in termini di recidive loco regionali, come evidenziato da un recente studio del MSKCC su 1930 pazienti²⁷.

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 Senologia²⁸. Attualmente è raccomandato che almeno il 40% delle donne sottoposte a mastectomia effettuino una ricostruzione immediata.

Pazienti valutate per una mastectomia terapeutica o profilattica dovrebbero avere 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 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 DTI²⁹ ed un recente trial randomizzato in Olanda (BRIOS) non ha determinato differenze nei domini di qualità di vita tra le due procedure³⁰.

Negli ultimi anni si è delineato un interesse crescente per il posizionamento sottocutaneo, pre-pectorale della protesi³¹.

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 psicologici³².

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 conservative³³⁻³⁶. **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 selezione**³⁷, una metanalisi di nove studi con 3739 pazienti ha recentemente evidenziato che le recidive locali sono comparabili a quelle rilevabili dopo approccio tradizionale³⁸.

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 rationale 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 complicanze³⁹. 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%⁴⁰.

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%⁴¹.

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 locali⁴².

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 o di sola dissezione ascellare e radioterapia 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 2016⁴³, 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.

BOX 4.1 Norme per una buona pratica clinica

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 radioterapia sulla mammella rappresenta una opzione percorribile in quanto associata ad una comparabile sopravvivenza rispetto alla mastectomia con svuotamento ascellare, e a una bassa incidenza di recidive locali⁴⁴.

Le opzioni terapeutiche nel carcinoma occulto sono rappresentate dalla mastectomia, che nel 30% dei casi si associa ad un mancato riscontro del tumore primitivo, o dall'irradiazione della mammella in toto⁴⁵. L'irradiazione linfonodale segue l'indicazione riconosciuta per tumore invasivo non occulto. Non esistono studi prospettici che confrontino mastectomia e radioterapia; entrambi i trattamenti consentono di ottenere il controllo locale nel 75-100% dei casi⁴⁶.

Recenti studi retrospettivi mostrano che le pazienti sottoposte a mastectomia o a trattamento conservativo seguito da radioterapia hanno risultati simili.^{47,48}

Dosi più elevate di radioterapia non hanno dimostrato un controllo locale migliore, con significativo aumento della tossicità^{49,50}.

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^{18,19}) 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 istologico⁵¹: 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^{51,52}.

La dissezione ascellare al III livello dovrebbe essere effettuata solo in caso di malattia macroscopica al II o III livello. In caso contrario, la dissezione dovrebbe includere i linfonodi inferiormente alla vena ascellare dal muscolo latissimo del dorso al bordo mediale del muscolo piccolo pettorale (Livello I-II).

B- Biopsia del linfonodo sentinella (LS)

La biopsia del linfonodo sentinella (LS) è da considerare uno standard terapeutico 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 indicata per la stadiazione del cavo ascellare nelle donne con carcinoma mammario iniziale (stadio clinico I-II) con linfonodi ascellari clinicamente negativi⁵³ e va pertanto preferita perchè comporta una forte riduzione della morbilità del trattamento in presenza di una equivalenza dei dati di sopravvivenza.

Ciò è stato confermato dai risultati di diversi studi randomizzati^{20,54-57}.

Trial/Autore	ANNO	Identificazione del LS	Sensitività	Falsi negativi
Veronesi ⁵⁴	2003	98,5	91,2	8,8
ALMANAC ⁵⁶	2006	98	93,3	6,7
Sentinella GIVOM ⁵⁸	2008	95	83,3	16,7
SNAC ⁵⁹	2009	94	94,5	5,5
Canavese ⁵¹	2008	98,6	77,1	9,1
NSABP B32 ⁵⁷	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 immunoistochimica o con polymerase chain reaction non è raccomandata^{60,61}.

La biopsia del LS è indicata anche nelle seguenti situazioni cliniche⁶²

- 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%⁶³.

In assenza di dati dimostranti un aumento della sopravvivenza, la biopsia LS può essere considerata una opzione da valutare 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 comorbidità^{64,65} e nelle donne anziane.

Al momento, tre trial in Europa sono stati designate per comparare la Biopsia del LS alla Osservazione in caso di tumori cT1 o cT2N0, con una ecografia pre-operatoria negative e/o un agoaspirato linfonodale negative in caso di sospetto. Il Trial italiano SOUND (Sentinel node vs Observation after axillary Ultrasound) è stato attivato nel 2012 ed ha chiuso nel Giugno 2017 dopo aver randomizzato 1464 pazienti⁶⁶.

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, di cui 3930 sono state già randomizzate al Marzo 2018^{67,68}.

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 anni⁶⁹.

B.1- Metastasi nel linfonodo sentinella

QUESITO CLINICO n. 5 (Diagramma n. 2)

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?

La necessità di completare la dissezione ascellare dopo linfonodo sentinella positivo è stata valutata dallo studio ACOSOG Z0011⁷⁰. 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. A 6,3 anni di follow-up mediano, non si è osservata alcuna differenza significativa per quanto riguarda la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da malattia tra le due braccia di trattamento. E' 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.⁷⁰

Tuttavia, anche per rispondere in parte alle critiche ricevute, i dati relativi al trial ACOSOG Z0011 sono stati recentemente aggiornati ad un follow-up mediano di 9,5 anni che ha confermato l'assenza di un aumento di recidive ascellari e loco-regionali nel braccio trattato con la sola biopsia del linfonodo sentinella⁷¹. I dati relativi alla sopravvivenza sono sovrapponibili sia nel gruppo con recettori positivi che in quello con recettori negativi.

Dati confermativi provengono da una esperienza del Memorial Sloan Kettering Cancer Center su 793 pazienti trattate con l'approccio conservativo tra il 2010 e il 2016 e indicano che le recidive regionali sono meno dell'1%, a prescindere dall'eventuale trattamento radiante⁷².

Le implicazioni di questi dati sono che:

- 1) le terapie sistemiche riducono le recidive loco regionali (ormonoterapia per tumori recettori positivi, chemioterapia per tumori recettori negativi, Trastuzumab per tumori NEU/HER2 positivi)⁷³⁻⁷⁵
- 2) il controllo loco-regionale è fortemente condizionato dal sottogruppo biologico^{76,77}
- 3) trattamenti più conservativi riducono la morbilità di donne con elevata chance di prolungata sopravvivenza o totale guarigione.

Il Trial ACOSOG Z0011 è stato, soprattutto in USA, "practice-change" consentendo la progressiva ommissione dello svuotamento ascellare per donne con 1-2 macrometastasi nel linfonodo sentinella. Le linee guida NCCN^{60,62} hanno incorporato tali raccomandazioni. Le Linee guida NICE 2018 suggeriscono di offrire ancora lo svuotamento ascellare e di discutere i rischi e benefici dell'osservazione (Raccomandazione 1.4.8, www.nice.org.uk).

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 positivo⁷⁸, 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 metà⁷⁹. 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 ($p < 0.001$).

Tuttavia, la necessità di effettuare uno svuotamento ascellare in caso di età giovanile o per tumori triplo negativi, sebbene questi gruppi siano sottorappresentati nel Trial ACOSOG Z0011, non è suggerito da uno studio del Memorial Sloan Kettering Cancer Center su 242 pazienti ad "alto rischio", poiché il volume di malattia linfonodale non è maggiore in questi setting clinici⁸⁰.

L'approccio al cavo ascellare è in continua evoluzione, e la necessità di conferme conclusive dello Studio ACOSOG Z0011 che superino le limitazioni dello stesso è evidenziato dal fatto che attualmente 6 studi randomizzati sono in corso in Europa (SINODAR ONE; Italia - POSNOC; UK - INSEMA; Germania e Austria - SERC; Francia - BOOG 2013-07; Olanda - SENOMAC; Svezia)⁸¹⁻⁸⁸.

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 ascellare⁸⁹. 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 necessaria a conferma del risultato.

Pertanto, anche alla luce dei bias rilevati negli studi randomizzati, il bilancio tra benefici e danni è incerto a favore dell'osservazione, in quanto questa è stata riportata non inferiore rispetto al trattamento, sia in termini di DFS che di recidive regionali, con potenziali vantaggi in temini di riduzione della morbidità..

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
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.	Positiva debole

COI: nessun conflitto di interesse

B.2- Micrometastasi nel linfonodo sentinella

QUESITO CLINICO n. 6 (Diagramma n. 2)

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-2 e cN0 con micrometastasi nel linfonodo sentinella, è indicato omettere la dissezione ascellare?

Due trial randomizzati hanno esaminato questo quesito. Nel 2013 è stato pubblicato un 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, era sotto potenziato (erano infatti stati previste oltre 1.960 pazienti mentre sono state arruolate 934)⁹⁰.

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 ascellare⁹¹.

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 anni⁹².

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 mammaria⁹⁴, 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 morbidità.

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

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	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.	Positiva forte
COI: nessun conflitto dichiarato		

B.3- Biopsia del linfonodo sentinella nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo candidate a chemioterapia neoadiuvante

Il significato prognostico di residuo di malattia linfonodale, anche minima (micrometastasi e ITC), dopo chemioterapia neoadiuvante è stato recentemente descritto in uno studio su 967 donne del Dana-Farber Cancer Institute, e risulta significativo sia in donne cN0 che cN1, ma soprattutto in donne con recettori ormonali negativi⁹⁴.

In pazienti che devono effettuare la chemioterapia neoadiuvante, la biopsia del linfonodo sentinella è praticabile preferenzialmente dopo l'effettuazione di quest'ultima in quanto:

- la paziente in questo caso risparmia potenzialmente una procedura 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.

- **Pazienti con linfonodi ascellari clinicamente negativi prima della chemioterapia neoadiuvante**

QUESITO CLINICO n. 7

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?

Una review sistematica con metanalisi di 23 studi con 1521 pazienti ha concluso che donne con linfonodi clinicamente negativi sono candidate alla biopsia del linfonodo sentinella dopo la chemioterapia neoadiuvante in quanto il successo della localizzazione è risultato essere molto alto (94% - 95% CI: 92-96%), e l'incidenza di falsi negativi bassa (7% - 95% CI 5%-9%)⁹⁵.

Trattasi di revisione sistematica di studi non comparativi (prospettivi e retrospettivi), con significativa eterogeneità negli effetti considerati.

Inoltre, lo studio multicentrico GANEA 2 in questo sottogruppo clinico di pazienti, ha riportato che le recidive ascellari dopo sola biopsia del linfonodo sentinella sono nell'ordine dello 0.2%⁹⁶.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	In pazienti cN0, la biopsia del linfonodo sentinella come unica modalità di stadiazione linfonodale dopo chemioterapia neoadiuvante può essere presa in considerazione.	Positiva Debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

- **Pazienti con linfonodi ascellari clinicamente positivi prima della chemioterapia neoadiuvante**

QUESITO CLINICO n. 8

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?

Uno studio osservazionale prospettico condotto al MSKCC su 288 pazienti con diagnosi di carcinoma mammario e conferma micro-istologica di metastasi linfonodali, trattate con chemioterapia neoadiuvante, ha evidenziato che il 68% delle pazienti era eligibile per la biopsia del linfonodo sentinella e che tale procedura ha permesso di evitare lo svuotamento ascellare nel 48% dei casi⁹⁷. I dati analizzati su oltre 20.000 pazienti del National Cancer Database con stadio cN1-3 alla diagnosi e trattati con chemioterapia neoadiuvante, hanno evidenziato una risposta patologica completa linfonodale nel 61,3% dei tumori ER-negativi/HER2-positivi, 47,3% dei tumori triplo negativi e 47,7 dei tumori ER-positivi/HER2-positivi⁹⁸. La dissezione ascellare espone queste pazienti ad un aumentato tasso di morbidità quali linfedema ed inoltre non è chiaro il potenziale beneficio derivante dall'asportazione di linfonodi patologicamente negativi. Ciò rappresenta il razionale che ha portato alla valutazione dell'applicabilità della dissezione del linfonodo sentinella dopo chemioterapia neoadiuvante in pazienti con linfonodi clinicamente positivi alla diagnosi⁹⁹.

Due recenti metanalisi di 13 studi hanno confermato che in caso di negativizzazione clinico-radiologica dei linfonodi ascellari, dopo chemioterapia 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%^{100,101}.

Tre ampi studi prospettici sono stati condotti per valutare l'accuratezza della dissezione del linfonodo sentinella dopo chemioterapia neoadiuvante in questo sottogruppo di pazienti, ed hanno riportato dati sull'incidenza dei falsi negativi in relazione al numero di linfonodi sentinella identificati e rimossi.

Lo studio SENTINA è uno studio di coorte, prospettico, multicentrico, a quattro-bracci, disegnato con lo scopo di valutare il timing ottimale di esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella in pazienti candidate a ricevere chemioterapia neoadiuvante¹⁰².

Lo studio ACOSOG Z1071 è uno studio multicentrico disegnato con l'obiettivo di valutare il tasso di falsi negativi derivante dalla dissezione del linfonodo sentinella dopo chemioterapia neoadiuvante in pazienti con linfonodi clinicamente positivi al basale¹⁰³.

Nello studio prospettico multicentrico SN FNAC sono stati arruolati 153 pazienti T0-3 N1-2 (positività linfonodale determinata mediante biopsia)¹⁰⁴. Dopo chemioterapia neoadiuvante il tasso di identificazione della biopsia del linfonodo sentinella era dell'87,6% e il tasso di falsi negativi dell'8,4%.

Gli studi sono riassunti in Tabella:

	ACOSOG Z1071	SENTINA	SN FNAC
Disegno	Braccio singolo	4 Bracci	Braccio singolo
N	756	Braccio C = 592	153
Popolazione	T0-4, N1-2, M0	N1-2, M0	T0-3, N1-2
Identificazione del LS	92,9	80,1	87,6
Falsi negativi (%)	12,6	14,1	8,4
2 LS	21,1	18,5	4,9
3 LS	9,1	7,3	
Doppio tracciante	10,8	8,6	5,2

Pertanto, nelle pazienti con carcinoma invasivo e linfonodi ascellari clinicamente positivi, l'effettuazione della biopsia del linfonodo sentinella dopo il completamento della chemioterapia neoadiuvante presenta un tasso di falsi negativi che si riduce all'8-10% nel caso in cui sia possibile reperire e analizzare almeno 3 linfonodi sentinella, anche mediante l'uso di due traccianti (Tecnezio e colorante vitale)¹⁰³.

Tuttavia, è riportato che tre o più LS sono identificabili soltanto nel 34-57% dei casi, e vi è evidenza che nel 25% delle pazienti il linfonodo patologico "clippato" con un marker radiopaco al momento della microbiopsia effettuata prima della CNA non è localizzato con la biopsia del LS post CNA¹⁰⁵.

Esperienze mono-istituzionali e l'analisi di 203 pazienti trattate nell'ambito del Trial ACOSOG Z1071 con l'uso di un marker nel linfonodo sede di metastasi hanno permesso di evidenziare una diminuzione dei falsi negativi al 2-4% incorporando questa metodica¹⁰⁶⁻¹⁰⁹.

In uno studio retrospettivo, Galimberti et al hanno valutato la fattibilità del linfonodo sentinella dopo chemioterapia neoadiuvante: sono state analizzate 396 pazienti cT1-4 cN0 o cN1-2 sottoposte a chemioterapia neoadiuvante, diventate post-terapia cN0, trattate chirurgicamente con biopsia del linfonodo sentinella e dissezione ascellare in caso di linfonodo sentinella positivo¹¹⁰. Di 147 paziente inizialmente cN1/2, dopo chemioterapia neoadiuvante, in 70 (48%) il linfonodo sentinella è risultato negativo. Dopo 5 anni, nell'ambito delle pazienti cN1/2 diventate cN0 dopo chemioterapia neoadiuvante, è stato riscontrato un solo caso (0,7%) di recidiva ascellare. Questi dati retrospettivi sembrerebbero evidenziare che la sola effettuazione della biopsia del linfonodo sentinella nelle pazienti che, pur essendo cN1/2 alla diagnosi, diventano cN0 dopo chemioterapia neoadiuvante, non comporti differenze a livello di recidiva ascellare.

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 morbilità in presenza di un basso rischio di falsi negativi.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	In pazienti cN1-2 prima della chemioterapia 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 ¹⁰⁰⁻¹⁰⁹ .	Positiva debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

Un recente report dell'MD Anderson Cancer Center su 290 pazienti consecutive con tumori NEU+ o Triplo negativi cT1-2N0, ha evidenziato che la presenza di pCR nella mammella è associata alla negatività del LS nel 100% dei casi¹¹¹, suggerendo che in questi casi è possibile omettere la biopsia linfonodale. Questi dati

sono stati sostanzialmente confermati da una analisi del National Cancer Data Base su 13.024 donne con tumori cT1-2N0, che riportano una positività del LS in caso di pCR della mammella nell'1.6% delle pazienti¹¹².

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo e positività del linfonodo sentinella alla biopsia eseguita dopo chemioterapia 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 chemioterapia neoadiuvante, a svuotamento ascellare o RT sulla mammella/parete toracica e stazioni linfonodali inclusa l'ascella. 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 clinicamente positivi al basale, in cui la biopsia del linfonodo sentinella, dopo chemioterapia neoadiuvante, evidenzia ITC o micrometastasi¹¹³. Uno studio su 120 pazienti trattate con chemioterapia neoadiuvante ha evidenziato una bassa incidenza di ulteriori metastasi linfonodali solo in caso di tumori HER2+, cN0, con micrometastasi nel linfonodo sentinella inferiore a 1mm¹¹⁴.

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. Lo studio prevede l'arruolamento di 850 pazienti, e il termine è previsto nel 2026.

5.1.3 Radioterapia

Il trattamento radiante sull'intero corpo mammario residuo dovrebbe essere 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 mortalità¹¹⁵ (Diagramma 2).

E' possibile proporre a pazienti selezionate (a basso rischio) una irradiazione parziale della mammella (PBI), cioè un trattamento radiante limitato al solo letto tumorale e al tessuto mammario immediatamente limitrofo. La PBI può essere considerata una opzione di trattamento accettabile al di fuori di studi clinici, come specificato nelle Raccomandazioni GEC-ESTRO¹¹⁶ e ASTRO^{117,118} e secondo i criteri di eleggibilità dello studio inglese IMPORT-LOW¹¹⁹, come riportato nel Paragrafo sull'Irradiazione Parziale della Mammella.

L'irradiazione dei linfonodi regionali (III-IV livello ascellare) è indicata nelle pazienti con tumori pT3-T4 e per -ogni stadio di T con 4 o più linfonodi ascellari positivi. L'indicazione, 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 chemioterapia neoadiuvante, si ritiene opportuna 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 malattia¹³⁹⁻¹⁴⁰. L'irradiazione dei linfonodi mammari interni deve essere valutata ogni qual volta si ritenga opportuna l'irradiazione dei linfonodi loco-regionali.

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 è indicato il trattamento radiante, dopo la 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 CLINICO n. 9 (Diagramma n. 2)

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte chirurgia conservativa è raccomandabile la radioterapia sulla mammella residua?

L'aggiornamento dei risultati della metanalisi basata su dati individuali di 10.801 pazienti dell'Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG)¹¹⁵ 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 somministrazione 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 non ha alcun impatto sulla sopravvivenza globale, ma espone ad un rischio maggiore 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 adiuvante¹¹⁸. 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.

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 ¹¹⁵ .	Positiva forte
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 inglese START B e del trial canadese, che hanno dimostrato, la non inferiorità, in

termini di controllo locale, profilo di tossicità 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 conservativa¹¹⁹⁻¹²¹. Le recenti linee guida ASTRO, considerano queste 2 schedule ipofrazionate come standard di trattamento, indipendentemente dal grado tumorale, dallo stato recettoriale ormonale e di HER 2, dai margini, dalla lateralità del tumore, dall'età della paziente e dalle dimensioni della ghiandola mammaria (purché la dose erogata abbia una distribuzione omogenea). Il frazionamento convenzionale può ancora essere considerato in caso di tumore della mammella con istologia rara, presenza di comorbidità come collagenopatia o vasculopatia od in caso di presenza di pregressa mastoplastica additiva¹²², a discrezione del radioterapista oncologo.

L'aggiunta di una dose (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 % nel gruppo senza boost contro il 12 % nel gruppo con boost senza, senza aggravio di tossicità e con un modesto impatto sul risultato estetico.¹²³ 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 omissso nelle pazienti con età superiore a 70 anni, con tumore ormonoresponsivo di grado basso o intermedio e margini chirurgici negativi (≥ 2 mm)¹²². 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 cm³ 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 richieda¹²², come recentemente segnalato anche da ASTRO¹²⁴, allo scopo di ridurre gli effetti collaterali acuti e tardivi¹²⁵. *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 né in termini di rischio di effetti tardivi né di controllo locale di malattia¹²⁶.

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 WBI. Pur non rappresentando attualmente lo standard dopo chirurgia conservativa, la PBI in pazienti ben selezionate, a basso rischio di recidiva, garantisce un controllo locale non inferiore rispetto alla irradiazione di tutta la ghiandola mammaria (whole breast irradiation, 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 differenti^{127,128,130, 132, 133,137}. 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 LOW¹²⁷, 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)¹¹⁶ e con la consensus aggiornata nel 2017 American Society for Radiation Oncology (ASTRO)¹¹⁷. 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 con successo trattata con PBI (tasso di recidive locali: 0.5% con PBI versus 1.1% con WBI; $p=0.420$)¹²⁷. 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 dell'Università di Firenze¹²⁸ ha dimostrato un'equivalenza 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 di recidive locali: 1.5% con PBI versus 1.4% 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 WBI¹²⁹.

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 ($p=0.42$)¹³⁰. Inoltre, la tossicità cutanea a lungo termine è risultata a favore della PBI, con differenze statisticamente significative rispetto alla WBI¹³¹.

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 WBI^{132,133}.

La IOERT non è da ritenere, con i dati pubblicati attualmente disponibili, tecnica di elezione per il trattamento delle pazienti candidate a PBI, e può essere considerata in pazienti altamente selezionate secondo le raccomandazioni delle linee guida ASTRO sulla irradiazione parziale^{116,117}, oppure essere impiegata per sovradosaggio (boost) sul letto operatorio. Al contrario la kV-IORT, per la contestata qualità scientifica ed acerba maturità dei risultati pubblicati¹³³, non è raccomandata come tecnica per PBI nel documento ASTRO¹¹⁷.

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 ($p<0.0001$)¹³². Tuttavia, un'analisi critica della selezione delle pazienti del trial, ha evidenziato una percentuale consistente di tumori con alti fattori di rischio (dimensioni della neoplasia superiori a 2 cm, 4 o più linfonodi ascellari positivi, G3 e sottotipo molecolare triple negative), la cui inclusione può aver significativamente influenzato i risultati finali dello studio¹³⁴. Infatti, analisi sulla popolazione non inclusa nel trial, hanno mostrato che le pazienti categorizzate

come pazienti ideali secondo le linee guida ASTRO e ESTRO avevano una incidenza di recidive locali a 5 anni ritenuta accettabile (1.5%-1.9%)¹³⁵.

I risultati preliminari del trial di non-inferiorità TARGIT A¹³³, che ha investigato l'efficacia dei fotoni a bassa energia, sono stati pubblicati con un follow-up mediano immaturo (2.5 anni), ed hanno mostrato complessivamente un significativo aumento della incidenza di recidive locali nel braccio kV-IORT rispetto al braccio WBI (3.3% versus 1.3%; p=0.042). Inoltre i risultati dello studio sono stati ampiamente dibattuti dalla comunità scientifica, che ha fortemente criticato la prematurità della pubblicazione e – soprattutto – alcune assunzioni statistiche alla base del disegno del trial, che ne hanno indebolito irrimediabilmente la solidità scientifica¹³³.

Il recente ed elevato livello di evidenza fornito dal trial IMPORT LOW¹²⁷ 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 trattamento da parte clinico.

Come conseguenza, nel 2016 il Consensus britannico del Royal College of Radiologist ha affermato che nell'esecuzione della PBI il regime a fasci esterni adottato nel trial IMPORT LOW¹²⁷, così come la brachiterapia multicatetere descritta nel trial GEC-ESTRO¹³⁰, 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 lobulare¹³⁶.

In accordo con il trial IMPORT LOW¹²⁷, la maggior parte degli studi di fase III pubblicati hanno dimostrato risultati quantomeno equivalenti, se non superiori alla WBI in termini di tossicità e cosmesi^{128,130,132,137}. In controtendenza, l'analisi ad interim del RAPID trial¹³⁷, che utilizzava tecnica 3D conformazionale e schema giornaliero bi-frazionato ha riportato risultati cosmetici insoddisfacenti a 3 anni (35% [PBI] vs 17% [WBI]; p<0.001). Possibili cause possono essere ricercate nell'elevato volume di mammella residua omolaterale ricevente il 95% della dose di prescrizione (benché, secondo protocollo, fosse ristretto a <35%) e il più alto effetto biologico sui tessuti sani legato al bi-frazionamento giornaliero con inadeguato tempo di recupero tra una frazione e l'altra¹³⁸.

Mentre la tossicità e la cosmesi sembrano pertanto essere fortemente dipendenti dalla tecnica di scelta, l'efficacia della PBI sembra essere strettamente correlata ad una adeguata selezione delle pazienti.

I dati derivanti dagli studi randomizzati in corso (NSABP/RTOG NCT00103181, RAPID NCT00282035, 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. Durante il San Antonio Breast Cancer Symposium 2018 sono stati presentati i risultati ad un follow up mediano di 10 anni del RAPID trial, che hanno dimostrato la non inferiorità della PBI nei confronti della WBI.

Attualmente, i criteri di inclusione del trial IMPORT LOW¹²⁷, analogamente alle raccomandazioni GEC-ESTRO¹¹⁶ ed ASTRO¹¹⁷, dovrebbero essere utilizzati nella pratica clinica e definitivamente 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.

Nella selezione delle pazienti candidabili a PBI sono raccomandati i seguenti criteri:

- Criteri di inclusione come da IMPORT LOW trial¹²⁷ e GEC-ESTRO trial¹³⁰.
- Pazienti a basso rischio secondo le raccomandazioni del Consensus ESTRO¹¹⁶.
- Pazienti a basso rischio secondo le raccomandazioni aggiornate nel 2017 del Consensus ASTRO¹¹⁷.

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

Pazienti con età ≥ 50 anni, affette da carcinoma mammario invasivo 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, possono essere considerate per PBI (con brachiterapia o radioterapia a fasci esterni).

RADIOTERAPIA DELLA PARETE TORACICA DOPO MASTECTOMIA

Dopo mastectomia, la radioterapia della parete toracica è indicata per tumori primitivi con dimensioni >5 cm (pT_{≥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 ascellari¹³⁹ (Diagramma n.2). Un recente documento di consenso dell'ASTRO, ASCO e SSO¹⁴⁰ 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. 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. Pazienti con residuo linfonodale neoplastico allo svuotamento ascellare dopo chemioterapia neoadiuvante dovrebbero ricevere PMRT¹⁵⁸.

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 chemioterapia 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 chemioterapia 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 americane¹⁴⁰ 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 indicata nelle pazienti con tumori pT3-T4 (indipendentemente dallo stato linfonodale) e con 4 o più linfonodi ascellari positivi¹⁴⁰, 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 sfavorevoli¹⁴¹. 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 sistemica¹⁴².

Dopo chirurgia conservativa, l'irradiazione dei linfonodi regionali (in aggiunta alla mammella) viene generalmente sempre indicata 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)¹⁴³.

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 chemioterapia 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')

139-140

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 sopraclavare (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) 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 sopraclavare in 1425 pazienti T1-T2 con linfonodi clinicamente negativi, sottoposte a chirurgia conservativa o mastectomia, ma con successiva positività del linfonodo sentinella¹⁴⁴.

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%)¹⁴⁴. 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 mammella¹⁴⁵. 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 del 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 (sopraclavari mediali e mammari interni)¹⁴⁶. 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 modesti¹⁴⁶.

L'irradiazione incidentale del cuore durante radioterapia per tumore della mammella aumenta il rischio di cardiopatia ischemica. Tale rischio è proporzionale alla dose ricevuta dal cuore, aumenta a partire da pochi anni dopo l'esposizione e prosegue per almeno 20 anni¹⁴⁷. 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.

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.^{148,149} Comunemente si ritiene che la radioterapia dovrebbe iniziare, dopo la guarigione della ferita chirurgica, e entro le 8-20 settimane. Un ritardo oltre tale termine potrebbe comportare un aumentato rischio di ricaduta locale¹⁴⁹⁻¹⁵².

-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 un mese 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 cardiaco¹⁵³⁻¹⁵⁵.

-La radioterapia può essere somministrata in concomitanza con CMF.

-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 tardiva¹⁵⁶.

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 distanza¹⁵⁷. 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 l'indicazione alla radioterapia¹⁵⁸. Esiste 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 chirurgia¹⁵⁷. Tuttavia è difficile dare indicazioni basate sull'evidenza poiché 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 radioterapia¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

- La RT impatta positivamente sul controllo loco-regionale ed a distanza: migliora infatti sia la sopravvivenza globale sia quella libera da malattia^{161,162}.

- In caso di intervento conservativo, il trattamento radiante post-operatorio è sempre indicato 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^{163,167}.

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 adiuvante¹⁶⁴.

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%)¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

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 informata¹⁶⁶.

- Nel carcinoma infiammatorio, la RT deve sempre essere prevista, a livello della parete toracica e dei linfonodi loco-regionali (secondo molti Autori anche dei mammari interni). Secondo una recente Consensus 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 chemioterapia neoadiuvante, o per le pazienti non-responder¹⁶⁸).

- 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.

5.2 Trattamenti sistemici adiuvanti

5.2.1 Strategia terapeutica sistemica adiuvante

Il trattamento sistemico adiuvante deve essere preso in considerazione dopo il trattamento chirurgico in funzione della significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la polichemioterapia¹, con la terapia endocrina² e con la terapia biologica (trastuzumab)³.

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 5.1);*
- *Fattori predittivi di risposta a specifici trattamenti (ER, HER2) (Tabella 5.1);*
- *Benefici attesi dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi;*
- *Comorbidità della paziente;*
- *Preferenza della paziente.*

Tabella 5.1. 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

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 carcinomi mammari 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 $pT \leq 1\text{cm}$. 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. Va considerata la chemioterapia in aggiunta all'ormonoterapia anche nell'istologia lobulare, quando associata ad elevato rischio di ripresa sulla base del T ($pT3/pT4$) e dell'N ($pN2/pN3$).

- **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

L'ormonoterapia è indicata per le pazienti con tumori ormonoresponsivi, intendendo per questi la presenza di almeno ER-positivo ($\geq 1\%$) oppure PgR-positivo ($\geq 1\%$); nessuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi (ER e PgR negativo: $< 1\%$). Va comunque segnalata la bassa probabilità di efficacia della terapia endocrina per pazienti con ER tra 1 e 10%.

Nel caso di tumori microinvasivi, l'eventuale prescrizione di ormonoterapia deve basarsi sulla 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.

Nei clinical trials sono state utilizzate varie definizioni di menopausa. La menopausa si riferisce alla cessazione permanente dei cicli mestruali e il modo in cui il termine è utilizzato nel management del carcinoma mammario comprende una permanente e importante diminuzione della sintesi degli estrogeni ovarici. Criteri ragionevoli per determinare lo stato di menopausa includono uno dei seguenti¹²:

- Pregressa annessiectomia bilaterale;
- Età ≥ 60 anni;
- Età < 60 anni e amenorrea da almeno 12 mesi in assenza di chemioterapia, tamoxifene, toremifene e valori di FSH e estradiolo nei range di post-menopausa;
- In caso di assunzione di tamoxifene o toremifene e età < 60 anni, amenorrea da almeno 12 mesi, e valori di FSH e estradiolo nei range di menopausa.

Non è possibile stabilire lo stato menopausale delle pazienti in trattamento con LHRH-agonisti.

Nelle donne in premenopausa all'inizio della chemioterapia adiuvante, l'amenorrea non è un indicatore affidabile dello stato menopausale poiché la funzione ovarica potrebbe ancora essere conservata e riprendere nonostante anovulazione/amenorrea dopo chemioterapia. Per queste pazienti con amenorrea indotta da terapia, è utile la determinazione seriale di FSH/estradiolo per valutare lo stato post-menopausale oppure prendere in considerazione una ovariectomia bilaterale, nel caso in cui venga considerato l'uso di antiaromatasi.

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

Ormonoterapia adiuvante in donna in premenopausa

TAMOXIFENE

Nelle donne in premenopausa o in perimenopausa con diagnosi di carcinoma mammario infiltrante ER-positivi e/o PgR positivi, indipendentemente dalle altre caratteristiche della neoplasia, dovrebbe essere considerata in prima istanza una ormonoterapia adiuvante con tamoxifene 20 mg/os/die per 5 anni².

TAMOXIFENE + SOPPRESSIONE OVARICA

L'aggiunta della soppressione ovarica (ottenibile, nella maggior parte dei casi, con LH-RHa, oppure con chirurgia o con radioterapia) al tamoxifene dovrebbe essere valutata in base al rischio di ripresa di malattia della singola paziente, rischio valutato in relazione a caratteristiche della paziente (età) e del tumore (pT, pN, grado istologico, livelli di positività dei recettori ormonali, valore del Ki-67):

- nelle donne in premenopausa o in perimenopausa con tumore HER2-negativo e recettori ormonali positivi a basso rischio di ripresa, l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene non dovrebbe essere presa in considerazione (Quesito GRADE n. 1; Raccomandazione clinica: NEGATIVA DEBOLE),
- nelle donne in premenopausa o in perimenopausa con tumore HER2-negativo e recettori ormonali positivi ad alto rischio di ripresa, l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene dovrebbe essere presa in considerazione (Quesito GRADE n. 2; Raccomandazione clinica: POSITIVA FORTE).

INIBITORE DELL'AROMATASI + SOPPRESSIONE OVARICA

Nelle donne in premenopausa o in perimenopausa con tumore HER2-negativo e recettori ormonali positivi ad alto rischio di ripresa candidate a ricevere soppressione ovarica, il trattamento con un inibitore dell'aromatasi può essere preso in considerazione rispetto al tamoxifene (Quesito GRADE n. 3; Raccomandazione clinica: POSITIVA DEBOLE).

TERAPIA EXTENDED CON TAMOXIFENE PER 10 ANNI

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 ATLAS¹³ e aTToM¹⁴ valutando comunque il rapporto benefici/danni ed il rischio di ripresa nella singola paziente (Raccomandazione clinica: POSITIVA DEBOLE).

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 potrebbe essere valutato considerando il rapporto beneficio/danno ed il rischio di ripresa della singola paziente¹⁵⁻²⁰.

TERAPIA EXTENDED DOPO SOPPRESSIONE OVARICA IN AGGIUNTA A TAMOXIFENE O AI

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 AI potrebbe essere considerata sulla base del rapporto rischio/beneficio e previa verifica dello stato menopausale. Nelle pazienti candidate a proseguire terapia endocrina con AI si rende necessaria 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 antiaromatasi (Raccomandazione clinica: POSITIVA FORTE)³.

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.

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 5 anni dovrebbe essere preso in considerazione, previa valutazione del rapporto rischio beneficio¹⁵⁻²⁰ (Raccomandazione clinica: POSITIVA FORTE).

Nelle donne in postmenopausa con carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivi e/o PgR-positivi, l'estensione della terapia con inibitori dell'aromatasi oltre il quinto anno potrebbe essere presa in considerazione, nelle pazienti con linfonodi positivi alla diagnosi, previa valutazione del rapporto rischio/beneficio.

5.2.2.1 Farmaci utilizzati nell'ormonoterapia adiuvante del carcinoma mammario

1-TAMOXIFENE

Nelle pazienti in premenopausa o perimenopausa con diagnosi di carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivo e/o PgR positivo indipendentemente dalle altre caratteristiche della neoplasia, Tamoxifene 20 mg/die per 5 anni dovrebbe essere considerato in prima intenzione². Nelle pazienti in premenopausa ad alto rischio di recidiva dovrebbe essere presa in considerazione l'aggiunta della soppressione ovarica al Tamoxifene (vedere paragrafo su soppressione ovarica)²²⁻²³.

Tamoxifene per 5 anni riduce significativamente il rischio annuale di recidive del 39% e di morte per tumore della mammella del 30% indipendentemente dall'utilizzo della chemioterapia, dall'età, dallo stato menopausale, dallo stato linfonodale e dallo stato del recettore per il progesterone. Ad un follow-up di 15 anni, tamoxifene per 5 anni determina una riduzione assoluta del rischio di recidive e di morte del 13,2% e del 9,2% rispettivamente².

In postmenopausa tamoxifene può essere somministrato upfront per 5 anni, o per 2-3 anni seguito dagli inibitori dell'aromatasi di terza generazione (AI) per 3-2 anni²⁴⁻³¹

In postmenopausa tamoxifene è alternativo agli AI:

1. Per le pazienti che rifiutano gli AI;
2. Per le pazienti per le quali è controindicato l'uso degli AI o che sviluppano tossicità gravi (particolarmente di tipo muscolo-scheletrico).

TERAPIA EXTENDED CON TAMOXIFENE

Nelle pazienti con diagnosi di carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivo e/o PgR positivo ancora in premenopausa o perimenopausa dopo 5 anni di terapia endocrina adiuvante con tamoxifene, può essere considerata la prosecuzione di tamoxifene per ulteriori 5 anni ¹³⁻¹⁴(Raccomandazione clinica: POSITIVA DEBOLE).

La prosecuzione di tamoxifene oltre il quinto anno per un durata complessiva di 10 anni riduce significativamente il rischio di recidiva, di mortalità per carcinoma mammario, e di mortalità globale¹³⁻¹⁴. La riduzione del rischio di recidiva e di morte è tempo-dipendente e diventa clinicamente rilevante dopo i 10 anni dalla diagnosi: la rate ratio [RR] per recidiva a 10 anni è di 0,75 nello studio ATLAS e di 0,86 nello studio aTTom, mentre la RR a 10 anni per mortalità per carcinoma mammario è rispettivamente di 0,71 e 0,77. La prosecuzione del tamoxifene determina un 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%.

- FARMACOGENOMICA: TAMOXIFENE E CYP2D6 – CYP2C19

- Gli antidepressivi SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors), utilizzati anche per il trattamento delle vampate di calore nelle pazienti che assumono tamoxifene o per sindrome depressiva, possono interferire con il metabolismo del farmaco attraverso l'inibizione del CYP2D6. In uno studio è stata dimostrata un'interazione clinicamente significativa tra tamoxifene ed inibitori di CYP2D6 (paroxetina e fluoxetina) con un aumento del rischio di recidiva di carcinoma mammario nelle pazienti che facevano un uso concomitante dei due farmaci (HR=1,92; p<0,001)³².

Al momento, quindi, se c'è indicazione all'utilizzo di un SSRI in pazienti in trattamento con tamoxifene, sarebbe preferibile prescrivere citalopram, escitalopram e venlafaxina in attesa di ulteriori dati.

2-INIBITORI DELL'AROMATASI

QUESITO CLINICO n. 10 (Diagramma n. 8)

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?

Numerosi studi randomizzati hanno confrontato l'efficacia degli AI vs tamoxifene con diverse schedule di somministrazione. Sui dati individuali delle 31920 pazienti postmenopausali arruolate in tali studi, è stata effettuata una metanalisi EBCTCG, volta ad analizzare i benefici relativi degli inibitori delle aromatasi e tamoxifene e le diverse schedule durante i cinque anni di terapia endocrina adiuvante. Gli AI in postmenopausa riducono 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). 5 anni di AI riducono la breast cancer mortality a 10 anni di circa il 15% rispetto a 5 anni di Tamoxifene (12,1% vs 14,2%; RR 0,85; 0,75-0,96; 2p=0,009)³, mentre il passaggio a 3-2 anni di AI dopo 2-3 anni di Tamoxifene riduce la breast cancer mortality a 10 anni dell'1,4% rispetto ai 5 anni di Tamoxifene (8,7% vs 10,1%; 2p=0.015)

La metanalisi dimostra una riduzione nell'incidenza di neoplasia uterine (neoplasie della cervice escluse) a favore delle pazienti in trattamento con AI: l'incidenza a 10 anni è pari a 0.4% nel gruppo AI versus 1.2% nel gruppo di pazienti che assumeva TAM (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 AI versus 5.5% nel gruppo TAM (differenza assoluta 2.7%, 95% CI 1.7-3.7).

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.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
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 ¹²⁵	Positiva forte
COI: nessun conflitto dichiarato		

- La modalità di trattamento prevede la monoterapia per 5 anni oppure la sequenza tamoxifene somministrato per 2-3 anni seguito da antiaromatasi per 3-2 anni. - Alla luce dei dati degli studi MA27³³³ e FATA³⁴, gli AI non steroidei (anastrozolo, letrozolo) e steroidei (exemestane) devono essere considerati sovrapponibili in termini di efficacia.

- In premenopausa la somministrazione di AI non è in grado di sopprimere adeguatamente la sintesi ovarica di estrogeni e può associarsi allo sviluppo di patologia ovarica benigna.

L'amenorrea, che si sviluppa nelle donne in premenopausa alla diagnosi, durante chemioterapia non può essere considerata stato post-menopausale: può persistere infatti una produzione ovarica di estrogeni nonostante l'assenza di mestruazioni.

In questo sottogruppo di pazienti deve essere effettuata una valutazione dei livelli circolanti di FSH, LH ed estradiolo:

- se tali livelli rientrano nel range di pre/peri-menopausa, va intrapresa una ormonoterapia con Tamoxifene ± LHRHa oppure con Exemestane +LHRHa (vedi paragrafo LHRH analogo e relativa Raccomandazione GRADE);
- se tali livelli rientrano nel range di postmenopausa, può essere intrapresa ormonoterapia con antiaromatasi, prevedendo una valutazione periodica dei livelli circolanti di FSH, LH ed estradiolo.

-Nell'ambito del carcinoma mammario maschile la terapia endocrina adiuvante standard rimane il tamoxifene (vedere paragrafo 11.2).

RISULTATI DEGLI STUDI CON INIBITORI DELL'AROMATASI: STRATEGIA UPFRONT

Due studi randomizzati di fase III hanno confrontato tamoxifene per 5 anni vs AI per 5 anni (anastrozolo nello studio ATAC, letrozolo nello studio BIG 1-98)³⁵⁻³⁷. I risultati di questi studi sono stati raccolti in una metanalisi: l'utilizzo degli AI upfront per 5 anni rispetto a 5 anni di Tamoxifene determina un vantaggio assoluto in DFS del 2,9% a 5 anni e del 3,9% a 8 anni ($p < 0,00001$), senza vantaggio né in OS né in mortalità per carcinoma mammario. Il vantaggio in DFS è più evidente in termini di riduzione del rischio di sviluppare un tumore controlaterale (HR=0,59; $p = 0,0009$) e una recidiva locale (HR=0,70; $p = 0,003$), meno evidente in termini di riduzione del rischio di recidiva a distanza (HR=0,82; $p = 0,002$)³⁸.

RISULTATI DEGLI STUDI CON INIBITORI DELL'AROMATASI: STRATEGIA SEQUENZIALE

Efficacia della strategia switch rispetto a tamoxifene upfront

Cinque studi randomizzati hanno confrontato tamoxifene per 5 anni con una strategia sequenziale di tamoxifene per 2-3 anni seguito da AI per 3-2 anni (IES, ABCSG-8, ARNO 95, N-SAS BC03, ITA)²⁴⁻²⁹.

Sui risultati di questi studi è stata condotta una metanalisi: la strategia sequenziale rispetto a tamoxifene upfront determina un vantaggio in DFS a 5 e a 8 anni rispettivamente del 3,1% e del 3,6%, ($p < 0,00001$), in OS dell'1,1% e del 2,2% ($p = 0,004$) e in mortalità per carcinoma mammario del 0,7% e 1,7% ($p = 0,02$).

Efficacia della strategia switch rispetto ad AI upfront

Il confronto diretto tra terapia con inibitore dell'aromatasi upfront e terapia switch è stato valutato in tre studi randomizzati: lo studio BIG 1-98^{36,37}, lo studio TEAM³⁹, e lo studio FATA³⁴. In nessuno di questi studi sono emerse differenze statisticamente significative in DFS ed OS. Inoltre, non sono emerse differenze significative in termini di eventi avversi. Nello studio FATA l'incidenza di fratture patologiche è risultata sovrapponibile tra il gruppo di pazienti che ha ricevuto la terapia switch (4%) e il gruppo che ha ricevuto gli AI upfront (5%)³⁴.

La metanalisi EBCTCG sui dati individuali di pazienti arruolati in studi randomizzati che confrontavano 5 anni di AI verso 2-3 anni di Tamoxifene seguiti da 3-2 anni di AI ha invece evidenziato una differenza in DFS statisticamente significativa tra strategia upfront e switch (HR=0,9; 95% CI 0,81-0,99; $p = 0,045$), ma con un beneficio assoluto di scarsa rilevanza clinica (1,1% a 5 anni di follow-up, 0,7% a 7 anni)³. Non è invece emersa una differenza significativa in OS.

RISULTATI DEGLI STUDI CON INIBITORI DELL'AROMATASI: STRATEGIA EXTENDED

Pazienti che hanno eseguito terapia ormonale adiuvante con solo TAMOXIFENE per i primi 5 anni

La decisione di estendere la terapia ormonale oltre il quinto anno deve essere presa dopo valutazione del rischio residuo di ripresa di malattia. 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 dovrebbe essere preso in considerazione in relazione alla riduzione del rischio di ripresa evidenziato in studi clinici di fase III^{15-17,19,20} (Raccomandazione clinica: POSITIVA FORTE).

Pazienti che hanno eseguito terapia ormonale adiuvante comprendente INIBITORI DELLE AROMATASI per i primi 5 anni

QUESITO CLINICO N.11

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?

Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario operato ER-positivo e/o PgR-positivo candidate ad ormonoterapia adiuvante comprendente AI nei primi cinque anni, l'estensione ulteriore della terapia con inibitori delle aromatasi e con quale schedula, rimane ancora una questione irrisolta. Ad oggi, sette studi hanno valutato il ruolo della terapia con AI estesa, nelle pazienti che hanno eseguito terapia con AI in adiuvante nei primi cinque anni⁴⁰⁻⁴⁶. Tre studi (AERAS, GIM-4, ABCSG-16) non sono stati pubblicati in esteso e pertanto non sono stati considerati nella votazione del presente quesito^{42,44,46}. Nei rimanenti 4 studi (IDEAL, DATA, NSABP-B42, SOLE)^{40,41,43,45} la DFS non ha raggiunto la significatività statistica, ma si è evidenziato un trend positivo a favore della terapia proseguita dopo 5 anni. Nel gennaio 2019 lo studio NSABP B-42⁴³ è stato pubblicato in esteso, si trattava di uno studio randomizzato multicentrico doppio cieco, fase III volto a verificare se 5 anni di letrozolo incrementano la DFS rispetto al placebo, in pazienti in post menopausa, con neoplasia mammaria stadio I-III A, recettori ormonali positivi, libere da malattia dopo circa 5 anni di terapia ormonale adiuvante con un AI o tamoxifene seguito da AI. 3966 pazienti sono state randomizzate 1:1 a ricevere Letrozolo per ulteriori 5 anni (1983) o placebo (1983), lo studio ha dimostrato che 5 anni di letrozolo non incrementano significativamente la DFS rispetto al placebo (HR 0,85, 95% CI 0,73-0,999; $p = 0,048$); la DFS stimata a 7 anni è stata del 81,3% (95% CI 79,3-83,1) nelle

pazienti del gruppo placebo versus 84.7% (95% CI 82.9–86.4) nelle pazienti del gruppo letrozolo. Tra i secondary end points la OS è risultata non significativamente differente tra i due gruppi, mentre lo studio ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa negli eventi “breast-cancer-free interval” nel gruppo letrozolo rispetto al gruppo placebo (HR 0.71, 95% CI 0.56–0.89, $p=0.0027$). Tra gli studi sopra citati, l’unico positivo è stato presentato al più recente San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS 2018); lo studio AERAS randomizzato multicentrico open label di fase III, è stato disegnato per dimostrare un incremento della DFS estendendo il trattamento con anastrozolo per ulteriori 5 anni rispetto al placebo, nelle pazienti in post menopausa, stadio I-III, neoplasia mammaria recettori ormonali positivi, libere da malattia dopo 5 anni di terapia endocrina adiuvante con solo anastrozolo o tamoxifene per 2-3 anni seguito da anastrozolo per 3-2 anni. La DSF stimata a 5 anni è risultata essere 91.9% (95% [CI], 89.4 - 93.8) nel gruppo che proseguiva anastrozolo rispetto a 84.4% (95% CI: 80.0 to 88.0) nel gruppo placebo (hazard ratio per disease-free survival, 0.548; $P=0.0004$). Da segnalare tuttavia che la presentazione non è stata ancora seguita da pubblicazione in esteso.

Lo studio MA.17R è stato l’unico studio ad oggi pubblicato in esteso che ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo in DFS derivante dall’estensione per ulteriori 5 anni della terapia ormonale adiuvante con Letrozolo dopo 5 anni di inibitori dell’aromatasi upfront o preceduti da Tamoxifene²¹. Si trattava di uno studio randomizzato di fase III secondo il quale pazienti in post menopausa operate per carcinoma mammario recettori ormonali positivi, che avevano ricevuto terapia adiuvante con inibitori delle aromatasi per 4.5-6 anni, venivano randomizzate a ricevere letrozolo 2.5 mg per ulteriori 5 anni versus placebo. Da notare tuttavia alcuni bias: 1) circa il 70% delle pazienti arruolate in entrambi i bracci dello studio aveva ricevuto Tamoxifene per una durata superiore a 4.5 anni, e quindi erano già state sottoposte ad una ormonoterapia adiuvante extended di Tamoxifene per 5 anni + AI per ulteriori 5 anni; 2) nello studio MA.17R la definizione di DFS era: tempo intercorso tra la randomizzazione e la ricaduta da neoplasia mammaria (mammella, parete toracica, linfonodi o metastasi a distanza) o sviluppo di una nuova neoplasia mammaria primitiva, escludendo dunque l’evento morte o seconda neoplasia primitiva⁴⁷.

Al meeting SABCS 2018 il gruppo EBCTCG di Oxford ha presentato i risultati di una metanalisi che ha preso in considerazione 11 trials (compresi la maggior parte dei già citati), 22192 donne, volta a valutare l’efficacia dell’estensione della terapia con AI dopo cinque anni o più di terapia endocrina adiuvante⁴⁸. Lo studio ha dimostrato il 33 % di riduzione proporzionale del rischio di ricaduta nelle pazienti che avevano eseguito 5 anni di tamoxifene (RR 0.67, CI 0.57-0.79 P 0.00001) e del 19 % nelle pazienti che avevano eseguito AI in precedenza (RR 0.81, CI 0.73-0.90 P 0.00010), beneficio assoluto della terapia con AI rispetto a placebo proporzionale all’incremento dei linfonodi coinvolti. Si deve considerare tuttavia che la metanalisi non comprende ancora i risultati dello studio AERAS e non è stata seguita da pubblicazione in esteso.

L’unico tra i citati ad aver investigato la schedula di trattamento è stato lo studio SOLE, si trattava di uno trial di fase III randomizzato multicentrico che aveva arruolato pazienti in post menopausa, con neoplasia mammaria monolaterale operata, linfonodi positivi alla diagnosi, recettori ormonali positivi, libere da malattia dopo 5 anni di terapia ormonale adiuvante, randomizzate a trattamento con letrozolo per ulteriori cinque anni secondo schedula intermittente versus trattamento in continuo⁴⁵. Lo studio non ha dimostrato la superiorità in termini di DSF (primary end point) della schedula intermittente rispetto a quella in continuo. (DSF Gruppo pazienti in terapia con schedula intermittente 85.8%, 95% CI 84.2–87.2 vs 87.5%, 95% CI 86.0–88.8, nel gruppo terapia in continuo, hazard ratio 1.08, 95% CI 0.93–1.26; $p=0.31$.)

Si segnala inoltre che nessuno studio ha evidenziato vantaggio in OS.

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 clinica
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 ulteriore della terapia con inibitori delle aromatasi può essere presa in considerazione in funzione del rischio residuo di ripresa di malattia.	Positiva debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

. 3-SOPPRESSIONE OVARICA

SOPPRESSIONE OVARICA NELL'AMBITO DELLA TERAPIA ENDOCRINA ADIUVANTE IN PREMENOPAUSA.

Lo studio SOFT e lo studio TEXT^{22,23,50} sono i due principali studi randomizzati ad aver valutato il ruolo della soppressione ovarica (OFS) nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario ormonoresponsivo. Lo studio SOFT ha valutato il ruolo dell'OFS in aggiunta a tamoxifene o exemestane vs la sola terapia con tamoxifene (randomizzazione:1) tamoxifene, 2) soppressione ovarica + tamoxifene, 3) soppressione ovarica + exemestane). Lo studio TEXT ha invece confrontato OFS + tamoxifene vs OFS + exemestane.

Nello studio SOFT ad un follow mediano di 5.6 anni l'aggiunta dell'OFS al tamoxifene non ha determinato un vantaggio significativo in DFS nella popolazione globale dello studio, mentre un trend a favore della soppressione ovarica è emerso nel gruppo di pazienti a maggior rischio di recidiva: 1) le pazienti che avevano ricevuto chemioterapia adiuvante (HR=0,78; 95% CI, 0,60-1,02), 2) e le pazienti con età inferiore ai 35 anni, il 94% delle quali aveva ricevuto chemioterapia adiuvante (DFS a 5 anni 78,9%, 95% CI 69,8-85,5 vs 67,7%, 95% CI 57,3-76)²².

Recentemente è stato pubblicato l'update dello studio ad un follow-up mediano di 7.4 anni²³: l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene ha determinato un vantaggio in DFS statisticamente significativo in tutta la popolazione di studio, con una riduzione del rischio di recidiva del 24% (HR=0,76; 95%CI 0,62-0,93; p=0,009), e un beneficio assoluto del 4,1% (83,2% vs 78,9%). Anche la sopravvivenza globale 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). Permane l'assenza di differenza significativa in DFS e OS nel gruppo di pazienti non trattate precedentemente con chemioterapia. Pertanto, la votazione del QUESITO GRADE N.1 (QUESITO CLINICO n 12) è stata ripetuta alla luce dei dati aggiornati, ma la raccomandazione è rimasta invariata.

QUESITO CLINICO n. 12 (RIFERIRSI AL quesito GRADE n. 1) (Diagramma n. 8)

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?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo, <u>a basso rischio</u> , l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene non dovrebbe essere presa in considerazione	Negativa Debole
Votanti: Stefania Gori, Maria Vittoria Dieci, Laura Biganzoli, Benedetta Conte, Laura Cortesi, Carmen Criscitiello, Alessia Levaggi, Filippo Montemurro, Alberto Zambelli. COI: nessun conflitto dichiarato		

Leggere capitolo 14- Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

QUESITO CLINICO n. 13 (RIFERIRSI AL quesito GRADE n. 2) (Diagramma n. 8)

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?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo, <u>ad alto rischio</u> , l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene dovrebbe essere presa in considerazione in prima intenzione	Positiva forte
Votanti: Catia Angiolini, Laura Biganzoli, Corrado Tinterri, Laura Cortesi, Andrea De Censi, Alba Fiorentino, Lucia Del Mastro, Antonio Frassoldati COI: Dr. Fabio Puglisi astenuto dalla votazione della raccomandazione		

Leggere capitolo 14- Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

La combinazione LHRHa + AI è stata valutata rispetto a LHRHa + tamoxifene in due studi randomizzati. Nello studio austriaco (ABCSG-12), 1803 donne in premenopausa con tumori ormonoresponsivi in stadio I-II sono state randomizzate a ricevere goserelin e tamoxifene o goserelin 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^{51,52}.

È stata pubblicata l'analisi congiunta di due studi randomizzati di fase III, denominati rispettivamente SOFT e TEXT, che hanno coinvolto più di 5700 donne con carcinoma mammario ER e/o PgR positivo per rispondere al quesito circa il ruolo degli agenti antiaromatasi in premenopausa. Nel 2011 lo Steering Committee ha deciso di effettuare una analisi congiunta dei due trial al fine di favorire una più precoce maturazione dei risultati⁵⁰. Tale analisi ha incluso 4690 pazienti. I trial TEXT e SOFT prevedevano l'assegnazione ad uno dei seguenti trattamenti: 1. Tamoxifen con soppressione della funzione ovarica (T+OFS), 2. Exemestane con soppressione della funzione ovarica (E+OFS). La soppressione della funzione ovarica è stata ottenuta mediante l'impiego di uno dei seguenti approcci: LHRH analogo (triptorelina), ooforectomia, irradiazione delle ovaie.

Ad un follow up mediano di 68 mesi le donne che hanno ricevuto E+OFS hanno ottenuto un significativo vantaggio in DFS (HR=0,72; 95% IC 0,60-0,85; p<0,001) rispetto alle donne trattate con T+OFS. In particolare, la DFS a 5 anni è stata pari a 91,1% vs 87,3% (E+OFS vs T+OFS). Inoltre, nelle pazienti che hanno ricevuto E+OFS sono state osservate una riduzione del rischio di recidiva mammaria (HR=0,66, 95% IC 0,55-0,80; p<0,001) e una riduzione del rischio di recidiva a distanza (HR=0,78, 95% IC 0,62-0,97; p=0,02). Nessuna differenza significativa è emersa in overall survival (HR=1,14, 95% IC 0,86-1,51) fra i due trattamenti (OS a 5 anni in E+OFS vs T+OFS: 95,9% vs. 96,9%).

Di recente è stato pubblicato l'aggiornamento ad un follow up mediano di 9 anni²³: permane un vantaggio in DFS statisticamente significativo a favore delle donne trattate con exemestane + soppressione ovarica (HR=0,77, 95% CI 0,67-0,90; p<0,001). La DFS a 8 anni è risultata essere dell'86,8% nel braccio exemestane + soppressione ovarica vs 82,8% del braccio tamoxifene + soppressione ovarica. Analogamente, anche il BCFI e la DDFS sono risultati significativamente migliori nel braccio exemestane + OS, mentre la sopravvivenza globale continua ad essere paragonabile nei due bracci di trattamento. In termini di effetti collaterali, nel gruppo E+OFS è stata osservata una maggiore incidenza di artromialgie, osteoporosi, fratture ossee e sintomi menopausali (secchezza vaginale, perdita della libido, dispareunia). Di contro, fra le donne trattate con T+OFS vi è stato un maggiore riscontro di eventi tromboembolici, vampate di calore, sudorazione e incontinenza urinaria.

Le pazienti arruolate all'interno dello studio completavano un questionario di qualità di vita (QoL) comprendente vari indicatori globali e relativi ai sintomi a diversi intervalli (al basale, ogni 6 mesi per 24 mesi, e annualmente negli anni da 3 a 6)⁵³. Le differenze in termini di variazione della QoL dal basale tra i due trattamenti sono state valutate a 6, 24 e 60 mesi. Al momento dell'analisi, il *follow-up* mediano era di 5.7 anni. Il trattamento con tamoxifen + soppressione ovarica ha generato più *hot flushes* e sudorazione durante il periodo di 5 anni rispetto al trattamento con exemestane + soppressione ovarica, sebbene sia stato osservato un miglioramento progressivo di tali sintomi. Le pazienti che hanno ricevuto exemestane + soppressione ovarica hanno riportato maggiore secchezza vaginale, perdita dell'interesse sessuale e difficoltà nel raggiungere l'eccitazione. Tali differenze si sono mantenute nel tempo. Una maggiore incidenza di dolore osseo o articolare è stata osservata, specie a breve termine, tra le pazienti che hanno ricevuto exemestane + OFS. Alterazioni degli indicatori globali di QoL dal basale sono risultate modeste e simili tra i due regimi terapeutici nei 5 anni.

I risultati contrastanti dello studio austriaco 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.

QUESITO CLINICO n. 14 (RIFERIRSI AL quesito GRADE n. 3) (Diagramma n. 8)

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?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	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.	Positiva Debole
Votanti: Catia Angiolini, Laura Biganzoli, Corrado Tinterri, Laura Cortesi, Andrea De Censi, Alba Fiorentino, Lucia Del Mastro, Antonio Frassoldati COI: Dr. Fabio Puglisi astenuto dalla votazione della raccomandazione		

Leggere capitolo 14- Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

LHRH-ANALOGO PER LA PREVENZIONE DELL'AMENORREA INDOTTA DA CHEMIOTERAPIA (VEDERE LINEE GUIDA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NEI PAZIENTI ONCOLOGICI AIOM 2017)

Gli analoghi di LHRH sono stati utilizzati nelle donne in premenopausa durante la chemioterapia per proteggere la funzione ovarica in diversi studi di fase III con risultati in parte contrastanti⁵⁴⁻⁶⁰. Il meccanismo con cui gli analoghi proteggono la funzione gonadica non è noto.

Recentemente è stata condotta una metanalisi sui dati individuali delle pazienti arruolate nei principali studi di fase III randomizzati che hanno valutato l'effetto protettivo di LH-RHa in corso di CT su funzione ovarica e fertilità⁶¹. La metanalisi ha incluso i dati individuali delle pazienti arruolate negli studi PROMISE, POEMS, OPTION, GBG-37 ZORO, e nello studio Moffitt-led. Gli end-point primari erano l'insufficienza ovarica prematura (come da definizione specifica di ciascun trial) e l'incidenza di gravidanze post-trattamento. L'incidenza di insufficienza ovarica prematura è risultata significativamente diminuita nelle pazienti che hanno ricevuto LHRHa (14,1% vs 30,9%; OR=0,38, 95% CI 0,26-0,57; p<0,001), e l'incidenza di gravidanze è risultata significativamente aumentata (10,3% vs 5,5%; incidence rate ratio=1.83; 95% CI, 1.06 to 3.15; P = 0.03).

Alla luce delle attuali evidenze, è possibile valutare l'utilizzo di LHRH-analogo durante chemioterapia per la prevenzione della menopausa indotta da chemioterapia nelle pazienti più giovani e desiderose di preservare la funzionalità ovarica.

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 certezza⁶²⁻⁶³. 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 negativo⁶⁴. 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+)⁶⁵⁻⁶⁸. Resta 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^{1,69}.

Nella Tabella 5.2 sono riportati i principali regimi chemioterapici adiuvanti.

Tabella 5.2. 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		

Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
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		
<u>Schemi con antracicline e senza taxani</u>				
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	4	
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		
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	

Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
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	
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^{1,69}.

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)⁷⁰.

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 cardiotoxicità;

-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)⁷¹. 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 2-98⁷² 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)⁷³.

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 settimane⁷⁴.

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 pubblicato⁷⁵. 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.

E' 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 Oncology⁷⁶ 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 positivi⁷⁷.

-Chemioterapia adiuvante dose-dense

Nella revisione sistematica e metanalisi condotta da Bonilla et al. sono stati valutati 10 studi randomizzati che confrontavano la chemioterapia dose dense con la chemioterapia secondo schedula standard nel setting neoadiuvante o adiuvante. La chemioterapia dose dense è risultata associata ad un miglioramento significativo nella disease free survival e nella overall survival, più evidente nel sottogruppo di pazienti con recettori ormonali negativi⁷⁸.

Lo studio GIM 2 ha confrontato una sequenza di FEC o EC X 4 e taxolo 175 mg/mq X 4 somministrati con riciclo convenzionale (ogni 3 settimane) o a riciclo accelerato (ogni 2 settimane) con supporto di fattore di crescita peghilato in circa 2.000 pazienti con carcinoma mammario con linfonodi ascellari positivi. Ad un follow-up mediano di 7 anni, la terapia dose dense è risultata associata a migliore DFS ed OS indipendentemente dallo stato recettoriale ormonale⁷⁹.

QUESITO CLINICO n. 15 (RIFERIRSI AL quesito GRADE n. 4) (Diagramma n. 4, Diagramma n. 7)

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?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nelle donne con carcinoma mammario operato linfonodi positivi, HER2-negative candidate a chemioterapia gli schemi a base di antracicline e taxani dose dense dovrebbero essere presi in considerazione in prima intenzione	Positiva Forte
Partecipanti: Catia Angiolini, Laura Biganzoli, Corrado Tinterri, Laura Cortesi, Andrea De Censi, Alba Fiorentino, Antonio Frassoldati		

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
COI: Dr.ssa Lucia Del Mastro e Dr. Fabio Puglisi astenuti dalla votazione della raccomandazione		

Leggere capitolo 14- Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

-Ruolo degli antimetaboliti in schemi con antracicline e taxani

Un possibile passo successivo nel potenziamento degli schemi di chemioterapia adiuvante è quello di aggiungere un antimetabolita alla sequenza antraciclina → taxano. Vari studi hanno valutato l'aggiunta della capecitabina ad uno schema contenente antracicline e taxani taxano.⁸⁰⁻⁸⁴⁻⁷⁰

Globalmente, nessuno di questi studi ha dimostrato un vantaggio a favore del braccio con la capecitabina associata al taxano in termini di DFS e, solo in uno studio, è stato osservato un potenziale vantaggio nel sottogruppo di pazienti con tumore triplo negativo⁸⁰. Inoltre, l'aggiunta della capecitabina ha comportato un incremento delle tossicità legate al trattamento.

Neppure l'aggiunta della gemcitabina al paclitaxel dopo antraciclina e ciclofosfamide dose-dense ha evidenziato un vantaggio in DFS e in OS⁸⁵.

Regimi chemioterapici contenenti antraciclina seguita da capecitabina in aggiunta al taxano oppure da gemcitabina in aggiunta al taxano NON possono essere considerati uno standard terapeutico.

Lo studio GIM2 ha valutato, oltre che al ruolo della dose density, anche quello del fluorouracile in aggiunta all'epirubicina e alla ciclofosfamide (FEC vs EC). Ad un follow-up mediano di 7 anni, non sono state riscontrate differenze significative tra FEC ed EC in termini di outcome, mentre l'EC è risultato associato ad una riduzione dell'incidenza di neutropenia, febbre e vomito⁷⁹. **Questi risultati suggeriscono l'omissibilità del 5-fluorouracile da schemi tipo FEC quando utilizzati in sequenze contenenti paclitaxel.**

5.2.4 Terapia adiuvante con agenti anti-HER2

Nella Tabella 5.3 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 dovrebbe essere preso in considerazione in prima intenzione il trastuzumab, anticorpo monoclonale per il dominio extracellulare di HER2 per la durata di 1 anno^{4,86-91}.

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo candidate ad un regime con antraciclina seguito da un taxano (es. AC→Paclitaxel), il trastuzumab dovrebbe essere iniziato 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, il trastuzumab dovrebbe essere somministrato dopo il completamento della chemioterapia⁸⁸.

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo non candidate a trattamento con antracicline, può essere considerato uno schema di chemioterapia con docetaxel e carboplatino (ogni 21 giorni) con trastuzumab concomitante. (Il trastuzumab dovrebbe essere proseguito poi fino al completamento di un anno di trattamento)⁹².

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo, il trastuzumab può essere somministrato contemporaneamente alla radioterapia adiuvante⁹³.

Tabella 5.3. Schemi di chemioterapia in associazione a trastuzumab

Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
--------	---------	-----------------	-----------------	------

AC/EC → paclitaxel e trastuzumab	Adriamicina <i>oppure</i> 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 <i>oppure</i> 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 <i>oppure</i> 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 → trastuzumab	Dopo 4-6 di chemioterapia, iniziare Trastuzumab	8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trattamento avviato al termine della 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)^{86-92,94-96}.

La metanalisi Cochrane, che ha incluso anche i dati dello studio NOAH di chemioterapia preoperatoria +/- trastuzumab seguita o meno da tarstuzumaba diuvante, 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%)⁸⁸.

Dati tratti dallo studio 9831 indicano che la somministrazione concomitante di Trastuzumab e radioterapia non aumenta il rischio di eventi avversi acuti⁹³.

CARDIOTOSSICITÀ' DI TRASTUZUMAB

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 adiuvanti⁹⁷. 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. Al di là di considerazioni riguardo quanto effettivamente questi elevati tassi di tossicità cardiologica siano rappresentativi della realtà, essi pongono ancora una volta l'accento sulla necessità di un'attenta valutazione del rapporto tra beneficio e rischio del trattamento con trastuzumab 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 negative¹⁰³⁻¹⁰⁴. 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 (HERA⁸⁹ e BCIRG 006⁹² e un gruppo limitato di pazienti nello studio NCCTG N98-31⁸⁸ e FinHer⁹⁵), 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^{89,92}. 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 CLINICO N. 16 (Diagramma n. 5, Diagramma n. 6)

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?

Studi retrospettivi hanno evidenziato che i tumori HER2-positivi ≤ 1 cm, N0 hanno una prognosi peggiore rispetto alle controparti HER2 negative^{103,104}.

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 clinica, hanno preso in considerazione il confronto tra il trattamento contenente trastuzumab vs. il trattamento senza trastuzumab o nessun trattamento.

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.

Le evidenze in termini di esiti di beneficio sono riassunte in tabella.

Studio	FU mediano	pT1ab/pN0 N	pT1a (%)	pT1b (%)	Gruppi	Outcome
De Nonneville et al. 2017 ¹⁰⁴	5.3 y (untreated) 3.2 y (treated)	356	39	61	CT+Trast CT Nessuna terapia	HR 0.16 (95% CI 0.05-0.55) ^a HR 0.26 (95% CI 0.06-1.13) ^a ref
Van Ramshorst et al. 2016 ¹⁰⁵	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 ¹⁰⁰	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 ¹⁰⁶	3.6 y	276	30.1	69.9	CT+trast Nessuna terapia	99% ^e 93% ^e
Olszewski et al. 2013 ⁹⁹	4.3 y	205	NA	NA	Trast No trast	HR 0.50 (95% CI 0.05-5.26) ^f ref
McArthur et al. 2011 ⁹⁶	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

- DFS
- The vast majority received both
- Breast cancer-specific survival at 8 years
- DFS at 5 years
- DFS at 40 months
- Risk of recurrence
- Invasive-DFS at 3 years

I risultati suggeriscono che pazienti con linfonodi ascellari negativi con tumori piccoli (pT≤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). Inoltre, 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 clinica
---------------------------------------	--------------------------------	--

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
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	Positiva debole
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 concomitanza⁹². 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, affrontati nel QUESITO CLINICO N.17.

QUESITO CLINICO N. 17 (Diagramma n. 5, Diagramma n. 6)

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?

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 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 ascellare¹⁰⁹. 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)¹¹⁰. 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. 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 rilevante¹¹¹.

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)¹¹². 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 grado ¹¹³

La qualità delle evidenze risulta bassa in quanto esiste un solo studio prospettico non randomizzato esposto a rischio di selection bias. Inoltre, 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 \leq 2cm, recettori ormonali negativi, pazienti meno giovani).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
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 ^{109,110} .	Positiva debole
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^{86-90,93,97}. Ad oggi, la durata di 1 anno di trastuzumab rimane lo standard. 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 trastuzumab¹¹⁴.

Nello studio FINHER^{94,95}, 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 PHARE¹¹⁵. 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 studio¹¹⁶ recentemente 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/mq 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 gruppi¹¹⁶.

Lo studio di fase III Short-HER¹¹⁷ 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

dua 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 SOLD¹¹⁸, 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 PERSEPHONE¹¹⁹ è un ulteriore studio di non-inferiorità randomizzato tra chemioterapia + trastuzumab per 6 mesi o chemioterapia + trastuzumab 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 ALTO¹²⁰, 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 cardiotossicità è stata bassa in tutti i bracci di trattamento. Lapatinib non è approvato per l'utilizzo nel setting adiuvante.

Lo studio di fase III APHINITY¹²¹ 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 cardiotossicità. Il trattamento con Pertuzumab ha determinato una maggiore incidenza di diarrea.

Pertuzumab adiuvante in associazione a chemioterapia e trastuzumab è stato approvato dall'EMA per le pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo ad alto rischio di recidiva (linfonodi positivi o recettori ormonali negativi); in Italia è attualmente in classe Cnn.

5.2.5 Ruolo dei Bifosfonati e di Denosumab

Il ruolo dei bifosfonati nell'ambito del trattamento adiuvante del carcinoma mammario è tuttora in via di definizione e comprende due importanti aspetti:

- La prevenzione e il trattamento della perdita ossea indotta dai trattamenti adiuvanti;
- La prevenzione delle ricadute ed il miglioramento della sopravvivenza.

Prevenzione e trattamento della perdita ossea indotta dai trattamenti adiuvanti

Per quanto riguarda la prevenzione della perdita minerale ossea tre studi (Z-FAST $n=602$, ZO-FAST $n=1065$, E-ZO-FAST $n=527$) hanno confrontato l'efficacia dell'acido zoledronico 4 mg ev ogni 6 mesi, somministrato dall'inizio del trattamento adiuvante con AI o al raggiungimento di $BMD < -2$ /frattura spontanea¹²². L'update a 61 mesi dello studio Z-FAST ha mostrato che ritardare l'inizio del trattamento con bifosfonati si traduce in una perdita in BMD alla colonna lombare e al femore rispetto al basale ($p < 0,0003$) mentre l'inizio immediato porta ad un guadagno in BMD che si protrae per tutta la durata del trattamento ($p < 0,0003$). Analoghi risultati sono stati raggiunti dall'analisi a 36 mesi degli studi ZO-FAST e E-ZO-FAST. La capacità dei bifosfonati di ridurre l'incidenza di fratture non traumatiche è stata oggetto come endpoint secondario o nell'ambito di analisi esplorative di studi sottopotenziati per dimostrare differenze. 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 o placebo ogni 6 mesi s.c.^{123,124}. L'endpoint primario era il tempo alla prima frattura. Denosumab ha mostrato di ridurre in maniera significativa il tempo alla prima frattura rispetto a placebo (HR = 0,5, 95% CI 0,39-0,65, $p < 0,0001$).

Prevenzione delle ricadute ed il miglioramento della sopravvivenza.

Bifosfonati

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 oppure anastrozolo associati a LHRH-analogo (trattamento somministrato per 3 anni). Ad un follow-up di circa 48 mesi questo studio ha dimostrato un vantaggio relativo del 35% (assoluto: 3,2%) in sopravvivenza libera da malattia a favore del gruppo di pazienti che ricevevano anche acido zoledronico¹²⁶. Un aggiornamento recente di questo studio 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%.¹²⁷

Lo studio AZURE¹²⁸ 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.

Una metanalisi ha raccolto i dati individuali di circa 18.000 delle 23.000 donne arruolate negli studi randomizzati con bisfosfonati vs controllo in donne operate per carcinoma della mammella¹²⁹. In questo studio l'uso dei bisfosfonati è risultato associato ad una riduzione del 34% del rischio di sviluppare metastasi ossee nelle donne in post-menopausa, corrispondente ad un aumento del 3% circa della sopravvivenza senza metastasi ossee a 10 anni. Questo effetto non è stato osservato nelle donne in pre-menopausa e per le ricadute metastatiche esclusivamente extraossee. Sempre nel setting post-menopausale, i bisfosfonati sono risultati associati ad una riduzione del rischio di morte per cancro della mammella del 17%, corrispondente ad una riduzione assoluta a 10 anni del 3,1%, e della mortalità da qualunque causa del 2,3%. L'effetto è stato osservato sia per gli aminobisfosfonati come l'acido zoledronico che per il clodronato e sia per schedule da "malattia metastatica" che da "prevenzione dell'osteoporosi/osteopenia.

Lo studio SWOG S0307 ha confrontato l'efficacia di 3 bisfosfonati; 6,097 pazienti con carcinoma mammario operato stadio I-III sono state randomizzate a ricevere clodronate (1600 mg po qd), ibandronate (50 mg po qd) o acido zoledronico (4 mg IV mensile x 6, quindi q3 mesi x 2,5 anni) per una durata totale di 3 anni. Lo studio non ha mostrato differenze per quanto riguarda l'endpoint primario con una DFS a 5 anni dell'88% per clodronato e acido zoledronico e dell'87% per ibandronato¹³⁰. L'incidenza di ONJ è stata più alta per acido zoledronico (1,2%), rispetto a ibandronato (0,6%), e clodronato (0,3%). Le fratture non differivano tra i bracci.

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 o placebo ogni 6 mesi s.c.^{123,124} L'endpoint primario era il tempo alla prima frattura (vedi i risultati nel paragrafo precedente relativo alla prevenzione e trattamento della perdita minerale ossea). Ad un follow up di 8 anni, Denosumab si è dimostrato in grado di migliorare significativamente la DFS: HR 0.82, 95% CI 0.69-0.98, p=0.026; tasso a 5 anni pari all'87.3% vs 77.5% con placebo).

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 Denosumab. Non è stata osservata nessuna differenza in termini di sopravvivenza libera da metastasi ossee, DFS o OS¹²⁵.

Farmaci antiriassorbitivi ossei nel setting adiuvante: raccomandazioni per la pratica clinica

QUALI FARMACI ANTIRIASSORBITIVI

Da quanto riportato in letteratura, gli aminobisfosfonati ed il denosumab rappresentano la categoria di farmaci di prima scelta nella gestione della salute ossea nel carcinoma della mammella in quanto in grado di prevenire la perdita di BMD in corso di trattamento ormonale adiuvante.

Per i bisfosfonati, alendronato, risedronato e ibandronato, sono stati somministrati alle stesse dosi di quelle utilizzate nell'osteoporosi post-menopausale per la riduzione del rischio di frattura^{131,132}.

L'acido zoledronico è stato utilizzato al dosaggio di 4 mg e.v./6 mesi (diverso da quello utilizzato nell'osteoporosi che è pari a 5 mg e.v. una volta all'anno), con effetti sulla BMD simili a quelli ottenuti nell'osteoporosi post-menopausale¹³³.

Come riportato, l'efficacia antifratturativa è stata dimostrata direttamente per denosumab 60 mg s.c./6 mesi nelle donne in postmenopausa in terapia con inibitori dell'aromatasi^{134,135}, con un effetto indipendente dall'età, dalla durata della terapia endocrina e dal valore della BMD.

In tutte le altre condizioni (donne in pre-menopausa in terapia con GnRH agonisti, donne in menopausa da chemioterapia) si è solo valutata la risposta in termini di BMD. Tuttavia l'entità dell'effetto sulla BMD nella cancer treatment-induced bone loss (CTIBL), ai medesimi dosaggi utilizzati nell'osteoporosi post-menopausale è stata sovrapponibile lasciando supporre un medesimo effetto antifratturativo¹³¹.

QUANDO E CON QUALI TEMPISTICHE

Il momento per iniziare il trattamento per prevenire la CTIBL e le fratture ad essa correlate non è univocamente definito a livello internazionale. Nel tempo si è guadagnato un livello sempre più

conservativo di livelli di BMD, fino a considerare livelli molto vicini alla norma, in particolare se in presenza di fattori di rischio^{131,132}.

In considerazione dei seguenti fattori:

- 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 particolarmente elevata in tutte le forme di osteoporosi indotta da terapia endocrina adiuvante, come 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- e post-menopausa la terapia con inibitori del riassorbimento è più efficace se utilizzata up-front anziché dopo una frattura o perdita di BMD^{132,136};
- 5) l'evidenza che la riduzione del rischio fratturativo (con denosumab) prescinde dai livelli di BMD al momento dell'inizio della terapia antiriassorbitiva¹³⁴;

si raccomanda di considerare l'uso di bisfosfonati o denosumab all'inizio della terapia endocrina adiuvante con antiaromatasi per pazienti postmenopausali o per pazienti premenopausali al momento dell'amenorrea indotta da chemioterapia o da GnRH.

In linea con queste considerazioni, dal 2015 AIFA ha reso rimborsabili i farmaci antiriassorbitivi ossei per le pazienti in blocco ormonale adiuvante quale terapia di prevenzione primaria.

Ad oggi i dati disponibili evidenziano che l'uso di bisfosfonati adiuvanti determina un significativo miglioramento della DFS in donne in postmenopausa¹²⁹, mentre discordanti sono i dati relativi all'effetto del denosumab adiuvante nei due studi randomizzati¹²³⁻¹²⁵. Tuttavia, nonostante l'evidenza disponibile, i bisfosfonati ad oggi non possono essere prescritti allo scopo di migliorare la sopravvivenza.

Secondo la nota 79 (determina n. 589 della GU n.115 del 20-05-2015), infatti, Alendronato (\pm vitD), Risedronato, Zoledronato e Denosumab sono prescrivibili a carico del SSN come farmaci di prima scelta nella prevenzione primaria delle fratture osteoporotiche in donne in menopausa a rischio elevato a causa di blocco ormonale adiuvante per carcinoma mammario. Lo zoledronato è prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate. Per il denosumab 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 1490 della GU n.279 del 30-11-2015 si evidenzia che anche gli oncologi rientrano tra specialisti accreditati per la prescrizione di Denosumab 60 mg semestrale.

DURATA OTTIMALE

La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati o denosumab nelle donne con carcinoma della mammella non è definita tuttavia si può ragionevolmente consigliare che vada proseguita almeno per il periodo di trattamento con GnRH e /o anti-aromatasi. I dati a supporto di tale raccomandazione sono indiretti^{131,137} ma corrispondono all'evidenza per cui in una donna in terapia adiuvante con inibitori della 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.

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 capo-collo¹³⁸

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^{139,140}.

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) e 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^{141,142}.

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^{138,139}. 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^{143,144}.

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-SICMF¹⁴¹

Per la sospensione del farmaco in previsione di un intervento odontoiatrico sia in oncologia sia nell'osteoporosi, dato il favorevole rapporto rischio/beneficio, ogni decisione andrà 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 accettabile¹⁴⁵

6 Terapia sistemica neoadiuvante nel carcinoma mammario operabile e nel carcinoma mammario localmente avanzato non operabile

(Diagramma n.9)

La terapia sistemica neoadiuvante si riferisce al trattamento sistemico del carcinoma mammario prima della terapia chirurgica potenzialmente radicale. Tipicamente, il trattamento neoadiuvante ha assunto la forma di chemioterapia (eventualmente associata a farmaci biologici), sebbene vi sia un crescente interesse a espandere il ruolo della terapia endocrina neoadiuvante in alcuni sottogruppi di pazienti con malattia endocrino-sensibile.

OBIETTIVI

Tumori operabili- Se lo scopo primario della terapia sistemica adiuvante è quello di ridurre il rischio di recidiva a distanza e il rischio di mortalità da carcinoma mammario, lo scopo di somministrare la stessa terapia in forma neoadiuvante è anche quello di ridurre il tumore, consentendo un intervento chirurgico meno esteso, migliori risultati estetici e minori complicanze postoperatorie¹⁻⁵. Inoltre, la terapia neoadiuvante consente anche una valutazione precoce dell'efficacia della terapia sistemica, in particolare la presenza o meno di malattia invasiva residuale dopo neoadiuvante rappresenta un rilevante fattore di prognosi.

Sebbene fosse stato ipotizzato un miglioramento della sopravvivenza globale (OS) delle pazienti a seguito della chemioterapia neoadiuvante (NACT), gli studi randomizzati non hanno dimostrato questo vantaggio e in termini di sopravvivenza globale la strategia pre-operatoria e post-operatoria appaiono equivalenti^{1,3,6-12,18}. Una metanalisi per singola paziente ha confrontato gli esiti della chemioterapia neoadiuvante vs. adiuvante, sulla base dei dati provenienti da 4.756 donne in 10 studi avviati tra il 1983 e il 2002¹⁸: la NACT è stata associata all'incremento dei tassi di chirurgia conservativa (65 vs. 49%); la NACT è stata associata a un aumento del rischio di recidiva locale (21,4% vs. 15,9%, HR: 1,37, IC 95% 1,17-1,61), attribuibile almeno in parte al maggiore uso di chirurgia conservativa; la NACT non è stata associata ad alcun vantaggio in sopravvivenza, dal momento che non è stata osservata alcuna differenza tra la chemioterapia neoadiuvante vs. adiuvante circa i tassi di recidiva a distanza (38,2% vs 38%) o di mortalità per tumore mammario (34,4 contro 33,7%).

Tumori localmente avanzati non operabili e carcinoma infiammatorio- In questi casi la paziente è giudicata non suscettibile di intervento chirurgico quale primo trattamento in quanto non operabile in modo radicale (per le dimensioni e/o per la presenza di N2/N3 clinico) e pertanto il trattamento sistemico neoadiuvante ha la finalità di permettere la successiva chirurgia. Una chirurgia conservativa può essere presa in considerazione per le pazienti che ottengono una ottima risposta dopo trattamento neoadiuvante, tranne che nelle pazienti con mastite carcinomatosa nelle quali la eventuale chirurgia (qualora fattibile) sarà sempre la mastectomia associata a dissezione ascellare.

SELEZIONE DELLA PAZIENTE - Sebbene originariamente sviluppata per pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato non operabile, la NACT viene ora frequentemente somministrata a pazienti con tumori operabili, nel tentativo di migliorare gli esiti cosmetici e le complicanze chirurgiche. Le indicazioni sono di seguito elencate:

Carcinoma mammario localmente avanzato - Le pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato (stadio IIB-IIIC), indipendentemente dal sottotipo, sono ideali candidate per la chemioterapia neoadiuvante perché nella maggioranza dei casi non suscettibili di chirurgia conservativa e perché il rischio di recidiva giustifica un programma di chemioterapia sistemica.

Carcinoma mammario in stadio iniziale - Le pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale (compresi gli stadi I o IIA) sono candidate idonee per la chemioterapia neoadiuvante qualora la chirurgia conservativa

non sia proponibile (per esempio a causa di un elevato rapporto tumore-seno o se l'esito cosmetico atteso sia subottimale per una particolare localizzazione tumorale). Nei casi di pazienti affette da carcinoma triplo negativo (TNBC) o HER2+ la NACT è fortemente incoraggiata poiché queste pazienti sono di norma candidate a un trattamento chemioterapico post-chirurgico e poiché questi sottotipi tumorali sono particolarmente sensibili alle cure¹³. Diversamente, il ruolo della NACT nelle pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- è meno chiaro¹⁴⁻¹⁷; in particolare, rimane inesausta la domanda se a queste pazienti debba essere offerta la NACT o la terapia endocrina neoadiuvante (NET).

LA RISPOSTA PATOLOGICA COMPLETA - Oltre agli obiettivi clinici, la terapia 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 neoadiuvante, prevede l'assenza di malattia invasiva residua a livello mammario e l'assenza di malattia misurabile in qualsiasi linfonodo ascellare (ypT0ypN0). Poiché l'eventuale persistenza di carcinoma *in situ* non influisce sul rischio di recidiva a distanza, il caso di esclusiva malattia intraduttale residua continua a corrispondere alla definizione di pCR (ypT0/is ypN0).**

La pCR documentata alla chirurgia dopo NACT riveste un significato prognostico rilevante¹⁹⁻²¹. Nel 2014 una metanalisi per singola paziente che ha analizzato 11.955 pazienti incluse in 12 studi clinici randomizzati di neoadiuvante (CTneoBC): l'eradicazione del tumore dalla mammella e dai linfonodi (ypT0ypN0 o ypT0/is ypN0) era associata ad una migliore EFS (ypT0ypN0: HR 0,44, 85% CI 0,39-0,51; ypT0/is ypN0: HR 0,48, 95% CI 0,43-0,54) e OS (HR 0,48, 95% CI 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 TNBC (EFS: HR 0,24, 95% CI 0,18-0,33; OS: HR 0,16, 95% CI 0,11-0,25) e HER2-positivi (EFS: HR 0,39, 95% CI 0,31-0,50; OS: HR 0,34, 95% CI 0,24-0,47)¹⁹. La metanalisi ha permesso di confermare questo effetto prognostico a livello individuale ("per paziente") ma non a livello di protocollo chemioterapico ("per trial").

VALUTAZIONE PRE-TRATTAMENTO

Valutazione del tumore – Prima di iniziare il trattamento neoadiuvante è richiesta un'adeguata diagnosi istopatologica di malattia tramite biopsia, con determinazione dello stato recettoriale ormonale e di HER2. Nei casi indirizzati a NACT, dovrebbe essere sempre 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. È stato dimostrato come la risonanza magnetica (MRI) mammaria rappresenti lo strumento più accurato per la valutazione della risposta di malattia in corso e al termine della terapia neoadiuvante e pertanto può essere considerata in tutti i casi indirizzati a NACT. Inoltre la MRI può fornire informazioni rilevanti circa l'estensione tumorale in caso di sospetta malattia multicentrica, in caso di mammella densa all'Rx mammografia, in caso di adenopatie mammarie interne e/o profonde 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 3.6).

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 è suggerita 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 altrove descritto, in assenza di coinvolgimento linfonodale all'esame fisico o all'imaging strumentale è possibile applicare la metodica del linfonodo sentinella (SLNB) dopo il trattamento neoadiuvante. Ciò evita una nuova procedura chirurgica e preserva le informazioni prognostiche ottenibili dalla risposta linfonodale²².

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 clinica in stadio III 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.

OPZIONI DI TRATTAMENTO

La chemioterapia

I regimi chemioterapici comunemente utilizzati nel contesto 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 (docetaxel o paclitaxel), 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 di 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 Antraciclina e Taxano (sequenziale o concomitante) deriva primariamente dalla meta-analisi di Oxford condotta sui dati di chemioterapia adiuvante²³.

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^{12,24-29}. 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 adiuvante¹². A un follow-up di 8 anni, rispetto a solo AC, l'incorporazione di docetaxel nel setting neoadiuvante ha portato a tassi più elevati di risposta clinica (91% contro 86%) e pCR (26% contro 13%) e nessuna differenza in sopravvivenza (OS: 75% vs. 74%; DFS: 62% e 59%).

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 malattia cardiaca, età avanzata, fattori di rischio cardiaco (i.e. ipertensione e diabete mellito). La combinazione TC (docetaxel e ciclofosfamide) è ampiamente utilizzata nel contesto adiuvante per la malattia HER2-negativa e l'impiego di questo regime in neoadiuvante è accettabile, anche se riportato in limitate esperienze^{32,33}.

Incorporazione di altri agenti chemioterapici - Quanto l'aggiunta di ulteriori agenti chemioterapici agli schemi a base di Antraciclina e Taxano 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 pCR³⁴. 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) o pCR che di chirurgia conservativa. Allo stesso modo, la sopravvivenza (OS e DFS) non è stata influenzata dall'aggiunta di capecitabina o gemcitabina^{35,36}.

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.

QUESITO CLINICO N. 18 (RIFERIRSI AL quesito GRADE n. 5) (Diagramma n. 9)

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?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	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.	Positiva debole
Partecipanti: Stefania Gori, Maria Vittoria Dieci, Laura Biganzoli, Massimo Calabrese, Benedetta Conte, Laura Cortesi, Carmen Criscitiello, Alessia Ievaggi, Alba Fiorentino, Filippo Montemurro, Alberto Zambelli. COI: Dr.ssa Lucia Del Mastro astennuta dalla votazione della Raccomandazione		

Leggere capitolo 14- Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

Una recente revisione sistematica e metanalisi ha incluso 9 studi randomizzati (n=2109) che hanno confrontato regimi chemioterapici neoadiuvanti contenenti platino vs regimi privi di platino per pazienti con carcinoma mammario triplo negativo³⁷. 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'aumentata probabilità di ottenere una risposta patologica completa (54.2% vs 37.1% OR 2.04; 95% CI 1.39-3.00). Tuttavia, l'utilizzo del platino non è risultato associato ad una significativamente migliore sopravvivenza in termini di event-free survival o overall survival.

Nel CALGB 40603, l'aggiunta di carboplatino ogni tre settimane a paclitaxel settimanale seguita da AC "dose-densa" non ha dimostrato a distanza di 3 anni alcun beneficio in EFS³⁸; 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)³⁹. Infine, dall'analisi di tutti e 9 gli studi inclusi, il trattamento con platino è risultato associato ad un maggior rischio di tossicità ematologiche di grado 3-4.

La terapia biologica

Incorporazione dei farmaci antiHER2 - Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2+ candidate a terapia sistemica primaria, il trastuzumab associato a chemioterapia dovrebbe essere considerato in 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^{40,41}. 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 cardiotoxicità 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^{42,43}. Complessivamente, da un'analisi di 5

studi, l'aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia neoadiuvante è risultata associata ad una maggiore probabilità di ottenere una pCR (38% vs 21%, RR 1.85, 95% CI 1.39-2.46, $p < 0.001$)⁴⁴. Sebbene non sia emerso un rischio clinicamente significativo di cardiotoxicità con i regimi che prevedevano trastuzumab concomitante ad antracicline nel trattamento neoadiuvante del carcinoma HER2+^{40-43,45}, lo schema più diffuso rimane la sequenza di antracicline e taxani con il trastuzumab somministrato in concomitanza con i taxani.

Recentemente lo studio di fase 3 KATHERINE ha indagato la miglior terapia adiuvante antiHER2 nelle pazienti HER2-positivo che non avevano ottenuto la pCR dopo il trattamento pre-operatorio standard, comprensivo di chemioterapia (taxani con o senza antracicline) e trastuzumab⁴⁶. Nello studio le pazienti sono state assegnate in modo casuale 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. Ad 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 0,5 - 95% CI, da 0,39 a 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 l'opportunità di identificare l'ottimale trattamento precauzionale antiHER2 per ciascuna singola paziente, in base all'esito della terapia pre-operatoria, permettendo di assegnare, ove necessario, una terapia antiHER2 potenziata.

L'uso di T-DM1 in fase adiuvante nelle donne con residuo di malattia dopo chemioterapia preoperatoria + anti-HER2 è, al momento della stesura delle linee guida, disponibile nell'ambito di un programma compassionevole.

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 più elevati mai finora osservati (sino al 65%)⁴⁷⁻⁵⁰. Tuttavia, in particolare le evidenze di efficacia di pertuzumab in fase neoadiuvante provengono dagli studi Neosphere e Tryphaena^{49,50}.

L'uso di pertuzumab, in associazione a trastuzumab e chemioterapia, in fase neoadiuvante è autorizzato ma non rimborsato in Italia per il carcinoma HER2+ localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva (fascia Cnn). Come recita la scheda tecnica aggiornata al 28 giugno 2018: "nel setting neoadiuvante, il carcinoma mammario localmente avanzato e infiammatorio è considerato ad alto rischio indipendentemente dallo stato dei recettori ormonali. Nel carcinoma mammario in fase iniziale, le dimensioni del tumore, il grado, lo stato dei recettori ormonali e le metastasi linfonodali devono essere presi in considerazione nella valutazione del rischio". E' in corso la procedura regolatoria per la rimborsabilità del farmaco.

L'uso di lapatinib in associazione trastuzumab e chemioterapia in fase neoadiuvante non è autorizzato.

La 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 malattia⁵¹. Lo studio IMPACT ha confrontato l'efficacia di anastrozolo vs. tamoxifene vs. la combinazione di anastrozolo e tamoxifene nel setting neoadiuvante⁵². 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%)⁵³. Risultati analoghi sono stati ottenuti con letrozolo vs. tamoxifene (studio PO24)⁵⁴. Nel 2016 una metanalisi di dati individuali⁵⁵ ha valutato l'impatto della terapia endocrina neoadiuvante 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, rispetto a quanto ottenga la chemioterapia neoadiuvante nello stesso setting ma con evidenti vantaggi in termini di tollerabilità. Sebbene non sia stato definito uno standard per quanto riguarda la durata della terapia endocrina neoadiuvante, 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 intercorrano segni di progressione⁵¹⁻⁵⁶. Nelle pazienti sottoposte a terapia endocrina neoadiuvante il tasso di pCR è molto basso, per lo più intorno all'1%⁵⁷: 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 informare circa 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-chirurgica⁵⁸.

VALUTAZIONE POST-TRATTAMENTO

Le pazienti che ricevono un trattamento 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 chemioterapia, con farmaci non cross-resistenti, con l'obiettivo di ricreare eventuali opportunità di chirurgia mammaria e/o di radioterapia.

La chirurgia mammaria - La chirurgia definitiva dovrebbe essere programmata al recupero dalle tossicità del trattamento neoadiuvante e in genere entro 3-8 settimane dal termine della terapia sistemica. Una volta che la paziente ha completato la chemioterapia neoadiuvante (NACT), nella maggior parte dei casi è sufficiente un esame fisico, eventualmente associato all'esame ecografico mammario e dell'ascella omolaterale. La risonanza magnetica (MRI) è raccomandata quale controllo strumentale di malattia al termine della NACT in tutti i casi in cui fosse disponibile la valutazione basale. 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-NACT fosse in grado di modificare l'approccio chirurgico. Diversamente, la FDG-PET non è adeguata per la rilevazione della malattia residua post-NACT⁵⁹. 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 modesta⁶⁰⁻⁶². 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 chemioterapia neoadiuvante, un recente Panel di esperti suggerisce margini più ampi in caso di malattia residua multifocale⁶³.

La chirurgia ascellare - Le pazienti senza evidenza clinica e/o strumentale di coinvolgimento linfonodale prima o durante la NACT, che non abbiano già subito SLNB, possono essere sottoposte a SLNB post-NACT, 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-NACT 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 NACT, le decisioni circa la scelta della chirurgia ascellare si baseranno sui risultati di tale biopsia. Queste pazienti non dovrebbero essere sottoposte ad ulteriore analisi di SLNB al termine di NACT.

Per le pazienti con evidenza clinica e/o strumentale di coinvolgimento ascellare pre-NACT (basale), confermato da un agoaspirato/agobiopsia ovvero per i casi di evidente esteso 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-NACT, l'opzione del SLNB può essere considerata, specialmente con procedure che riducano il rischio di falsi-negativi (i.e. > 2 SLNB). Per le pazienti che diventano cN0 post-NACT e risultano SLNB-negative, 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.

La terapia post-chirurgica - Di norma, non vi è necessità di un ulteriore trattamento chemioterapico adiuvante se è stata completata una precedente chemioterapia per 6-8 cicli. Nel caso di una mancata risposta al trattamento chemioterapico neo-adiuvante, la strategia post-chirurgica va comunque individualizzata. In particolare se la paziente non ha ricevuto antracicline e/o taxani in fase pre-chirurgica potrebbe ricevere questi farmaci in fase adiuvante. Uno studio di fase 3 ha mostrato come un trattamento adiuvante con capecitabina, nelle pazienti che non avevano ottenuto pCR post-NACT 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 negativi⁶⁴.

La terapia endocrina adiuvante è indicata in presenza di espressione dei recettori ormonali (HR+) su campione biotico pretrattamento.

Nei casi HER2-positivi, se il trastuzumab non è somministrato nel piano di trattamento pre-operatorio, andrà somministrato per un anno dopo la chirurgia; nel caso in cui trastuzumab fosse stato somministrato durante la fase pre-operatoria, esso va somministrato in monoterapia in fase post-chirurgica fino al completamento di un anno totale di trattamento.

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).

7 Gestione del follow up

ESAME OBIETTIVO

QUESITO CLINICO n.19

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 è stata eseguita una ricerca per studi clinici e/o review che ha identificato 43 elementi principali, in un arco temporale compreso tra il 1982 al 2019. Quindi, sono stati considerati come eleggibili per il giudizio di interesse, solo gli studi che riportavano la valutazione dell'impatto delle visite cliniche sugli outcome finali di sopravvivenza, sulla qualità di vita e sulla soddisfazione/preferenza delle pazienti.

Complessivamente, 7 studi sono stati ritenuti utili per il quesito clinico¹⁻⁷.

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 seno¹⁻⁵. E' suggerito 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, questo programma è arbitrario; nessuno studio ha realmente confrontato strategie di sorveglianza alternativa e in particolare nessuno studio ha valutato 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 solidi riferimenti scientifici.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
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	Positiva debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

MAMMOGRAFIA DI SORVEGLIANZA

QUESITO CLINICO n.20

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?

Per identificare gli studi che hanno analizzato l'impatto della mammografia durante il programma di follow up della paziente operata è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato 138 elementi principali, collocati in un arco temporale compreso tra il 1993 al 2019. Tra questi 23 elementi erano rappresentati studi clinici e/o review. Sono stati considerati come eleggibili, per giudizio di interesse, solo gli studi che riportavano la valutazione dell'impatto clinico della mammografia in termini di accuratezza diagnostica e in termini di sopravvivenza.

Complessivamente, 18 studi sono stati ritenuti utili per il quesito clinico⁸⁻³⁰.

Dalle evidenze di letteratura, seppur limitate, emerge come la sorveglianza mammografica sembra associare 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 di malattia, dopo chirurgia conservativa. Inoltre, la sorveglianza mammografica può contribuire alla tempestiva diagnosi di secondi tumori mammari. Tuttavia, va osservato che manca 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 capaci di definire con certezza l'impatto della mammografia annuale di sorveglianza in termini di sopravvivenza per l'intera popolazione di pazienti operate¹⁶⁻²². Pertanto la qualità dell'evidenza, circa la raccomandazione a favore della mammografia di sorveglianza annuale, risulta bassa.

Altri metodi di imaging mammario

RMN mammaria - La risonanza magnetica mammaria (RMN) non è raccomandata quale esame di routine nel follow up del tumore mammario. Una revisione sistematica della letteratura ha incluso 10 studi (n =

494) che indagavano il ruolo della RMN nell'individuazione di recidive²³ senza dimostrare vantaggi rispetto alla mammografia. Eventualmente, la RMN mammaria può essere considerata nel sospetto clinico di recidiva, quando l'indagine mammografia fosse inconcludente²⁴. Diversamente, la RMN 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.

Ecografia mammaria - L'uso routinario dell'ecografia mammaria come parte integrante dell'imaging mammario di sorveglianza post-chirurgica è dubitabile, per evidenze scientifiche non conclusive. 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 tale da suggerire l'eventuale sospensione dell'imaging mammario di sorveglianza. Infatti, la mammografia di screening 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}.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
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	Positiva forte
COI: nessun conflitto dichiarato		

FOLLOW UP INTENSIVO

QUESITO CLINICO n.21

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)?

Per identificare gli studi che hanno analizzato l'impatto del cosiddetto follow up “intensivo” (radiologico e di laboratorio) della paziente operata è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato 65 elementi nel contesto del follow up clinico e intensivo, oltre a elementi dedicati alle singole indagini strumentali, come di seguito riportato:

- 18FDG PET AND follow up (OR surveillance) AND breast cancer (35 elementi identificati)
- Bone CT scan AND follow up (OR surveillance) AND breast cancer (35 elementi)
- CT scan AND lung AND follow up (OR surveillance) AND breast cancer (56 elementi)
- Serum tumor marker AND CEA CA15.3 AND follow up (OR surveillance) AND breast cancer (11 elementi)

Per il quesito principale, dedicato al follow up intensivo, sono stati considerati eleggibili gli studi 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.

Complessivamente, 30 studi sono risultati utili per il quesito clinico di interesse, incorporando anche evidenze circa l'impatto di singole e specifiche indagini strumentali.

Follow up intensivo - Il follow up intensivo (radiologico e/o di laboratorio) non è indicato nel programma di sorveglianza post-trattamento. Questa evidenza emerge in particolare da 2 studi clinici controllati e prospettici del passato^{26,27} e quindi 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. Inoltre, va segnalato come gli esami di imaging radiologico, utilizzati per la sorveglianza intensiva, presentino significativi tassi di falsi positivi, accanto ad un aumento dei costi²⁹⁻³². Questo vale anche per i marcatori tumorali sierici³³⁻³⁶, di cui va segnalata la scarsa sensibilità/specificità e pertanto non dovrebbero essere utilizzati come strumento di sorveglianza clinica^{36,37-39}. La misurazione dei marcatori tumorali sierici dovrebbe essere eventualmente confinata al solo monitoraggio della risposta al trattamento oncologico nei casi di tumore metastatico, nei casi di malattia non altrimenti misurabile⁴⁰.

Imaging toracico - Né la radiografia del torace né la tomografia computerizzata (TC) sono raccomandate per la valutazione polmonare nella paziente asintomatica⁴¹⁻⁴⁴. 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 toracica⁴⁵.

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 ossea⁴⁶⁻⁵⁰ 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-trattamento⁵¹⁻⁵³. 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%)⁵². Tuttavia, i risultati radiologici 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 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 malattia⁵⁴⁻⁵⁶, tuttavia, l'impatto sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita rimaneva elusivo.

La presenza di studi convergenti sull'assenza di vantaggio del follow up intensivo corrispondono ad una qualità dell'evidenza alta.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
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.	Negativa debole

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
COI: nessun conflitto dichiarato		

GESTIONE DEI SINTOMI E DEGLI EFFETTI COLLATERALI DEI TRATTAMENTI

E' importante che nel corso della visita di controllo venga monitorata l'aderenza della paziente all'eventuale trattamento ormonale adiuvante, favorendo l'identificazione e l'eventuale gestione degli effetti collaterali della terapia, sia a breve che a lungo termine.

La salute dell'osso

QUESITO CLINICO n.22

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 che ha identificato complessivamente 43 elementi.

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 a cui le pazienti sono sottoposte⁵⁷⁻⁶⁰. Da più evidenze emerge l'utilità di una valutazione di screening di base della salute dell'osso (i.e. mineralometria ossea)⁶¹⁻⁶³ specialmente in casi particolari, già oggetto di raccomandazioni e linee guida internazionali⁶⁴⁻⁷⁰ 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.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
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 il depistaggio del rischio di eventi fratturativi durante il trattamento anti-estrogenico	Positiva forte
COI: nessun conflitto dichiarato		

Dal rischio associato alla perdita del tenore calcico osseo possono derivare eventi fratturativi scheletrici⁷¹⁻⁷³. Nelle pazienti in menopausa che sviluppano un'ipoestrogenismo da antiomatasi può essere consigliata la terapia anti-riassorbitiva ossea con bifosfonati o denosumab⁷⁴⁻⁷⁸, eventualmente associata ad integrazione con vitamina D e calcio⁷⁹, come già descritto nel capitolo dedicato (vedi Paragrafo 5.2.5).

La cardiotoxicità

QUESITO CLINICO n.23

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 per studi clinici e/o review nel database PubMed.

La cardiotoxicità associata al trastuzumab è stata riconosciuta per la prima volta come un effetto avverso imprevisto alla fine degli anni '90 durante i primi studi sul carcinoma mammario metastatico HER2+ e quindi 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) dovuta all'esposizione a trastuzumab⁸⁰ (1).

Le evidenze acquisite nel setting metastatico hanno guidato la successiva definizione degli studi adiuvanti⁸¹⁻⁸³. 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 o di recente infarto del miocardio, CHF, angina, aritmia, ipertensione non controllata, ipertrofia ventricolare sinistra o seria cardiopatia valvolare (B) la somministrazione di trastuzumab in sequenza, dopo il completamento della chemioterapia contenente antraciclina 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 del 16% rispetto al valore basale⁸¹⁻⁸⁴. 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%⁸¹⁻⁸⁴. Sulla base di queste evidenze, le agenzie regolatorie FDA e EMA hanno approvato l'uso adiuvante di trastuzumab, raccomandando la valutazione di LVEF al basale e ogni 3 mesi durante la terapia⁸⁵. Queste raccomandazioni sono state ampiamente accettate come standard di cure e di sorveglianza della cardiotoxicità iatrogena e da alcuni anni incorporate in linee guida internazionali^{86,103} e le 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 diverse indicazioni clinica¹⁰⁴.

Tuttavia, negli ultimi dieci anni, la ricerca nel campo della cardio-oncologia ha approfondito la comprensione del fenomeno della cardiotoxicità 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 e che includevano l'uso di antracicline^{88,89}. 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^{85,88}. 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-up⁸⁹. 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 atteggiamenti o trattamenti cardio-protettivi 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 basse frequenza di eventi cardiaci in pazienti trattate con trastuzumab in assenza di antracicline⁹⁰⁻⁹², non è chiaro se le attuali linee guida per il monitoraggio seriale della LVEF siano appropriate per tutti le 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 i 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 [82,92-94]	947 [87,93,95,96]	1280 [81,93,95,97]	Sequenziale 1074 Concomitante 1075 (83,92)	115 (93,98)	260 (99)
Definizione di cardiotoxicità	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 disotto 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 cardiotoxicità (%)	0,2	0	0,06	0	0	0
Cardiotoxicità 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 cardiotoxicità (%)	5,2	15,5	17	NA	NA	15,7

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
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 durante la terapia e a 18 e 24 mesi dall'inizio della cura.	Positiva debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

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 casi¹⁰⁰. 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 chemioterapia¹⁰¹. Recentemente, è stato pubblicato uno studio caso-controllo canadese che ha coinvolto circa 99.000 donne con diagnosi di carcinoma della mammella in stadio precoce: nelle donne di età >66 anni, sopravvissute oltre 5 anni dalla diagnosi, la mortalità cardiovascolare è stata la principale causa di morte, superando quella per carcinoma della mammella¹⁰² ed enfatizzando l'importanza della sorveglianza cardiologica in queste pazienti.

Nel 2017, l'ASCO ha pubblicato le linee-guida sulla prevenzione ed il monitoraggio della cardiotossicità nei pazienti che abbiano ricevuto trattamenti cardiotossici in età adulta¹⁰³.

In particolare, sono stati definiti pazienti ad alto rischio di cardiotossicità i casi 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'area 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.

←

←Le linee-guida dell'ASCO raccomandano attenzione agli aspetti cardiologici nella raccolta dell'anamnesi e nell'esame obiettivo effettuati nel corso del follow-up di questi pazienti. I soggetti asintomatici dovrebbero effettuare un ecocardiogramma nei 6-12 mesi successivi al completamento delle terapie. Le linee guida, in assenza di chiare evidenze non formulano raccomandazioni rispetto alla frequenza e alla durata della sorveglianza ecocardiografica dei soggetti asintomatici con ecocardiogramma negativo al primo controllo di follow-up.

←

Le linee-guida della Società Europea di Oncologia¹⁰⁴ 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. Le pazienti ad alto rischio, quelle che hanno ricevuto elevate dosi cumulative di antracicline e le pazienti anziane possono essere sottoposte a un monitoraggio più frequente.

Per quanto riguarda la cardiotossicità nelle pazienti che hanno ricevuto chemioterapia e *Trastuzumab* nel setting adiuvante, l'incidenza di eventi gravi (NYHA classe III/IV - morte) differisce nei vari studi dallo 0,6% al 4,1%, anche in funzione del tipo di chemioterapia associata.

←

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^{105,106}: queste pazienti dovrebbero pertanto essere sorvegliate per il più elevato rischio cardiovascolare, eventualmente associato a eventi dislipidemici iatrogeni.

Tossicità ginecologica

QUESITO CLINICO n. 24

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 per studi clinici e/o review nel database PubMed utilizzando una strategia che ha identificato 51 elementi. Sono stati considerati eleggibili le pubblicazioni che riportavano i risultati relativi alla tossicità ginecologica 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 endometriale¹⁰⁷, le donne che assumono tamoxifene devono essere informate dei rischi di proliferazione, iperplasia endometriale e carcinoma endometriale, eventualmente associati al trattamento^{108,109}. A tal riguardo, dovrebbe essere sollecitamente indagata l'occorrenza di eventuali sintomi prodromici quali sanguinamenti vaginali anormali, perdite vaginali sanguinolente, comparsa di spotting o di leucorrea, durante l'assunzione di tamoxifene¹¹⁰⁻¹¹³. In particolare, le donne in postmenopausa che assumono tamoxifene dovrebbero essere attentamente monitorate per i sintomi di iperplasia endometriale o di occorrenza di cancro^{115,119}. Diversamente, le donne in premenopausa trattate con tamoxifene non presentano un significativo aumento di rischio di cancro uterino, rispetto alla popolazione generale di riferimento e non richiedono speciali test di screening clinico-strumentali, oltre a regolari visite ginecologiche¹¹⁴. 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 tamoxifene¹¹⁶⁻¹¹⁸. Pertanto il monitoraggio seriale con ecografia transvaginale non deve essere raccomandato¹²². Diversamente, è utile la valutazione ecografica transvaginale pre-trattamento¹²⁰, al fine di riconoscere eventuali rischi individuali¹²¹. 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)

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
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	Positiva forte
COI: nessun conflitto dichiarato		

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 ormonali che le pazienti hanno ricevuto o ricevono nella fase post-chirurgica. In caso di vampate di calore legate a trattamenti antitumorali ricevuti, 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 al controllo delle vampate di calore, con risultati incoraggianti, misurati nel contesto di studi clinici controllati^{123,124}.

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 sessuale¹²⁵. È stato osservato come la disfunzione sessuale si associ a fasi di depressione nelle pazienti in follow up per tumore al seno¹²⁶. È importante che i medici non sottovalutino i disturbi della sfera sessuale ed eventualmente riferiscano le pazienti e/o le coppie a esperti psicologi/sessuologi. 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 ragionevole¹²⁷⁻¹²⁹.

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^{130,131}. Inoltre, i precedenti trattamenti citotossici per il tumore al seno non sembrano aumentare il rischio di malformazioni congenite nel feto¹³². 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 CLINICO n.25

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 nella pazienti con diagnosi di carcinoma mammario sono state eseguite 2 ricerche bibliografica nel database PubMed che hanno identificato 42 elementi relativi agli interventi dietetici e 181 elementi relativi all'attività fisica.

Sono stati considerati eleggibili studi clinici/review di interventi dietetici e/o di attività fisica che ne osservavano l'impatto in termini di sopravvivenza e di qualità di vita.

Complessivamente, 29 elementi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico.

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)¹³³ [1]. Tuttavia, qualsiasi relazione tra outcome clinici di sopravvivenza e 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 trovato un'associazione tra l'ingestione di 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)¹³⁴. 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 ad 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, gli autori concludevano che, sulla base delle evidenze, non era possibile determinare quanto questi effetti fossero causativi o incidentali. Pertanto, il WCRF non ha generato raccomandazioni dietetiche specifiche per le pazienti sopravvissute al carcinoma mammario, suggerendo invece di aderire alle raccomandazioni dietetiche WCRF per la prevenzione più generale del cancro¹³⁵.
- ✓ 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 sulla nutrizione interventistica femminile (WINS) ha randomizzato 2437 donne con carcinoma mammario in stadio da I a IIIa a un intervento dietetico a basso contenuto di grassi o al gruppo di controllo¹³⁶. 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 con un follow-up più lungo, la differenza non risultasse più essere significativa¹³⁷. Un'analisi di sopravvivenza presentata dopo 383 decessi non ha dimostrato alcun beneficio dell'intervento dietetico nella popolazione dello studio in generale, 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)¹³⁸.
- ✓ Nello studio Women's Healthy Eating and Living (WHEL), le donne con carcinoma mammario in stadio da I a IIIa sono state randomizzate a ricevere un intervento dietetico (dieta povera di grassi, ricca di frutta e verdura) vs. controllo¹³⁹. 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 subita dai partecipanti; 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 clinici peggiori, come osservato sia negli studi clinici e che nelle esperienze osservazionali. Tuttavia, l'impatto dell'aumento di peso a seguito della diagnosi e l'influenza degli interventi mirati alla perdita di peso sugli esiti non hanno ancora conseguito risultati conclusivi.

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 ormono-sensibile rispetto a donne di peso normale¹⁴⁰.

- ✓ Nello studio Anastrozolo, Tamoxifene, Solo o in combinazione (ATAC), le donne con un indice di massa corporea (BMI) ≥ 35 kg/m² avevano un rischio relativo di recidiva più elevato del 60% rispetto a donne con un BMI < 25 kg / m²¹⁴¹. Un risultato simile è stato osservato tra le donne in pre-menopausa obese trattate con soppressione ovarica e anastrozolo nello studio Austrian Breast Cancer Study Group 12 (ABCSG-12)¹⁴².
- ✓ Le donne obese con carcinoma mammario ormonosensibile, trattate con chemioterapia nello studio E1199 dell'ECOG mostravano un rischio relativo di recidiva di malattia maggiore del 20% rispetto alle donne normopeso¹⁴³

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^{144,145}. Una meta-analisi comprendente 82 studi ha dimostrato che le donne obese al momento della diagnosi mostravano un rischio relativo di mortalità per carcinoma mammario e mortalità complessiva, rispettivamente maggiore del 35% e 41% rispetto alle donne magre¹⁴⁵. Questo aumento del rischio di mortalità è stato osservato sia in pazienti in premenopausa che in postmenopausa (RR per morte 1,75 nelle donne in premenopausa obese vs. donne di peso normale; RR 1,34 per donne in postmenopausa obese vs. donne di peso normale).

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 precedentemente trattate per carcinoma mammario 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)¹⁴⁶.
- ✓ In un'analisi combinata di 3215 donne della coorte Life After Cancer Epidemiology (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 $> 10\%$ ¹⁴⁷.

Effetti della perdita di peso sugli esiti del cancro - Nonostante l'abbondanza di dati che collegano l'obesità e la prognosi sfavorevole nel carcinoma mammario in fase iniziale, 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 nei sopravvissuti al carcinoma mammario e che la perdita di peso può essere ottenuta attraverso una serie di approcci diversificati¹⁴⁸⁻¹⁵³. Tuttavia, sono necessarie ulteriori indagini per verificare se la perdita di peso intenzionale, dopo la diagnosi di carcinoma mammario, si accompagna 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 peso¹⁵⁴. 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 anche riportato miglioramenti significativi nei punteggi di performance fisica rispetto alle pazienti del gruppo di controllo¹⁵⁴.

Lo studio ENERGY ha randomizzato 692 donne con carcinoma mammario a un programma basato sulla perdita di peso e sull'esercizio fisico vs. controlli¹⁵³. Le pazienti assegnate al gruppo di intervento hanno perso più peso in uno e due anni dopo la randomizzazione rispetto ai controlli (perdita del 6,0 percento contro l'1,5 percento in un anno e 3,7 percento contro l'1,3 percento in due anni).

Sono necessari ulteriori lavori 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 attive¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. 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 relativa del 48% per mortalità complessiva (IC 95% 0,42-0,64) e una riduzione relativa del 28% per mortalità correlata al carcinoma mammario (IC 95% 0,60-0,85) nelle pazienti fisicamente più attive rispetto alle quelle meno attive. In particolare si è osservata una riduzione del 24% (IC 95% dall'11 al 36 percento) nella mortalità complessiva per un'attività fisica di intensità moderata e della durata complessiva di 150 min/settimana. 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) rispetto alle pazienti che hanno ridotto i livelli di attività o sono rimaste inattive¹⁵⁸

Numerosi studi randomizzati hanno testato la fattibilità e i potenziali benefici dell'aumento dell'esercizio dopo la diagnosi in pazienti con carcinoma mammario^{159,160}. Sebbene nessuno sia stato abbastanza grande da 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 pazienti¹⁶¹.

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.	Positiva debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

8 Trattamento della recidiva loco-regionale

Secondo casistiche degli anni Ottanta tra il 10% e il 30% delle donne trattate per carcinoma mammario va incontro ad una recidiva loco-regionale¹. Differenze significative e variazioni tra i vari sottotipi molecolari sono riportate, e l'incidenza è minore in donne con tumori luminali e maggiore in donne con tumori triplo negativi².

Tuttavia, sebbene il pattern di recidiva rimanga inalterato, una riduzione consistente delle recidive loco-regionali è stato riportato negli ultimi anni, come conseguenza di una diagnosi precoce, e del miglioramento dei trattamenti integrati³. Circa l'80% di queste recidive si verifica nei primi due anni dopo la terapia precauzionale. Le recidive loco-regionali possono accompagnarsi o meno a recidive a distanza.

In caso di recidiva locoregionale, la determinazione delle caratteristiche biologiche del tumore (recettori ormonali, HER2, Ki67) deve sempre essere ripetuta, vista la possibilità di una loro variazione.

La sopravvivenza a dieci anni delle pazienti con recidiva locoregionale è stimata essere superiore all'80%⁴⁻⁶.

Le pazienti con recidiva regionale hanno mediamente andamento più sfavorevole rispetto a quelle con recidiva solo locale, in particolare se questa avviene tardivamente. Rispetto al trattamento locale eseguito, la recidiva locale ha una prognosi peggiore se avviene dopo mastectomia piuttosto che dopo chirurgia conservativa.

In cinque studi dell'NSABP, le pazienti con linfonodi negativi sottoposte a tumorectomia e radioterapia, con o senza chemioterapia adiuvante, hanno presentato una bassa incidenza di recidive locoregionali; ma le pazienti con recidive locoregionali avevano una peggiore sopravvivenza libera da metastasi a distanza e sopravvivenza globale⁷.

La probabilità di presentare una recidiva loco-regionale sembra essere maggiore nelle pazienti con carcinoma mammario triple-negativo o HER2-positivo, con un decorso clinico – in questi sottogruppi - più sfavorevole^{9,10}.

Un trattamento locoregionale con intento curativo deve sempre essere preso in considerazione nelle pazienti non metastatiche.

Le pazienti con recidiva locale, inizialmente sottoposte a mastectomia, dovrebbero essere sottoposte ad escissione chirurgica della lesione, con l'obiettivo di ottenere margini di resezione indenni. Dopo asportazione della recidiva locale in una paziente precedentemente sottoposta a mastectomia ma non a radioterapia, la radioterapia sulla parete è raccomandata. Il trattamento con radioterapia adiuvante o esclusivo delle stazioni linfonodali non ha invece dato indicazioni univoche e deve essere individualizzato.

Le pazienti con recidiva locale dopo una iniziale chirurgia conservativa dovrebbero essere 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. 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, è comunque possibile considerare 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 possibilmente candidate ad un re-intervento conservativo e con buona possibilità di successo^{12,13}.

Dopo una seconda chirurgia conservativa, **in pazienti in precedenza già sottoposte a radioterapia**, può essere presa in considerazione la possibilità di effettuare **una re-irradiazione della parete o una irradiazione parziale della mammella** con radioterapia a fasci esterni o brachiterapia. Pur non essendo scevra da complicazioni, con circa il 10% di tossicità tardiva, la reirradiazione della parete toracica è risultata fattibile, con percentuali soddisfacenti di risposta completa, anche se non duratura in sporadici report^{13,14}.

Il trattamento sistemico deve prendere in considerazione le caratteristiche biologiche della recidiva (recettori ormonali, HER2, Ki67) ed essere adeguato di conseguenza. Nelle pazienti con recettori ormonali positivi, è raccomandato l'uso dell'ormonoterapia successiva al trattamento locale e nelle pazienti con tumore HER2-positivo dovrebbe essere considerato un nuovo trattamento con agenti anti-HER2, in associazione a chemioterapia o terapia endocrina¹⁵.

Lo studio CALOR ha valutato l'efficacia della chemioterapia dopo terapia locale per una recidiva locoregionale isolata in pazienti con tumore mammario ER-negativi e ER-positivi¹⁶. In questo studio, 162 pazienti sono state randomizzate a ricevere o non ricevere chemioterapia; fattori di stratificazione sono stati una precedente chemioterapia, lo stato dei recettori ormonali e la sede della recidiva locoregionale. Le pazienti con tumore ER-positivo hanno ricevuto terapia endocrina. Ad un follow-up mediano di nove anni, sono stati osservati 27 eventi in DFS nel gruppo ER-negativo (HR 0.29, 95% CI, 0.13 - 0.67; DFS a 10 anni, 70% v 34%, chemioterapia vs no chemioterapia, rispettivamente) e 40 nel gruppo ER-positivo (HR 1.07, 95% CI, 0.57 - 2.00; DFS a 10 anni, 50% vs 59%, rispettivamente); test di interazione p = .013. HR per breast cancer-free interval sono stati 0.29 (95% CI, 0.13 - 0.67) nel gruppo ER-negativo e 0.94 (95% CI, 0.47 - 1.85), nel gruppo ER-positivo, test di interazione p=.034. Per l'OS, HR 0.48 (95% CI, 0.19 - 1.20) nel gruppo ER-negativo e 0.70 (95% CI, 0.32 - 1.55) nel gruppo ER-positivo, test di interazione p = .53). Questi risultati confermano un beneficio dalla somministrazione della chemioterapia confinato alle

pazienti con recidiva locoregionale operata ER-negativa, mentre non supportano l'uso della chemioterapia in pazienti operate per una recidiva locoregionale ER-positiva.

9 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 metastatici (maggiore rischio di metastasi ossee nelle neoplasie ER+/HER2-, maggiore rischio di metastasi viscerali nei tumori *triple-negative*, maggiore rischio di metastasi cerebrali nei tumori HER2-positivi)¹. Dopo aver documentato una ripresa della malattia, è opportuno eseguire una ristadiatione completa.

Carcinoma mammario METASTATICO: Valutazione diagnostica iniziale
Stadiatione iniziale
Esame obiettivo
Esami di laboratorio
Diagnostica per immagini "whole body" (es TAC, PET, scintigrafia ossea)
Esami radiologici "mirati" (es TAC distrettuale, RMN)
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) ed 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 (prevedendo che un trattamento ulteriore a progressione potrebbe non essere applicabile). 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: questi sono ad oggi gli unici due fattori predittivi validati nel tumore mammario.

La chemioterapia da sola o in associazione a farmaci biologici anti-HER2 rappresenta la prima opzione terapeutica nei tumori *triple-negative* o HER2+, rispettivamente. Nella malattia che esprime i recettori ormonali (sottogruppi Luminali) il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla terapia endocrina +/- farmaci biologici; 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 selezionati (2-3%) nei quali 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 aggressivo ed 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.

9.1 Strategia terapeutica in accordo al sottogruppo

9.1.1 Tumori con recettori ormonali positivi HER2 negativo (Diagramma n12)

Nelle pazienti con tumori a recettori ormonali positivi e HER2 negativo, in assenza di crisi viscerale o di significativa compromissione funzionale d'organo, la terapia endocrina – in associazione un CDK4/6 inibitore - deve essere considerata la prima opzione di trattamento. La terapia endocrina+ CDK4/6 inibitore è infatti in grado di fornire sopravvivenze simili (se non migliori, ancorché non ci siano studi di confronto diretto) 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 con linee successive) fino a quando sia possibile considerare la malattia endocrinoresponsiva.

9.1.2 Tumori HER2 positivi (Diagramma n. 11)

Nei tumori HER2-positivi, il trattamento con combinazioni di agenti anti-HER2 deve essere considerato di prima scelta, per lo più in associazione a chemioterapia.

Nelle donne in post-menopausa con tumori che co-esprimono i recettori ormonali, anche una combinazione di un agente anti-HER2 (lapatinib o trastuzumab) ed inibitore delle aromatasi può essere una opzione terapeutica in casi selezionati (paziente con controindicazioni alla chemioterapia).

9.1.3 Tumori triple-negative (Diagramma n. 12)

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 (antiangiogenici).

9.2 Tipi di terapia sistemica: ormonoterapia (Diagramma n. 13, Diagramma n. 14)

Quando è indicato un trattamento ormonale (secondo i principi riportati sopra), 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 ormonale, basata sulle terapie precedentemente eseguite in fase adiuvante o metastatica e sulla loro durata ed attività.

A- OPZIONI TERAPEUTICHE NELLA 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-analogo³⁻⁵. In tal modo, le opzioni di terapia endocrina in pre-

menopausa comprendono anche quelle descritte per le donne in post-menopausa. In donne mai esposte a terapia endocrina, il tamoxifene aggiunto all'LH-RH analogo rappresenta un'opzione ragionevole.

In pazienti già trattate in adiuvante o in prima linea metastatica con tamoxifene +/- LHRH-analogo, può essere presa in considerazione l'associazione di un inibitore dell'aromatasi e LHRH-analogo^{6,7}.

L'aggiunta in prima linea di un CDK 4/6 inibitore (palbociclib) alla terapia endocrina (inibitore delle aromatasi + LHRH-analogo) è stata recentemente approvata e rimborsata in Italia.

Nelle pazienti già trattate in adiuvante o in prima linea metastatica con tamoxifene o con un inibitore dell'aromatasi cui siano andate in progressione, l'opzione ormonoterapica preferenziale è rappresentata dal fulvestrant + LHRH-analogo.

In queste pazienti, si dovrebbe considerare l'aggiunta del palbociclib al fulvestrant, a meno che non abbiano già precedentemente ricevuto un CDK4/6 inibitore.

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 palbociclib⁸. In questo studio, l'aggiunta di palbociclib alla terapia endocrina ha portato la median PFS da 4.6 mesi a 9.5 mesi (HR 0.46, 95% CI 0.36-0.59, p<0.0001). Nello specifico, 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).

L'AIFA ha approvato palbociclib per questa categoria di pazienti.

Abemaciclib è approvato in fascia Cnn 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.

B-OPZIONI TERAPEUTICHE NELLA POSTMENOPAUSA

Non esistono evidenze relative alla migliore sequenza di trattamento ormonale 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 ormonali. I quesiti clinici affrontati di seguito sono invece relativi alla popolazione identificata nel singolo quesito, esplicitato secondo P.I.C.O.

FARMACI UTILIZZATI NEI TUMORI ER+/HER2- IN POSTMENOPAUSA

B.1-Inibitori delle aromatasi

Gli inibitori dell'aromatasi sono abitualmente preferiti a tamoxifene in prima linea, 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'inibitore dell'aromatasi in prima linea, in pazienti mai pretrattate. 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 sembra al momento la terapia di scelta. Due dei tre CDK4/6 inibitori (palbociclib e ribociclib) sono attualmente approvati e rimborsati in Italia.

Abemaciclib è approvato in fascia Cnn 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.

La combinazione con inibitori di m-TOR al contrario non ha prodotto analoghi vantaggi in questa popolazione di pazienti non precedentemente esposta a terapie ormonali.

In seconda linea, per pazienti già esposte ad un inibitore non steroideo dell'aromatasi, la combinazione di un inibitore steroideo dell'aromatasi con inibitori di m-TOR o l'associazione di fulvestrant e palbociclib sono risultate più efficaci della monoterapia con un inibitore steroideo dell'aromatasi o con fulvestrant, rispettivamente.

B.2- Inibitori di m-TOR in combinazione con inibitori delle aromatasi

Pazienti con resistenza ad un precedente trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo (definita come progressione 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)⁹. Tale associazione ha prodotto una riduzione relativa del rischio di progressione del 56% rispetto al trattamento con solo exemestane (64% nella valutazione centralizzata), 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)¹⁰. 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%. E' stata anche osservata una riduzione relativa del rischio di progressione ossea del 47% e una riduzione relativa del rischio di deterioramento della QoL del 26%¹¹⁻¹³.

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%¹⁴.

La combinazione di exemestane ed everolimus è approvata da AIFA "per il trattamento del carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu 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 AI non steroidei⁹

B.3-Fulvestrant

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).

Recentemente lo studio randomizzato di fase III FALCON, condotto in una popolazione non pretrattata con terapia endocrina, ha arruolato 462 pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario avanzato e recettori ormonali positivi, mai trattate con ormonoterapia (né nel setting adiuvante né metastatico)¹⁹. Il 55% delle pazienti aveva malattia viscerale. La PFS (endpoint primario) è risultata 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)¹⁹. 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 anastrozolo¹⁹.

La durata della risposta riportata nel gruppo fulvestrant è stata di 20 mesi vs 13,2 mesi nel gruppo anastrozolo. Gli effetti secondari sono risultati simili a quelli già rilevati in studi precedenti.

Sulla base di questi risultati, nell'agosto 2017 fulvestrant ha ricevuto l'estensione di indicazione e 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,
o

- con ricaduta di malattia durante o dopo terapia antiestrogenica adiuvante, o progressione di malattia durante terapia antiestrogenica.

B.4-Inibitori delle chinasi ciclina dipendente 4/6 con agenti ormonali

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. Al momento, 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 PALOMA-1/TRIO-18 trial ha randomizzato 165 donne in postmenopausa con tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-negativo in prima linea di terapia a ricevere letrozolo o letrozolo e palbociclib²⁰. L'aggiunta di palbociclib a letrozolo 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)³⁴. L'evento avverso più frequentemente osservato è stata la neutropenia G3-4 (54% nel braccio sperimentale vs 1% nel braccio di controllo)²⁰.

Lo studio di fase III PALOMA-2 ha confermato la superiorità di palbociclib e letrozolo rispetto a letrozolo per pazienti con tumore mammario HR-positivo/HER2-negativo naïve al trattamento per la malattia metastatica²¹. 666 pazienti in postmenopausa sono state randomizzate in una maniera 2:1 a ricevere letrozolo con palbociclib o placebo, rispettivamente. 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)³⁷. Anche qui, la neutropenia G3-4 è stato l'evento avverso più frequente (69.1% nel braccio con palbociclib versus 1.4% nel braccio con placebo), con un tasso di neutropenia febbrile dell'2% nel braccio sperimentale e nessuna nel braccio di controllo³⁵.

Lo studio di fase III PALOMA-3 ha randomizzato 521 donne con tumore mammario HR-positivo/HER2-negativo pretrattato per malattia metastatica o in recidiva entro 12 mesi dalla fine della terapia endocrina adiuvante – indipendentemente dallo stato menopausale – a ricevere fulvestrant più palbociclib o fulvestrant più placebo²². La combinazione di palbociclib e fulvestrant ha incrementato significativamente la PFS (9.2 versus 3.8 mesi, HR 0.42; p < 0.001). L'evento avverso più comune è stato nuovamente la neutropenia G3/4 (62.0% con palbociclib versus 0.6% con placebo)²². La neutropenia febbrile, però, si è verificata soltanto nello 0.6% delle pazienti trattate con palbociclib e nello 0.6% di pazienti che ha ricevuto placebo. 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). L'aggiunta di palbociclib è stata superiore in tutti i sottogruppi²³. Il PALOMA-3 include la più ampia popolazione di donne in premenopausa nel setting della malattia endocrino-resistente. Una recente analisi condotta specificamente nelle donne in premenopausa trattate nell'ambito del PALOMA-3 con palbociclib più fulvestrant e goserelin (agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante_[LHRH]) ha mostrato una PFS mediana raddoppiata ed un tasso di ORR significativamente aumentato rispetto alla sola endocrinoterapia³⁴.

In Italia palbociclib 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; 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 668 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, la PFS è stata 63.0% nel braccio con ribociclib e 42.2% nel braccio con

placebo²⁶. La durata mediana della PFS è stata di 14.7 mesi (95% CI, 13.0 - 16.5) nel gruppo placebo (HR, 0.56; 95% CI, 0.43 - 0.72; P = 3.29×10⁻⁶ per superiorità) mentre non è stata raggiunta nel gruppo con ribociclib (95% CI, 19.3 –non raggiunta). 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)²⁶.

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 in pre- e peri-menopausa con tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-negativo²⁷. 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, rispettivamente, HR=0.553, p=0.000000983)²⁷. Il beneficio derivante dal trattamento è stato consistente in tutti i sottogruppi ed indipendente dall'agente endocrino utilizzato²⁷. Recentemente sono stati pubblicati i dati di OS che hanno mostrato una riduzione del 29% del rischio relativo 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)²⁸.

Lo studio MONALEESA-3 ha invece valutato la combinazione di ribociclib + fulvestrant rispetto a placebo + fulvestrant in donne in postmenopausa come trattamento in 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). 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 precoci²⁹.

In Italia ribociclib è attualmente approvato e rimborsato in combinazione con un inibitore dell'aromatasi come terapia iniziale a base endocrina per il trattamento delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico HR-positivo/HER2-negativo.

B.4.3 Abemaciclib

Abemaciclib è un altro potente inibitore selettivo di CDK4/6 con una più pronunciata inibizione di CDK4/31. Come per gli altri CDK4/6 inibitori, il beneficio maggiore è stato osservato nelle pazienti con tumore mammario HR-positivo/HER2-negativo, con un tasso di controllo di malattia dell'81% rispetto al 33% osservato nelle pazienti con HR-negativo. Pazienti con tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-positivo e HR-positivo/HER2-negativo ampiamente pre-trattate hanno avuto un tasso di beneficio clinico (CBR) di 54.5% e 64%, rispettivamente³². Nel sottogruppo HR-positivo, la PFS mediana è stata di 8.8 mesi (95% CI, 4.2-16.0)³². Sulla base di questi risultati, abemaciclib ha ricevuto la "FDA breakthrough therapy designation" per pazienti con tumore mammario metastatico HR-positivo pretrattato. La monoterapia con abemaciclib è stata valutata nello studio di fase II single a singolo braccio MONARCH 1, il quale ha incluso 132 donne con tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-negativo, la cui malattia è progredita in corso di o dopo terapia endocrina e chemioterapia³³. Abemaciclib ha portato ad un ORR di 17.4%, CBR di 42.4% e PFS mediana di 5.7 mesi. L'evento avverso più comune è stata la diarrea (90.2%), seguita da fatigue (65.2%), nausea (64.4%), riduzione dell'appetito (45.5%), e addominalgie (38.6%).

Lo studio MONARCH 2 ha valutato abemaciclib e fulvestrant in 669 donne con tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-negativo pretrattate con endocrinoterapia. Queste pazienti sono state randomizzate in una maniera 2:1 a ricevere o fulvestrant/abemaciclib o fulvestrant/placebo³⁴. La combinazione di fulvestrant/abemaciclib è risultata in 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%)³⁴. Lo studio di fase III in doppio cieco MONARCH 3 ha randomizzato 493 donne in postmenopausal con tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-negativo non precedentemente trattate nel setting metastatico a ricevere abemaciclib o placebo con un NSAI. La PFS mediana è stata significativamente più lunga con abemaciclib (HR, 0.54; 95% CI, 0.41 - 0.72; p = .000021; mediana: non raggiunta nel braccio con abemaciclib, 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). Nel braccio con abemaciclib, la diarrea è stata l'evento avverso più frequente (81.3%), anche se è stata una diarrea prevalentemente di

grado 1 (44.6%). Confrontando abemaciclib agli eventi avversi più comuni di grado 3 o 4 sono stati: neutropenia (21.1% v 1.2%), diarrea (9.5% v 1.2%), e leucopenia (7.6% v 0.6%)³⁵.

In Italia abemaciclib è approvato in fascia Cnn 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.

LA SCELTA DEL TRATTAMENTO IN POSTMENOPAUSA

Poiché gli studi clinici non sono stati condotti in popolazioni omogenee riguardo alla esposizione ad endocrinoterapia ed alle 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 Falcon. Sulla base di questo studio il Fulvestrant rappresenta una valida alternativa agli inibitori dell'aromatasi che da molti anni costituiscono il cardine del trattamento ormonale di I linea per la malattia metastatica in postmenopausa. Negli studi registrativi, la combinazione di NSAI ed inibitori di CDK4/6 (palbociclib e ribociclib autorizzati da AIFA) 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. In questi studi, la popolazione ormono-naive era compresa fra il 44 ed il 48% della casistica arruolata e le analisi per sottogruppi hanno evidenziato un beneficio simile del trattamento combinato anche in queste pazienti. Pertanto, in una paziente endocrino-naive, la combinazione di un NSAI ed inibitori di CDK 4/6 deve essere considerata tra le opzioni di I linea.*

*- **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, una terapia con inibitori delle aromatasi e CDK 4/6 inibitori dev'essere considerata tra le opzioni di I linea. Per recidive in corso di terapia endocrina adiuvante o entro un anno dal termine, sono da considerare combinazioni di fulvestrant e palbociclib oppure exemestane ed everolimus.*

*-**popolazione esposta ad agenti ormonali in fase metastatica,** dopo progressione alla prima linea, per pazienti non trattate con un inibitore CDK4/6 in prima linea, è indicato l'impiego di fulvestrant in associazione a palbociclib, se non utilizzato in prima linea, oppure di everolimus associato ad exemestane; in caso di controindicazioni ai farmaci biologici e/o di avvenuta ricezione di CDK4/6 inibitore in prima linea, si può considerare fulvestrant in monoterapia. 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 deve essere considerato, in particolare nei casi di progressione precoce e massiva di malattia con compromissione della funzionalità d'organo.*

Non esistono studi che abbiano esplorato le diverse sequenze ormonali 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 ormonale tende a ridursi del 25-30%, così come si riduce la durata della PFS. Pertanto, se la terapia endocrina è ancora indicata in rapporto alle caratteristiche cliniche della malattia ed alle risposte alle precedenti terapie, possono essere utilizzate le opzioni non ancora impiegate, nel rispetto delle indicazioni registrative.

QUESITO CLINICO n. 26 (Diagramma n. 14)

Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario avanzato con recettori ormonali positivi ed HER2 negativo, non candidate a chemioterapia, pretrattate con un inibitore dell'aromatasi non steroideo e con ricaduta durante o entro 12 mesi dal termine della terapia endocrina adiuvante, la combinazione di fulvestrant e palbociclib è raccomandabile rispetto alla combinazione di exemestane ed everolimus?

724 pazienti resistenti ad un precedente trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo (progressione 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 randomizzate (2:1) ad una combinazione di everolimus ed exemestane oppure a solo exemestane nello studio **BOLERO-2**⁹. La combinazione everolimus ed exemestane ha portato ad una riduzione relativa del rischio di progressione del 57% rispetto al trattamento con solo exemestane (HR 0,43; 95% CI 0,35-0,54; p<0,001), con una PFS mediana valutata dagli sperimentatori (endpoint primario dello studio) di 6,9 mesi vs 2,8 mesi. La PFS mediana valutata centralmente (considerata solo analisi di supporto) ha evidenziato 10,6 mesi vs 4,1 mesi; (HR 0,36; 95%CI 0,27-0,47; p<0,001). Il beneficio in PFS è risultato consistente in tutti i sottogruppi analizzati (in particolare per età, interessamento viscerale, malattia esclusivamente ossea e sensibilità a precedente ormonoterapia) e nell'analisi esploratoria effettuata nel sottogruppo delle 137 pazienti (pari al 19% delle 724 arruolate nel BOLERO 2) trattate in prima linea per malattia avanzata è stata riportata una PFS di 11,5 mesi vs 4,1 mesi (HR 0,39; 95% CI 0,25-0,62)¹³.

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), in possibile rapporto, secondo gli sperimentatori, alla bassa potenza dello studio per l'analisi di questo effetto, ad uno sbilanciamento nelle terapie eseguite a progressione, ed a possibili effetti biologici di resistenza innescati proprio da everolimus¹⁰. Risposte obiettive sono state riportate nel 9,5% dei casi, e un beneficio clinico nel 33%, a fronte di tossicità di grado 3-4 quali stomatite 8%, anemia 6%, iperglicemia 4%, fatigue 4%, polmonite non infettiva 4%. Sono state anche osservate una riduzione relativa del rischio di progressione ossea del 47% e una riduzione relativa del rischio di deterioramento della QoL del 26%¹¹⁻¹³.

Una popolazione simile a quella dello studio BOLERO-2 è stata oggetto dello studio di fase III PALOMA-3, in cui 521 pazienti con carcinoma mammario metastatico ER+ (in assenza di crisi viscerale), recidivate o in progressione durante terapia endocrina, indipendentemente dallo stato menopausale, sono state randomizzate (2:1) a ricevere fulvestrant 500 mg in associazione o meno a palbociclib (125 mg/die 3 settimane su 4), fino a progressione^{8,36}. Circa il 40% aveva ricevuto solo una linea di trattamento per la fase avanzata. L'età media delle pazienti era 57 anni ed in circa il 60% dei casi era presente malattia viscerale. Secondo la definizione adottata, circa l'80% dei casi aveva dimostrato una precedente sensibilità a trattamenti ormonali (inibitori delle aromatasi). Circa il 25% (=129) delle pazienti arruolate (84 nel gruppo palbociclib e fulvestrant vs 45 nel gruppo fulvestrant) è stato trattato in prima linea metastatica. La PFS (endpoint primario dello studio) è risultata significativamente a favore della combinazione di fulvestrant e palbociclib (9,5 vs 4,6 mesi; HR 0,46; 95% CI 0,36-0,59; p<0,0001), risultato confermato anche da una valutazione indipendente della documentazione radiologica delle risposte (effettuata in modo randomizzato nel 40% dei casi). L'analisi di sottogruppo sulla base dei criteri di stratificazione non ha mostrato differenze significative fra presenza o assenza di malattia viscerale, né per lo stato di ormonosensibilità. Anche lo stato menopausale non è risultato discriminante. L'effetto di palbociclib è risultato indipendente dalla presenza o assenza di mutazioni di PIK3CA (presente nel 33% dei casi testati), determinata su biopsia liquida. Il tasso di risposte obiettive è stato del 10,4% con la combinazione, verso il 6,3% per il solo fulvestrant (con un clinical benefit rispettivamente nel 34% e 19% dei casi). I dati di OS mostrano un vantaggio numerico ma non statisticamente significativo a favore della combinazione con palbociclib³⁸. Gli effetti collaterali più frequenti e significativi legati alla combinazione di fulvestrant e palbociclib sono risultati la neutropenia, la leucopenia, la fatigue e la nausea; l'incidenza di tossicità di grado 3-4 è stata per la neutropenia pari al 62% (vs 0,6 nel gruppo fulvestrant), del 25,5% per la leucopenia (vs 0,6%), del 2,6% per l'anemia (vs 1,7%), del 2,3% per la piastrinopenia (vs 0%) e del 2% per la fatigue (vs 1,2%). La neutropenia febbrile è stata peraltro rara (0,6%), anche se complessivamente si è osservato nel gruppo di combinazione un maggior numero di infezioni, ma di grado 1-2. Gli eventi avversi seri non sono stati significativamente diversi nei due bracci di trattamento.

Le evidenze in termini di esiti di beneficio e di danno sono riassunte in tabella.

Studio	FU mediano	Pazienti	Gruppo	Outcome
PALOMA-3				
<i>Cristofanilli et al., Lancet Oncol. 2016²²</i>	8,9 mesi	347 (ITT) 174 (ITT)	Palbociclib + Fulvestrant Placebo + Fulvestrant	PFS 9,5 mesi PFS 4,6 mesi HR 0,46 (95%CI 0,36-0,59)
	8,9 mesi	275 pz in postmenopausa (79%) 138 pz in postmenopausa (79%)	Palbociclib + Fulvestrant Placebo + Fulvestrant	PFS 9,9 mesi PFS 3,9 mesi HR 0,45 (95%CI 0,34-0,59)
	8,9 mesi	268 (pz con malattia misurabile) 138 (pz con malattia misurabile)	Palbociclib + Fulvestrant Placebo + Fulvestrant	ORR 24,6% ORR 10,9% OR 2,69 (95%CI 1,43-5,26)
	8,9 mesi	345 (pz inclusi nell'analisi di sicurezza) 172 (pz inclusi nell'analisi di sicurezza)	Palbociclib + Fulvestrant Placebo + Fulvestrant	eventi avversi G3/4 73% neutropenia G3/4 65% eventi avversi G3/4 22% neutropenia G3/4 1%
<i>Tuner et al., N Engl J Med 2018³⁸</i>	44,8 mesi	347 (ITT) 174 (ITT)	Palbociclib + Fulvestrant Placebo + Fulvestrant	OS 34,9 mesi OS 28,0 mesi HR 0,81 (95% CI 0,64-1,03)
	44,8 mesi	275 pz in postmenopausa (79%) 138 pz in postmenopausa (79%)	Palbociclib + Fulvestrant Placebo + Fulvestrant	OS 34,8 mesi OS 27,1 mesi HR 0,73 (95% CI 0,57-0,95)
	44,8 mesi	345 (pz inclusi nell'analisi di sicurezza) 174 (pz inclusi nell'analisi di sicurezza)	Palbociclib + Fulvestrant Placebo + Fulvestrant	neutropenia G3/4 69,6% anemia G3/4 4,3% piastrinopenia G3/4 2,9% infezioni G3/4 5,2% fatigue G3/4 2,6% incremento AST G3/4 3,2% neutropenia G3/4 0,0% anemia G3/4 2,3% piastrinopenia G3/4 0,0% infezioni G3/4 3,5% fatigue G3/4 1,2% incremento AST G3/4 2,3%
<i>Verma et al., Oncologist. 2016³⁹</i>				Detailed safety analysis after 8,9 months of FU
<i>Harbeck et al., Ann Oncol. 2016⁴⁰</i>				QoL analysis

BOLERO-2				
<i>Yardley et al., Adv Ther. 2013⁴¹</i>	17,7 mesi	485 (ITT) 239 (ITT)	Everolimus + Exemestane Placebo + Exemestane	PFS 7,8 mesi PFS 3,2 mesi HR 0,45 (95%CI 0,38-0,54) (valutazione locale)
		485 (ITT) 239 (ITT)	Everolimus + Exemestane Placebo + Exemestane	PFS 11,0 mesi PFS 4,1 mesi HR 0,38 (95%CI 0,31-0,48) (valutazione centralizzata)
<i>Baselga et al., N Engl J Med. 2012⁹</i> <i>Yardley et al., Adv Ther. 2013⁴¹</i>	17,7 mesi	482 (pz inclusi nell'analisi di sicurezza)	Everolimus + Exemestane	stomatite G3/4 8% anemia G3/4 7% dispnea G3/4 5% iperglicemia G3/4 5% polmonite non infettiva G3/4 3% incremento GGT G3/4 7% Riduzioni di dose o interruzioni 66.8%
		238 (pz inclusi nell'analisi di sicurezza)	Placebo + Exemestane	stomatite G3/4 <1% anemia G3/4 <1% dispnea G3/4 <1% iperglicemia G3/4 <1% polmonite non infettiva G3/4 0% incremento GGT G3/4 7% Riduzioni di dose o interruzioni 23.9%
<i>Piccart et al., Ann Oncol. 2014¹⁰</i>	39,3 mesi	485 (ITT) 239 (ITT)	Everolimus + Exemestane Placebo + Exemestane	OS 31,0 mesi OS 26,6 mesi HR 0,89 (95%CI 0,73-1,10)
		482 (pz inclusi nell'analisi di sicurezza)	Everolimus + Exemestane	Eventi avversi G3/4 55.2% Decessi durante il trattamento 4.6%
		238 (pz inclusi nell'analisi di sicurezza)	Placebo + Exemestane	Eventi avversi G3/4 29.4% Decessi durante il trattamento 1.7%
<i>Burris et al., Cancer. 2013¹²</i>	18 mesi	455 (pz inclusi nell'analisi di QoL) 224 (pz inclusi nell'analisi di QoL)	Everolimus + Exemestane Placebo + Exemestane	mTTD in HR-QOL 8,3 mesi mTTD in HR-QOL 5,8 mesi (HR 0,74 95%CI 0,58-

				0,95)
<i>Beck et al., Breast Cancer Res Treat. 2014¹³</i>				Sottoanalisi dei pz trattati in I linea
<i>Campane et al., Curr Med Res Opin. 2013⁴²</i>				Analisi di QoL
BALLET				
<i>Generali et al., Oncologist. 2017⁴¹</i>	NR	1151	Everolimus Exemestane	+ Eventi avversi G3/4 11% incremento GGT G3/4 10,7% iperglicemia G3/4 5,6% stomatite G3/4 10,7% polmonite G3/4 1,3%
EVA				
<i>Cazzaniga et al., Breast. 2017⁴⁴</i>	28,8 mesi	404	Everolimus Exemestane	+ ORR 31,6% DCR 60,7% Eventi avversi G3/4 37,9% stomatite G3/4 11,2% polmonite non infettiva G3/4 3,8% anemia G3/4 3,8% fatigue G3/4 3,2% neutropenia G3/4 2,7% rash G3/4 2,7%
4EVER				
<i>Tesch et al., Int J Cancer. 2019⁴⁵</i>	5.3 mesi	299 (ITT) 299 (pz incluse nell'analisi di sicurezza) 281 (pz incluse nell'analisi di efficacia)	Everolimus Exemestane	+ ORR (48 sett) 10,3% DCR (48 sett) 35,9% mPFS 5,6 mesi mOS NR mTTD 4,2 mesi eventi avversi G3/4 58,9% stomatite G3/4 8,4% fatigue G3/4 3,3% polmonite non infettiva G3/4 2,3% incremento GGT G3/4 2,6% anemia G3/4 4,3% dispnea G3/4 4,7%

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario avanzato con recettori ormonali positivi ed HER2 negativo, non candidate a chemioterapia, pretrattate con un inibitore dell'aromatasi non steroideo e con ricaduta durante o entro 12 mesi dal termine della terapia endocrina adiuvante, la combinazione di fulvestrant e palbociclib può essere considerata rispetto alla combinazione di exemestane ed everolimus.	Positiva debole
COI: Dr. Filippo Montemurro astenuto dalla votazione della raccomandazione.		

9.3 Tipi di terapia sistemica: chemioterapia

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 o metastasi viscerali fortemente sintomatiche, dovrebbero ricevere un trattamento chemioterapico. 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 sopravvivenza⁴⁶⁻⁴⁹. 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 proseguita fino a progressione. Eventi avversi possono richiedere riduzioni di dosi o l'interruzione della chemioterapia prima della progressione. Alcuni dati a disposizione sembrano suggerire che l'uso protratto della chemioterapia possa aumentare la PFS rispetto a chemioterapie di durata inferiore^{50,51}. 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. Risposte sequenziali si osservano spesso e supportano l'uso di monochemioterapie in sequenza o di polichemioterapie. Il fallimento a tre diverse linee di chemioterapia o un performance status di 3 o più rappresentano delle indicazioni per la sola terapia di supporto.

POLICHEMIOTERAPIA

I regimi di polichemioterapia più frequentemente utilizzati sono: CAF/FAC, FEC, AC/EC, CMF, doxorubicina/docetaxel, epirubicina/docetaxel, doxorubicina/paclitaxel, epirubicina/paclitaxel, docetaxel/capecitabina, paclitaxel/gemcitabina, carboplatino/gemcitabina. Recentemente sono stati 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-negativo - nab-paclitaxel + carboplatino, nab-paclitaxel + gemcitabina e gemcitabina + carboplatino. Lo studio, che ha arruolato 191 pazienti, ha mostrato che la combinazione di nab-paclitaxel e 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)⁵².

MONOCHEMIOTERAPIA

La scelta del trattamento deve considerare anche 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 sicurezza⁵³. 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: vinorelbina ed eribulina**

Altri farmaci che possono essere considerati moderatamente attivi sono:

- Ciclofosfamide
- Gemcitabina
- Fluorouracile
- Metotrexate
- Mitoxantrone
- Mitomicina C
- Cisplatino (maggiore attività è stata osservata in tumori insorti in donne con mutazione di BRCA1)***
- Carboplatino ***
- 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; $p=0,024$)⁵⁴.

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)⁵⁵. La dose di 150mg/m²/sett di nab-paclitaxel ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da progressione (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, sulla base della revisione radiologica indipendente, 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. Le pazienti venivano randomizzate con un rapporto 2:1 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 con un profilo di tossicità accettabile. Tra gli effetti collaterali di grado 3-4 sono stati riportati neutropenia (44%), astenia/fatigue (7,6%) neuropatia periferica (8,4%). Circa il 10% di tutte le pazienti ha presentato effetti collaterali seri correlati al trattamento⁵⁶.

Tale farmaco è ad oggi approvato in Italia per il 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 linea⁵⁷.

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 prepianificata di sottogruppo, le pazienti con tumore triple-negative hanno comunque mostrato un outcome più favorevole con eribulina (14,4 vs 9,4 mesi; HR= 0,7) e questo dato giustifica l'interesse per ulteriori valutazioni in questo sottotipo.

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)⁵⁸. Una ulteriore analisi condotta su studi di fase II e III ha valutato retrospettivamente l'effetto in pazienti anziani. L'età non è risultata un fattore condizionante l'efficacia del farmaco, che è risultata sovrapponibile nelle pazienti > 50 anni e > 70 anni, seppure in quest'ultimo gruppo gli effetti collaterali siano risultati più frequenti⁵⁹.

*** 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 crossover a progressione) come prima linea in pazienti con TNBC non selezionate per lo stato di BRCA⁶⁰. 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 di BRCA1, bassi livelli di BRCA1 mRNA o un alto score nel test HRD Myriad.

Risultati simili sono state 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)⁶¹.

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.

9.4 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.

Il trattamento con farmaci anti HER2 va iniziato il più precocemente possibile, ma - se non utilizzato come terapia di prima linea - dovrebbe comunque essere preso in considerazione nel corso della malattia.

9.4.1 Anticorpi monoclonali

Trattamento di prima linea con combinazioni contenenti Trastuzumab

Doppio blocco di HER2 con due agenti biologici + monochemioterapia

QUESITO CLINICO n. 27 (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?

Lo studio clinico randomizzato CLEOPATRA ha valutato l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale pertuzumab alla combinazione di docetaxel e trastuzumab⁶². 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)⁶³.

Questi benefici in termini di efficacia sono stati ottenuti a prezzo di un modesto peggioramento del profilo di effetti collaterali, con un aumento di diarrea e neutropenia febbrile nel braccio con pertuzumab e trastuzumab.

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 sinistro⁶⁴. Come da scheda AIFA, è possibile utilizzare paclitaxel in associazione a pertuzumab e trastuzumab.

Le evidenze in termini di esiti di beneficio e di danno sono riassunte in tabella.

Studio	FU mediano	Pazienti	Gruppi	Outcome
CLEOPATRA				
Swain et al., ASCO 2019 ⁶⁵	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 et al., N Engl J Med. 2015 ⁶⁶	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	Pertuzumab, 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%
		396	Placebo, trastuzumab e docetaxel	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. 2012⁶²</i>	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. 2016⁶⁷</i>	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. 2019⁶⁸</i>	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. 2019⁶⁹</i>	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. 2019⁷⁰</i>	NR	50 (28% D 4% P)	Pertuzumab, trastuzumab sottocute e taxano (paclitaxel (P) o docetaxel (D) o nab-paclitaxel (nabP))	ORR 73,3% PFS 17 mesi mOS NR

		74% nabP)		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%)
--	--	-----------	--	---

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.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto 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.	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato.		

QUESITO CLINICO n.28 (Diagramma n. 11)

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?

Lo studio clinico randomizzato EMILIA ha confrontato la combinazione di lapatinib e capecitabina con trastuzumab-DM1 (T-DM1) in donne in prima linea metastatica e 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 precedenza⁷⁰. 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%)⁷²

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 sperimentatore⁷³. 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) e di OS (HR=0,552), anche se per questo ultimo end-point non è stato raggiunto il livello prespecificato di significatività statistica.

Il T-DM1 è approvato e rimborsato in Italia per pazienti con malattia metastatica HER2 positiva, precedentemente esposte a taxano e trastuzumab (in combinazione o separatamente) 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.

Le evidenze in termini di esiti di beneficio e di danno sono riassunte in tabella.

Studio	FU mediano	pazienti	Gruppi	Outcome
EMILIA				
<i>Verma et al., N Engl J Med. 2012</i> ⁷²	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)
<i>Dieras Lancet Oncol 2017</i> ⁷⁴	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. 2012</i> ⁷²	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> ⁷²	13 mesi	490 488 (popolazione per analisi di safety)	T-DM1 Lapatinib/capecitabina	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% 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. 2015</i> ⁷⁵		495 496	T-DM1 Lapatinib/capecitabina	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 - 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. 2017</i> ⁷⁴	47,8 mesi 41,9 mesi	495 496	T-DM1 Lapatinib/capecitabina	OS 29,9 mesi OS 25,9 mesi HR 0,75 (95%CI 0,64-0,88)
	47,8 mesi 41,9 mesi	490 488	T-DM1 Lapatinib/capecitabina	Eventi avversi G3/4 48% Eventi avversi G3/4 60%
<i>Welslau et al., Cancer 2013</i> ⁷⁶	NR	450 445	T-DM1 Lapatinib/capecitabina	mTTSW 7,1 mesi mTTSW 4,6 mesi HR 0,796 (95%CI 0,667-0,951)
TH3RESA				
<i>Krop et al., Lancet Oncol.</i>	7,2 mesi 6,5 mesi	404 198	T-DM1 Trattamento a scelta dello	PFS 6,2 mesi PFS 3,3 mesi

2014 ⁷⁷			sperimentatore	HR 0,528 (95%CI 0,422–0,661)
<i>Krop et al., Lancet Oncol. 2017</i> ⁷³	30,5 mesi	404 198	T-DM1 Trattamento a scelta dello sperimentatore	OS 22,7 mesi OS 15,8 mesi HR 0,68 (95%CI 0,54–0,85)
	30,5 mesi	403 184	T-DM1 Trattamento a scelta dello sperimentatore	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% 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. 2019</i> ⁷⁸	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> ⁷⁹	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%

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.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
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. ⁷⁴	Positiva forte
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 metastatica⁸⁰. 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 (studio interrotto per scarso accrual), questo studio mostra un significativo incremento del tempo a progressione mediano a favore del braccio di combinazione (3,3 mesi vs 14,1 mesi)⁸¹.

Il trattamento con un inibitore dell'aromatasi in aggiunta al trastuzumab può essere scelto per:

- 1) Pazienti post-menopausali con carcinoma mammario ER-positivo e HER2-positivo ad andamento estremamente indolente come alternativa a trastuzumab/chemioterapia oppure a pertuzumab/trastuzumab/chemioterapia;
- 2) Pazienti che hanno controindicazioni alla chemioterapia

Terapia di mantenimento con farmaci anti HER2 dopo la prima linea

Trastuzumab è indicato in monoterapia o in associazione con pertuzumab come mantenimento dopo ottenimento di una risposta obiettiva o stazionarietà ottenuta con trastuzumab/chemioterapia o trastuzumab/pertuzumab/chemioterapia, rispettivamente. In caso di malattia HER2 positiva e recettori ormonali positivi, dopo trattamento con trastuzumab +/- pertuzumab/chemioterapia, alla terapia anti HER2 di mantenimento dovrebbe essere associata una ormonoterapia di mantenimento.

Trattamento di pazienti resistenti a trastuzumab o a trastuzumab/pertuzumab.

In caso di progressione durante o entro 6-12 mesi dal termine di un trattamento adiuvante con trastuzumab è lecito considerare la paziente eleggibile per una ulteriore linea di terapia con 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 importante per le successive linee di terapia.

9.4.2 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 regimi contenenti antracicline, taxani e trastuzumab^{82,83}. 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. È stata riscontrata inoltre una riduzione di prima progressione a livello cerebrale nelle pazienti trattate con lapatinib e capecitabina (4 mesi vs 11 mesi). 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, multicentrico, in aperto, 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 trastuzumab⁸⁴. 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) nonostante più del 50% delle pazienti randomizzate nel braccio con lapatinib avesse effettuato il cross-over. 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'incidenza di eventi cardiaci sintomatici ed asintomatici è stata bassa. 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.

In aggiunta a queste evidenze riguardanti il lapatinib, occorre citare uno studio randomizzato, il 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 trattamento⁸⁵. Le pazienti erano peraltro state selezionate con RMN cerebrale (pratica non applicata nella routine clinica), che aveva escluso circa il 20% delle pazienti che presentavano metastasi cerebrali non rilevabili con altre metodiche. Il razionale era rappresentato dall'osservazione che il lapatinib, piccola molecola capace di attraversare la barriera emato-encefalica, potesse prevenire lo sviluppo di metastasi cerebrali in un gruppo di pazienti che si sa essere ad elevato rischio per questo tipo di evento. Lo studio non ha evidenziato differenze di incidenza di metastasi cerebrali nei due bracci di trattamento. Inoltre, in pazienti alla prima ricaduta metastatica, il trastuzumab è risultato superiore al lapatinib sia in termini di PFS sia di OS. Al contrario, in pazienti precedentemente trattate con trastuzumab non sono state evidenziate differenze in termini di PFS tra trastuzumab/capecitabina e trastuzumab/lapatinib.

NOTA: In pazienti che ricevono un trattamento anti HER2, è consigliabile, a prescindere dalla linea di trattamento il monitoraggio della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) con MUGA o ecocardiogramma ogni tre mesi. Vista l'elevata incidenza di metastasi cerebrali, è raccomandata - in presenza di sintomi neurologici anche di entità lieve - una valutazione TC o RM dell'encefalo.

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 positivi⁸⁶.

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”.

9.4.3 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.

Uno studio randomizzato di fase III in pazienti con malattia metastatica ha confrontato il paclitaxel con il paclitaxel e bevacizumab, come terapia di prima linea del carcinoma mammario (studio E2100)⁸⁵. Un miglioramento statisticamente significativo della PFS (11,8 mesi vs 5,9 mesi; HR=0,60; 95%CI 0,51-0,70; p<0,001) e delle risposte obiettive (36,9% vs 21,2%; p>0,001) sono stati osservati con l'aggiunta del bevacizumab. La OS è risultata superiore con la terapia di combinazione ma senza differenze statisticamente significative. Tra gli effetti collaterali, l'aggiunta del bevacizumab al paclitaxel ha determinato una più elevata incidenza di ipertensione arteriosa, sanguinamenti, proteinuria di grado 3/4 e neuropatia.

In un altro studio di fase III, il bevacizumab (a due diversi dosaggi:7,5 e 15 mg/kg) in combinazione con docetaxel è stato confrontato con il solo docetaxel^{88,89}. Un vantaggio significativo è stato osservato in PFS

(circa due mesi) ed in risposte obiettive con la terapia di combinazione ed in modo particolare con il dosaggio più elevato di bevacizumab. I dati finali non hanno dimostrato un vantaggio in OS.

Successivamente sono stati presentati i risultati dello studio RIBBON-1, in cui bevacizumab aggiunto a diversi regimi di chemioterapia (una coorte ha ricevuto capecitabina e l'altra antracicline o taxani) ha migliorato significativamente la PFS e la percentuale di risposte ma non la OS⁹⁰.

Lo studio RIBBON-2 è uno studio di fase III randomizzato condotto in pazienti con carcinoma mammario HER2-negativo pretrattate per malattia metastatica⁹¹. La possibilità terapeutiche prevedevano taxano, gemcitabina, capecitabina, vinorelbina verso lo stesso trattamento associato a bevacizumab. Lo studio ha evidenziato un vantaggio in PFS (di circa due mesi) ed in tasso di risposte obiettive. L'analisi ad interim della OS non ha evidenziato differenze tra i due trattamenti.

Il miglioramento statisticamente significativo della PFS ottenuto con il bevacizumab ed una chemioterapia di prima linea è stato confermato da una meta-analisi dei tre studi, evidenziato con un miglioramento non statisticamente significativo della OS⁹².

Sulla base di questi dati in Italia Bevacizumab ha l'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.

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

Sono stati pubblicati nel 2017 i risultati dello studio di fase III Olympiad, condotto in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 negativo con mutazione germinale del gene BRCA, pretrattate con massimo due linee precedenti di chemioterapia per la malattia metastatica⁹³. Nello studio le pazienti sono state randomizzate a ricevere Olaparib (205) oppure chemioterapia (97) con uno dei seguenti farmaci: capecitabina, eribulina, vinorelbina, a scelta dello sperimentatore. Circa il 70% delle pazienti aveva ricevuto almeno una linea di chemioterapia per la malattia metastatica. I risultati hanno mostrato una PFS mediana superiore nelle pazienti trattate con Olaparib rispetto alle pazienti nel braccio di controllo e una riduzione del rischio di progressione o morte del 42% sempre a favore di Olaparib (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.

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. La PFS mediana è risultata di 8.6 mesi per le pazienti trattate con talazoparib arm e 5.6 mesi nelle pazienti del braccio di controllo (HR = 0.542, $P < .0001$)⁹⁴. La probabilità di progressione era del 45.8% in meno per le pazienti trattate con talazoparib. Anche in termini di tasso di ORR e di CBR a 24 settimane si è osservato un vantaggio statisticamente significativo a favore di talazoparib. Nello specifico, l'ORR 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 non erano ancora maturi, ma si è osservato un trend a favore di talazoparib, con una riduzione del rischio di morte del 24%. Inoltre, il tempo al deterioramento clinico è risultato essere di 24.3 mesi per le pazienti trattate con talazoparib e di 6.3 mesi per quelle trattate con la chemioterapia.

Al momento della stesura di queste linee guida, olaparib e talazoparib non sono rimborsati dal SSN in Italia.

9.5 Terapia farmacologica 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 settimane⁹⁵
- Ibandronato^{96,97}:
 - 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 può essere continuato solo in casi selezionati e sapendo che ci sono solo informazioni aneddotiche sull'efficacia e la tossicità a lungo termine.

Tossicità:

Recentemente sono state rese note ulteriori informazioni in merito agli effetti collaterali dei bifosfonati ed in particolare dello zoledronato. La tossicità più importante è il rischio di danno renale dato dalla somministrazione di questo farmaco⁹⁸; infatti, tutti i pazienti devono essere 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 renale⁹⁹.

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% nelle pazienti con tumore della mammella trattate sia con acido zoledronico che con pamidronato^{100,101}. 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 complicanza¹⁰². In linea generale è raccomandabile che i pazienti candidati a terapia con bifosfonati eseguano una visita odontoiatrica di routine prima di iniziare il trattamento (vedi linee guida AIOM Trattamento delle Metastasi Ossee).

Sono state anche descritte fratture delle ossa lunghe non associate alla presenza di lesioni metastatiche in pazienti trattati con bifosfonati, anche se l'incidenza è abbastanza bassa¹⁰³.

Inoltre, è stato segnalato un aumentato rischio di fibrillazione atriale nelle pazienti che hanno ricevuto zoledronato come trattamento dell'osteoporosi¹⁰⁴. Lo stesso dato è emerso per le pazienti trattate con un altro bifosfonato, l'aledronato, sempre per l'osteoporosi¹⁰⁵. Allo stato attuale non è stata segnalata questa tossicità nelle donne trattate con bifosfonati per il carcinoma mammario.

Supplementazione:

Alle pazienti con metastasi ossee dovrebbe essere prescritto in combinazione con i difosfonati 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 anche 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, senza differenze significative tra i due farmaci; 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 zoledronico¹⁰⁶.

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. Tutti i pazienti trattati con denosumab devono ricevere 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 dovrebbe essere preso in considerazione 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 (consultare Linee Guida AIOM Metastasi Ossee)**.

9.6 Chirurgia

La chirurgia trova 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 noto⁸⁵. 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.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ 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/mastectomia.¹¹⁰ 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 disponibili in letteratura solo due studi randomizzati, di cui uno pubblicato per esteso e l'altro disponibile come abstract congressuale, che hanno valutato l'efficacia della chirurgia del carcinoma della mammella in stadio IV all'esordio:

- 1) Tata Memorial Hospital¹¹¹: 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. Da notare che le donne considerate “non eleggibili” a terapia endocrina (366/350), ricevevano chemioterapia sistemica ed erano randomizzate dopo documentazione di risposta obiettiva al trattamento medico. 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) MF07-01¹¹²: in questo studio, sono state arruolate 274 donne, di cui 138 assegnate a chirurgia del tumore primitivo (+/- dissezione ascellare) + chemioterapia (+ trastuzumab se HER2+) e 136 a sola chemioterapia (+ trastuzumab se HER2+). 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 del tumore primitivo (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) Da ultimo, un recente studio prospettico di coorte 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.¹¹³

Attualmente sono in corso altri quattro studi randomizzati, due dei quali hanno concluso l’accrua, che potrebbero fornire ulteriori elementi utili a questo quesito.

In una paziente con carcinoma della mammella *de novo* metastatico, la chirurgia del tumore primitivo ha principalmente una valenza di tipo palliativo (es. lesioni ulcerate o a rischio di ulcerazione). In assenza di dati conclusivi sull’efficacia in termini di sopravvivenza, tale procedura non va/andrebbe effettuata al di fuori di studi clinici. Nel caso in cui - in casi selezionati e dopo discussione con la paziente - dovesse essere considerata, è necessario esplicitare alla paziente le incertezze attualmente esistenti sull’efficacia di tale approccio.

La chirurgia può trovare indicazione inoltre nel caso di:

- Metastasi vertebrali con compressione spinale;
- Metastasi viscerale singola (fegato, polmone, cerebrale);
- Fratture patologiche;
- Versamenti pleurici o pericardici.

9.7 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 può trovare quindi indicazione, 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, ad esempio in pazienti oligometastatiche, la radioterapia può perseguire un intento “radicale” (radioterapia ablativa)¹¹⁴. Tale approccio integrato necessita di discussione multidisciplinare.

9.8 Terapia Radiometabolica

È stato riportato un possibile ruolo nella palliazione del dolore da localizzazioni ossee diffuse con Stronzio-89 (⁸⁹Sr)¹¹⁵. 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)¹¹⁶.

10 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”

10.1 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 e' noto che il sottotrattamento rappresenta un fattore di rischio per ripresa di malattia e morte.⁴

10.2 Valutazione geriatrica multidimensionale

La stima dell'attesa di sopravvivenza e della tollerabilità di un trattamento può essere migliorata sottoponendo la paziente a una valutazione geriatrica multidimensionale.

Non esistono raccomandazioni specifiche relative all'utilizzo della valutazione geriatrica multidimensionale in pazienti affette da carcinoma mammario. 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.⁵

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 chemioterapico.⁶

Per la paziente in buono stato di salute, l'assessment geriatrico aggiunge poco alla valutazione del paziente con diagnosi di tumore, ma è importante nella paziente vulnerabile, nella quale può porre indicazioni ad interventi volti al mantenimento dello stato funzionale e a migliorare la qualità di vita⁷.

Sono disponibili dei test di screening, che identificano la paziente che potrebbe beneficiare di una valutazione geriatrica più dettagliata^{8,9}.

10.3 Trattamenti loco-regionali

CHIRURGIA versus ORMONOTERAPIA PRIMARIA (OP)

QUESITO CLINICO n.29 (Diagramma n. 2)

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?

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 mortalità'.¹⁰

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.

Criticita':

1. 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.
2. In tre studi le pazienti sottoposte a chirurgia non ricevano terapia endocrina adiuvante, oggi considerata uno standard
3. La popolazione inserita in studio (donne fit per chirurgia) verosimilmente non riflette la popolazione a cui oggi verrebbe proposta una PO
4. Gli studi utilizzavano tamoxifene trattamento oggi ampiamente sostituito dagli inibitori dell'aromatasi

Bilancio benefici/danni: 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.

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.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	In donne anziane, fit per chirurgia, con tumori ER-positivi l'ormonoterapia primaria esclusiva può rappresentare un'alternativa alla chirurgia ¹⁰	Negativa forte
COI: nessun conflitto dichiarato		

LINFOADENECTOMIA ASCELLARE

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 negativo¹¹⁻¹². 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 dello studio del linfonodo sentinella può essere considerato nella paziente fragile o molto anziana e discusso in casi selezionati ie T piccoli e malattia ormonosensibile.

RADIOTERAPIA DOPO INTERVENTO CONSERVATIVO (vedere quesito clinico n. 20).

Recentemente due metanalisi hanno confermato che l'aggiunta della radioterapia in pazienti trattati con chirurgia conservativa e terapia endocrina adiuvante aumenta il controllo locale ma non ha un impatto sulla sopravvivenza globale^{12,13}.

L'omissione del trattamento radiante adiuvante può essere presa in considerazione nelle pazienti con età pari o superiore a 70 anni affette da tumore mammario a prognosi favorevole (T < 2cm, cN0, ER e PGR positivi, terapia endocrina in atto, Ki-67 < 20%) spiegando alla paziente i potenziali rischi (incremento del rischio di recidiva).

QUESITO CLINICO n. 30 (Diagramma n. 2)

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)?

Nella meta-analisi EBCTCG 2005 sono stati analizzati 10 studi (n=7311 donne) che avevano valutato il ruolo della radioterapia dopo chirurgia conservativa (BCS)¹³. 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 un 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 globale¹³⁻¹⁵.

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 WBRT al trattamento ormonale adiuvante dopo BCS.¹⁴

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 WBRT + tamoxifene.¹⁶⁻¹⁷
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.¹⁸

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.

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 globale¹⁶. 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)¹⁷.

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 meta-analisi EBCTCG 2005¹³ 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 II¹⁸ 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.

Nei due studi non sono stati riportati outcome di danno. Tuttavia lo studio PRIME I¹⁹ 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.

Rapporto beneficio/danno: 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 WBRT da poter proporre alla paziente.

Una recente analisi condotta da Herskovic et al²⁰ al 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.

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.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
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 (WBRT) ¹⁶⁻¹⁸	Positiva debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

NOTA: La scelta in merito all'omissione della WBRT 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, va considerata come alternativa la possibilità di "de-escalare" il trattamento radioterapico attraverso la PBI e l'ipofrazionamento.

10.4 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.²¹⁻²²

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 10 è pertanto estensibile alle pazienti anziane (vedi paragrafo 5.2.2).**

Nelle pazienti anziane in buone condizioni generali, che hanno completato 5 anni di tamoxifene può essere preso in considerazione l'utilizzo degli antiaromatasi con una strategia extended.

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.²³ Tuttavia, data la mancata interazione tra età e trattamento nell'analisi del tempo libero da malattia o della

sopravvivenza globale, la terapia endocrina extended può essere considerata in pazienti anziane fit soprattutto in 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.²⁴ Attualmente l'omissione del trattamento ormonale adiuvante può essere un'opzione in donne anziane con tumore ad estremo basso rischio di recidiva es. pT1a G1 o in donne con severe comorbidità.²⁴

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^{25,26}. L'età è stata identificata come un fattore di rischio per una precoce interruzione, dovuta a effetti collaterali, della terapia endocrina adiuvante.²⁷

Gli effetti collaterali del tamoxifene sono età-correlati; il rischio di morte per embolia polmonare e tumore uterino aumentano con l'età²¹. Pertanto gli inibitori dell'aromatasi sarebbero da preferire al tamoxifene nella paziente anziana.⁵

Tuttavia l'impatto negativo sulla densità ossea degli inibitori dell'aromatasi è particolarmente problematica 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 anni.²²

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.²¹

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^{28,29}.

Più 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.³⁰

Si suggerisce di considerare l'aggiunta della chemioterapia alla terapia endocrina adiuvante, seguendo gli stessi criteri adottati nelle pazienti più giovani, in donne con un'attesa di sopravvivenza superiore ai 10 anni, di valutare l'aggiunta della chemioterapia 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.³¹

QUESITO CLINICO n. 31 (Diagramma n.4, Diagramma n.7)

Nelle pazienti anziane "fit" con carcinoma mammario operato e candidate a chemioterapia adiuvante è raccomandabile un trattamento polichemioterapico rispetto ad una monochemioterapia?

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.³² L'end-point primario dello studio era la sopravvivenza libera da

recidiva. 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. 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 vita.³³ 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 capecitabina.²⁸ Sulla base dei risultati di questi due studi il rapporto costo/beneficio è a favore della polichemioterapia.

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.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nelle pazienti anziane “fit” con carcinoma mammario operato e candidate a chemioterapia adiuvante è raccomandabile un trattamento polichemioterapico rispetto ad una monochemioterapia. ³²⁻³³	Positiva forte
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.^{32-33,35,36} Quattro cicli di AC sono da preferire a 6 cicli di CMF scarsamente tollerato nelle pazienti anziane.^{5, 36} 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.³⁷ Una chemioterapia a base di taxani può essere utilizzata in alternativa alla terapia contenente antracicline in modo di ridurre il rischio di cardiotossicità.⁵ La combinazione ciclofosfamide-docetaxel (TCiclo) è 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).³⁴ 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.³⁵

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.⁵ 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.³⁸

Le linee guida dell'EORTC raccomandano l'uso di profilassi primaria con G-CSF quando si utilizzano regimi chemioterapici associati ad un rischio di neutropenia febbrile $> 20\%$. 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.³⁹

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

inferiorita' 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.⁴⁰

Trastuzumab adiuvante

QUESITO CLINICO n.32 (Diagramma n.5, Diagramma n.6)

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?

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.⁴¹

In una revisione sistematica di studi clinici è stata osservata una riduzione del 47% del rischio di recidiva nei pazienti anziani riceventi trastuzumab+chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia (pooled Hazard Ratio: 0.53; 95% CI, 0.36–0.77).⁴²

Dati derivanti da uno studio osservazionale tedesco, che ha coinvolto 3940 pazienti, di cui 507 di età compresa tra 65 e 69 anni e 507 di età ≥ 70 anni ha mostrato che il beneficio a lungo termine di un trattamento adiuvante comprendente trastuzumab è comparabile nelle diverse classi di età (analisi multivariata: ETA', continuous: Sopravvivenza libera da recidiva (HR 1.01 per anno; $p = 0.24$).⁴³

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.⁴⁴ Studi retrospettivi "population based" hanno dimostrato che l'incidenza di scompenso cardiaco/cardiomiopatia associato all'uso di antracicline più 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.⁴⁵⁻⁴⁸

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%), $p < 0,001$.⁴⁷

L'età avanzata (>80 anni; HR 1,24), la presenza di coronaropatie (HR 1,82) e di ipertensione (HR 1,24) e la somministrazione settimanale di trastuzumab sono emersi come fattori di rischio per l'evento cardiaco.⁴⁷ 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.⁴⁸⁻⁵²

Bilancio benefici/danno: Un trattamento adiuvante con trastuzumab in associazione alla chemioterapia dovrebbe essere offerto alle pazienti anziane "fit" con carcinoma mammario HER2-positivo.⁵ 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
-------------------------------	-------------------------	-------------------------------------

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nelle 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 ⁴²⁻⁴⁹	Positiva forte
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 + trastuzumab⁵³ può essere considerata oltre che nelle pazienti a basso rischio, analogamente a quanto avviene per le pazienti piu' 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.⁵⁴

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.⁵⁵

10.5 Terapia sistemica della malattia metastatica

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 [≥ 65 anni] e 0,45 [≥ 70 anni]).⁵⁶

Le pazienti anziane tratte con everolimus hanno presentato un tasso maggiori 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 piu' 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 inserite⁵⁶ 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%).⁵⁷

Utile quindi nella paziente anziana un attento monitoraggio della tossicità e un trattamento proattivo degli effetti collaterali.

Studi di farmacocinetica hanno mostrato che non è necessario un adattamento della dose iniziale di everolimus nelle pazienti anziane.

Inibitori di chinasi ciclino-dipendenti

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 piu' letrozolo o fulvestrant ha mostrato che l'aggiunta del palbociclib all'ormonoterapia aumenta la PFS in modo età indipendente.⁵⁸ 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 piu'

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.⁵⁹

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 ciclina all'ormonoterapia età-indipendente.^{60,61}

Studi di farmacocinetica hanno mostrato che non è necessario un adattamento della dose iniziale di palbociclib e di ribociclib nelle pazienti anziane.^{58-59, 62}

Chemioterapia

La chemioterapia è indicata 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.⁶³ 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.⁶³

La monochemioterapia è generalmente preferibile alla polichemioterapia che è associata a più effetti collaterali.⁵ Una preferenza dovrebbe essere accordata a agenti chemioterapici caratterizzati da un buon profilo di tossicità quali i taxani settimanali, la doxorubicina liposomiale, capecitabina e vinorelbina, che sono stati studiati nella popolazione anziana.⁶⁴⁻⁶⁸

Queste raccomandazioni della SIOG e Eusoma sono state pubblicate prima che fossero disponibili dati sull'efficacia /sicurezza di eribulina e nab-paclitaxel nella paziente anziana.⁶⁹⁻⁷²

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.⁷³

La chemioterapia metronomica per la buona tollerabilità e evidenza di un ragionevole livello di efficacia potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica di interesse nella paziente anziana non candidabile a o che rifiuta un trattamento chemioterapico classico.⁷⁴

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)⁷⁵ 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.⁷⁶ L'età anagrafica non deve rappresentare un 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.⁷⁷ 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 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.⁷⁸ 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.⁷⁹

Recentemente sono stati pubblicati i dati di 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.⁸⁰ 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 un'alternativa interessante 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 T-DM1 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)⁸¹. 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 Kamilla⁸². 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%).

Le pazienti anziane fit con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo dovrebbero ricevere un trattamento mirato anti-HER2 seguendo gli stessi criteri utilizzati nella terapia della paziente più giovani.

Nelle pazienti anziane fragili, e quindi non candidabili a un trattamento chemioterapico, con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo e recettori ormonali negativi può trovare indicazione un trattamento di prima linea con solo trastuzumab (con un beneficio clinico del 40%).⁸³

Nelle pazienti anziane con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo e recettori ormonali positivi, nelle quali la chemioterapia è controindicata può trovare indicazione l'associazione di un agente anti-HER2 con un antiaromatizzante (trastuzumab + anastrozolo o lapatinib + letrozolo)

L'aggiunta di un trattamento metronomico con ciclofosfamida orale al doppio blocco con trastuzumab e pertuzumab provoca 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.⁸⁴

11 Situazioni cliniche particolari

11.1 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%. Sia per i tumori bilaterali sincroni, sia per il tumore controlaterale metacrono, il trattamento va programmato considerando i due tumori separatamente tenendo conto del risultato estetico.

11.2 Carcinoma mammario maschile

Il carcinoma della mammella maschile rappresenta circa lo 0,5-1% di tutti i tumori della mammella^{1,2} I fattori di rischio principali sono: l'età, la razza nera, la familiarità, malattie testicolari, malattie benigne della mammella, iperestrogenismo 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 al 16% mostra una mutazione di BRCA2; sono inoltre stati descritti casi di mutazioni del gene CHEK2 e PALB2.³ Si consiglia pertanto counselling genetico in tutti gli uomini con neoplasia mammaria, laddove la mutazione non sia già nota.

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 Grado I o di istologia lobulare.⁴

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.⁵

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 esegue un intervento di mastectomia⁶. Dopo intervento chirurgico, le indicazioni alla radioterapia non differiscono da quelle poste per il carcinoma della mammella femminile.

La scelta della terapia adiuvante segue le stesse linee guida del tumore mammario femminile: il tamoxifene è la terapia endocrina adiuvante standard; nella malattia metastatica la terapia di elezione è l'ormonoterapia e la chemioterapia dovrebbe essere riservata ai pazienti non più responsivi alla ormonoterapia.³

L'esperienza con gli inibitori dell'aromatasi nel carcinoma mammario maschile è più limitata rispetto a quella con tamoxifene. Alcune casistiche retrospettive evidenziano, in pazienti con tumori metastatici ormonopositivi, livelli di soppressione estrogenica e di attività antitumorale comparabili a quelli osservati nelle donne in post-menopausa^{7,8}. Una possibile problematica è rappresentata dall'incremento dei livelli di FSH e di testosterone per un meccanismo di feed-back legato alla riduzione dei livelli di estrogeni circolanti durante trattamento. Un aumento dei livelli di testosterone renderebbe disponibile più substrato per l'enzima aromatasi, con conseguente potenziale attenuazione dell'effetto antineoplastico. Per tale motivo, con Determinazione del 9 Dicembre 2008, AIFA ha approvato l'uso degli inibitori dell'aromatasi in associazione ad LH-RH analoghi nel trattamento del carcinoma della mammella maschile ormonopositivo.

11.3 Carcinoma mammario in gravidanza

Il carcinoma mammario rappresenta il tipo di tumore più frequentemente diagnosticato durante la gravidanza (PABC: pregnancy associated breast cancer) circa 1 gravidanza ogni 3000 / 1 ogni 10000 si complica con diagnosi di carcinoma mammario⁹, in un range che si estende dai 2.4 a 7.3 ogni 100.000 gravidanze nella popolazione inclusa in studi clinici¹⁰⁻¹⁴. Negli ultimi anni l'incidenza sembra essere sensibilmente aumentata nelle donne che vivono in paesi sviluppati, verosimilmente legata ad un aumento dell'età alla prima gravidanza.¹⁰⁻¹⁴

Diversi studi, anche recentemente pubblicati, hanno mostrato che non c'è differenza nella prognosi delle pazienti con PABC rispetto alle donne con carcinoma mammario insorto non in gravidanza, se la dimensione della neoplasia, lo stato linfonodale e gli altri marcatori prognostici sono sovrapponibili.¹⁴⁻²³

Al contrario il carcinoma mammario diagnosticato durante l'allattamento sembra determinare un aumento del rischio di morte per carcinoma. Il carcinoma mammario durante la gravidanza è spesso diagnosticato ad uno stadio più avanzato a causa del ritardo diagnostico²⁰. Istologicamente, le neoplasie mammarie insorte in gravidanza sono più spesso indifferenziate, non esprimono i recettori ormonali e nel 30% dei casi sono HER2 positive^{21,22,24,25}

Durante la gravidanza in caso di tumefazione sospetta, il primo passo consiste nella **visita specialistica** e in una **ecografia**²⁶ che rappresenta l'esame di prima scelta in questo setting di pazienti. E' possibile eseguire la **mammografia** nelle donne in stato di gravidanza utilizzando un'appropriata schermatura dell'addome così da ridurre al minimo l'esposizione fetale alle radiazioni ionizzanti^{29,27-30}.

Per la diagnosi istopatologica, la **biopsia** rappresenta la tecnica più appropriata in questo setting a causa delle diffuse alterazioni cellulari di tipo iperproliferativo legate alla gravidanza che possono portare ad un aumentato tasso di falsi positivi con il prelievo citologico. L'uso della **risonanza magnetica nucleare (RMN)** per diagnosticare il carcinoma mammario in gravidanza non è stato studiato adeguatamente ed è ancora oggetto di opinioni controverse. La maggior parte delle pazienti hanno diagnosi di carcinoma duttale, spesso associato a caratteristiche biologiche aggressive (alta incidenza di tumori ad alto grado, invasione linfo-vascolare, negatività dei recettori ormonali)¹⁷

In genere 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** devono essere evitati durante la gravidanza, soprattutto nel primo trimestre perché le radiazioni possono causare malformazioni congenite; la **RMN senza mezzo di contrasto** può essere fatta se esiste un forte sospetto di metastasi epatiche, ossee e cerebrali³¹.

Il protocollo di trattamento del carcinoma mammario nelle donne in gravidanza dovrebbe essere il più simile possibile a quello offerto alle donne non in stato di gravidanza; esso dovrebbe essere individualizzato, tenendo in considerazione la biologia del tumore, lo stadio di malattia, l'età gestazionale e le preferenze della paziente.

Non esiste nessuna evidenza clinica che l'interruzione di gravidanza migliori la prognosi³². L'opportunità di interrompere la gravidanza va discussa con la paziente e dovrebbe essere consigliata quando il trattamento pianificato rischia di danneggiare il feto oppure quando la prosecuzione della gravidanza impone un ritardo nell'inizio dei trattamenti antitumorali che potrebbe danneggiare la madre: questa situazione si verifica soprattutto quando il cancro viene diagnosticato durante il primo trimestre³³.

La chirurgia mammaria rappresenta il trattamento primario del PABC operabile, e può essere eseguita durante tutto il periodo di gravidanza senza che l'anestesia provochi conseguenze negative per il feto. Il 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, derivano solo da dati di studi osservazionali³³.

La gravidanza non cambia le indicazioni al tipo di chirurgia, radicale o conservativa. Alcune evidenze suggeriscono che se il rapporto volume tumore/ghiandola è favorevole si può optare per una chirurgia conservativa alla fine del secondo e nel terzo trimestre³⁵⁻³⁷ con effettuazione della radioterapia dopo il parto, senza impatto significativo sul tasso di recidive e sulla sopravvivenza rispetto a donne trattate con chirurgia radicale. Durante il primo trimestre la chirurgia conservativa può determinare un ritardo eccessivo nell'inizio del trattamento radioterapico post-operatorio, e quindi può essere preferibile una chirurgia radicale.

Multipli studi hanno dimostrato che la biopsia del LS può essere effettuata in gravidanza, e che la dose assorbita dal feto è inferiore alla dose di rischio di 0.1-0.2 Gy, anche nelle condizioni più avverse³⁸⁻⁴⁴.

Inoltre è sconsigliato eseguire la mappatura solo con il colorante blu per rischio, seppur basso (1%), di reazione anafilattica materna.⁴⁵ Recentemente è stato pubblicato uno studio retrospettivo volto a descrivere la tecnica utilizzata e gli outcomes nell'esecuzione del linfonodo sentinella in pazienti con neoplasia mammaria durante la gravidanza. 145 donne sono state identificate in tre registri internazionali diversi (INICIPIT, German Breast Group, US cancer and pregnancy register) il 66.2%, delle pazienti era stata sottoposta a ⁹⁹Tc albumina nanocolloide, il 9.7% a solo colorante (blue dye) e nel 10.3% dei casi la tecnica era stata combinata: non sono stati identificati eventi avversi gestazionali relativi alla procedura del linfonodo sentinella.⁴⁶

Il trattamento radioterapico deve essere praticato solo al termine della gestazione poiché la gravidanza è controindicazione assoluta alla radioterapia⁴⁷⁻⁵⁰.

Le indicazioni all'effettuazione della chemioterapia durante la gravidanza non dovrebbero differire da quelle seguite nelle donne non in gravidanza.^{14,17}

L'utilizzo della chemioterapia durante il primo trimestre aumenta il rischio di aborto spontaneo, morte del feto e malformazioni gravi: queste ultime possono avere un'incidenza variabile dal 10 al 20%⁵¹⁻⁵⁴. A causa di tali rischi per il feto, se si decide di continuare la gravidanza, l'inizio della chemioterapia deve essere ritardato a dopo il completamento della 14a-16a settimana di gestazione⁵⁵. Nel secondo e terzo trimestre la somministrazione dei trattamenti chemioterapici non sembra associarsi ad anomalie fetali, anche se sono stati segnalati casi di ritardo di crescita intrauterino, morti intrauterine e neonatali, prematurità e aplasia midollare^{34,56}, tuttavia in riduzione negli ultimi anni, con particolare riguardo a parti pretermine e morti intrauterine⁵⁷. In questo scenario i dati che derivano da follow-up a breve termine di bambini esposti in epoca prenatale a trattamento chemioterapico per il tumore della mammella, considerando anche l'incidenza di malformazioni congenite, sono comunque rassicuranti⁵⁸⁻⁶⁹. I dati sul follow-up a lungo termine sono invece scarsi⁷⁰⁻⁷²; recente studio osservazionale su 70 bambini esposti in utero a trattamento chemioterapico dà risultati confortanti: la salute in generale di questi bambini, la loro crescita, e le funzioni cardiaca, uditiva e del sistema nervoso centrale non differiscono da quella della popolazione sana⁷³.

Tuttavia, è stato osservato un maggior numero di nati pretermine, che presentavano alterazioni nello sviluppo cognitivo: da qui l'indicazione ad evitare quando possibile un parto prematuro iatrogeno⁷³.

Vari schemi di chemioterapia sono stati utilizzati per il trattamento del carcinoma mammario in gravidanza: tali schemi dovrebbero, quanto più possibile, essere simili a quelli usati nelle donne non in stato di gravidanza; inoltre, durante la gravidanza, i dosaggi non dovrebbero differire da quelli usati al di fuori di tale periodo. L'utilizzo di schemi a base di antracicline dopo il primo trimestre è fattibile e non determina un aumento dei rischi per la gravidanza e/o per il feto⁷⁴. Uno degli schemi maggiormente utilizzati è lo schema FAC³⁵. I dati sui taxani sono più limitati, tuttavia dai dati di sicurezza derivanti dagli studi pubblicati l'utilizzo dei taxani in gravidanza non sembra correlare con un maggior rischio di aborto spontaneo e di morte intrauterina, pertanto, l'utilizzo di paclitaxel o docetaxel in corso di gravidanza dovrebbe essere preso in considerazione⁷⁵. Il methotrexate non deve essere utilizzato durante la gravidanza essendo associato a un aumentato rischio di malformazioni gravi⁷⁶.

Per quanto riguarda le pazienti con tumore HER2-positivo, il profilo di tossicità del Trastuzumab durante gravidanza non è sufficientemente noto. I dati clinici disponibili sull'utilizzo del Trastuzumab durante la gravidanza sono basati su pochissimi casi pubblicati.⁷⁷⁻⁷⁸ In una recente review sono stati descritti 18 casi di pazienti in gravidanza trattate con trastuzumab con 19 neonati: l'effetto collaterale più frequente è stato riduzione del liquido amniotico (33%) che è noto determinare un aumento del rischio di parto prematuro, morbilità e mortalità fetale.⁷⁸ Tale effetto, probabilmente dovuto all'azione del trastuzumab sul rene fetale dove HER2 è altamente espresso, sembra correlato alla durata dell'esposizione piuttosto che al periodo di gestazione in cui il farmaco è stato somministrato⁷⁹⁻⁸⁰. Si sono verificati infatti per la maggior parte dei casi parti prematuri con 4 dei neonati deceduti. Alla luce di tali dati, il Trastuzumab deve essere rinviato a dopo il parto.

Durante la gravidanza è controindicato l'utilizzo di 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 nelle donne in gravidanza. Alcune evidenze disponibili suggeriscono che essi sono sicuri, ma data la scarsità di dati, il loro uso dovrebbe essere limitato a quelle situazioni dove sono realmente necessari⁸¹.

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 nell'uomo. Tra gli antagonisti del 5-HT₃, l'ondansetron è quello con più dati durante la gravidanza⁸²⁻⁸⁴ e quindi dovrebbe essere preferito agli altri agenti della stessa classe. Quanto agli steroidi, il metilprednisolone e l'idrocortisone, essendo metabolizzati massivamente dalla placenta, rappresentano gli steroidi di preferenza⁷³.

Nel pianificare la tempistica del parto nelle pazienti con carcinoma mammario in gravidanza, più fattori devono essere tenuti in considerazione, mentre il monitoraggio fetale dovrebbe essere eseguito almeno ogni 3-4 settimane con l'ultrasonografia dell'arteria ombelicale. Il parto pretermine dovrebbe essere praticato solo se indicato per motivazioni ostetriche; per minimizzare il rischio di neutropenia materna e fetale e le conseguenti infezioni, il parto dovrebbe essere evitato durante il nadir materno, solitamente 2-3 settimane dopo il trattamento chemioterapico trisettimanale; la chemioterapia non dovrebbe essere somministrata dopo la 34-35 settimana di gestazione perché il parto spontaneo può verificarsi prima che il midollo osseo si sia ripreso. Il ritardo nell'induzione del parto di 3 settimane dopo la chemioterapia, inoltre, permette l'escrezione fetale dei farmaci attraverso la placenta.

Per la salute del feto, bisognerebbe fare uno sforzo massimo per ritardare il parto alla 35a-37a settimana di gestazione: infatti, le complicanze neonatali sono solitamente conseguenti al parto pretermine e includono difficoltà nell'alimentazione e emorragie subaracnoidee^{61, 85-86}.

Con il parto vaginale è meno probabile il rinvio nell'inizio della chemioterapia in quanto è associato a una minore morbilità rispetto al parto cesareo^{14,17}.

Benché le metastasi placentari da carcinoma mammario siano rare, la placenta dovrebbe essere esaminata istopatologicamente^{14,17}.

L'allattamento durante la chemioterapia e la terapia endocrina è controindicato, dato che la maggior parte dei farmaci usati possono essere escreti nel latte materno^{14,17}.

Di seguito sono riassunti i punti principali nella gestione clinica pratica del carcinoma mammario in gravidanza⁸⁷.

Gestione clinica pratica del carcinoma mammario in gravidanza

- Non esiste nessuna evidenza che l'interruzione di gravidanza migliori la prognosi del carcinoma mammario diagnosticato in gravidanza. Pertanto l'IVG dovrebbe essere proposta solo nei casi in cui la gestazione comporti un ritardo nelle terapie con 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, pertanto 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 radioterapia non può essere effettuata in gravidanza e deve essere posticipata a dopo il parto.
- La chemioterapia non dovrebbe essere somministrata 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 14esima settimana di gravidanza la chemioterapia non comporta rischi per il feto. Dovrebbero essere utilizzati 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 dovrebbe essere 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, il parto prematuro iatrogeno deve 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 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. Altri geni 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 *CHEK2*, *BRIP1*, *MSH6*, *BARD1*, *ATM*, *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 12.1.

Tabella 12.1 - 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 12.2.

Tabella 12.2. 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.

Criteria per l'invio alla consulenza genetica oncologica

I criteri per l'invio alla consulenza genetica oncologica del/della paziente con carcinoma mammario sono i seguenti⁷:

Storia personale di:

- Variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare;
- Maschio 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 effettuato prima di tutto su di un componente della famiglia che abbia già sviluppato la malattia (caso indice). 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.

E' 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

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%¹²⁻¹⁵ 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^{16,17}.

Un recente studio condotto in 9 istituzioni negli Stati Uniti non ha riportato a 3 anni recidive (rispetto a 22 predicibili da alcuni modelli di rischio) in 346 donne BRCA mutate (età mediana 41 anni) trattate con mastectomia profilattica nipple sparing.

Le diverse opzioni chirurgiche dovrebbero essere discusse con la paziente unitamente ai rischi e benefici di una ricostruzione immediata. L'eventuale ricostruzione mammaria dovrebbe precedere la salpingo-ovariectomia per evitare complicanze¹⁹

L'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella nelle pazienti sottoposte a una mastectomia profilattica non è raccomandabile in base ai dati di letteratura²⁰.

SALPINGO-OVARIETOMIA 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-ovarietomia bilaterale²¹. Analogamente in un'ampio studio prospettico condotto su 1.079 donne BRCA mutate, la salpingo-ovarietomia 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 anni²².

In uno studio retrospettivo l'ovarietomia 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.²³

Dopo salpingectomia e ovariectomia profilattica residua comunque un rischio pari al 5% di sviluppare un tumore primitivo del peritoneo²⁴.

L'intervento di salpingo-ovarietomia 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 ovaie^{25,26}. La maggiore riduzione del rischio di carcinoma mammario è stata osservata in donne con mutazione BRCA1 sottoposte all'intervento di salpingo-ovarietomia ad un'età inferiore o uguale a 40 anni²⁷⁻³⁰.

La salpingo-ovarietomia profilattica dovrebbe essere presentata come opzione 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 dovrebbe comprendere le ovaie e le tube sino al loro impianto nell'utero. Per identificare carcinomi occulti delle tube di Falloppio bisognerebbe seguire un protocollo patologico di dissezione delle tube specifico³¹. 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), il dosaggio del CA125 dovrebbe continuare ad essere effettuato 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 donne³². 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.effective³³

Per evitare la menopausa anticipata indotta dalla salpingo-ovarietomia 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 alterativa nelle donne BRCA1/2 mutate³⁴⁻³⁶

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%³⁷⁻⁴⁸ (Tabella 12.3).

Comunque l'impatto della RM mammaria sulla mortalità per carcinoma mammario nella strategia di sorveglianza è ancora da dimostrare⁴⁹⁻⁵⁰

Tabella 12.3. Donne ad alto rischio comprese le BRCA-mutate: confronto tra mammografia e Risonanza Magnetica.

Author	MRI		Mammography		Combined MRI and Mammography	
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
Cortesi L et al, 2006 ³⁷	100%	NR	50%	NR	NR	NR
Leach MO et al, 2005 ⁴⁵	77%	81%	40%	93%	94%	77%
Le-Petross HT et al, 2011 ⁴⁶	92%	87%	NR	82%	NR	NR
Kriege M et al, 2004 ³⁹	79%	90%	33%	95%	NR	NR
Rijnsburger AJ et al, 2010 ⁴⁷	77%*	89.7%	35.5%*	94.6%	NR	NR
Sim LS et al, 2004 ³⁸	93%	63.6%	54%	86%	NR	NR
Warner E et al, 2004 ⁴¹	77%	95.4%	36%	99.8%	86%	94%
Lehman CD et al, 2007 ⁴²	100%	NR	33%	NR	NR	NR
Weinstein SP et al, 2009 ⁴³	71%	79%	33%	94%	NR	NR
Sardanelli F et al, 2011 ⁴⁴	91%	97%	50%	99%	93%	96%
Cho N et al, 2017 ⁴⁸	88%	90%	53%	96%	100%	87%

*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 positivi⁵¹

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 rischio.⁵²

In Italia, alcune regioni hanno deliberato le linee guida per la sorveglianza dei soggetti con mutazione genetica e in Tabella 12.4 sono riportate le procedure consigliate dalla Regione Emilia-Romagna⁷.

Tabella 12.4. Procedure consigliate per la sorveglianza delle BRCA1/2 carriers

Metodica
Ecografia mammaria semestrale dal momento della detection mutazionale.
Mammografia annuale dai 35 anni fino ai 69 anni poi biennale.
Risonanza magnetica (MRI) mammaria annuale a partire dall'età di 25 anni.
Ecografia transvaginale e CA-125 ogni 6 mesi a partire dall'età di 30 anni.

CHEMIOPREVENZIONE

L'ASCO⁵³ 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.^{54,55}

Come riportato da una recente metanalisi⁵⁶, il tamoxifene ha evidenziato una significativa riduzione del rischio di carcinoma mammario controlaterale in pazienti portatrici di mutazione *BRCA*⁵⁷⁻⁵⁹, 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 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 o con un rischio $> 8\%$ a 10 anni nella decade 40-50 o $>30\%$ lifetime secondo il modello Tyrer-Cuzick).

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.

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 mammario⁶⁰

E' stata dimostrata una correlazione inversa tra dieta sana e rischio di carcinoma mammario⁶¹ e l'attività fisica effettuata durante l'adolescenza sembra associarsi ad una riduzione del rischio di carcinoma mammario⁶².

Uno studio caso-controllo in famiglie con tumori mammari ed ovarici⁶³ 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-1⁶⁴.

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 ovarico⁶⁵. 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 trattamento⁶⁶.

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 mammaria⁶⁷.

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% rispettivamente⁶⁸. 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 vitro⁶⁹ 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 recidiva⁷⁰. Una recente metanalisi⁷¹ non ha mostrato aumenti significativi del rischio di sviluppare secondi tumori ipsilaterali conseguenti alla radioterapia, anche se confrontando pazienti BRCA1/2 mutate sottoposte a chirurgia conservativa rispetto alla stessa tipologia di pazienti sottoposte a mastectomia il rischio di recidiva ipsilaterale a 15 anni dopo quadrantectomia e radioterapia risulta significativamente aumentato (23.5% vs. 5.5%, $p < 0.0001$)⁷². 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 donne⁷³⁻⁷⁴. 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. Il rischio di carcinoma mammario controlaterale non sembra variare per donne sottoposte a chirurgia conservativa rispetto a mastectomia unilaterale⁷⁵. 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 conservativa⁷⁶.

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 iniziale⁷⁷. 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%)⁷⁸.

Infine alcuni dati suggeriscono che possa migliorare la sopravvivenza libera da malattia e globale⁷⁹⁻⁸⁴.

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)⁸⁵.

QUESITO CLINICO n. 33 (RIFERIRSI AL quesito GRADE n. 7)

Nelle pazienti con mutazione BRCA e carcinoma mammario operato la mastectomia contro laterale profilattica è indicata?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	La mastectomia contro laterale profilattica potrebbe essere effettuata nelle donne con mutazione BRCA e carcinoma mammario operato	Positiva Debole
<p>Partecipanti: Stefania Gori, Maria Vittoria Dieci, Laura Biganzoli, Laura Cortesi, Chiara Dellepiane, Carmen Criscitiello, Alessia Levaggi, Lucio Fortunato, Caterina Marchiò, Filippo Montemurro, Alberto Zambelli.</p> <p>COI: nessun conflitto dichiarato</p>		

Leggere capitolo 14- Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

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 sporadiche⁸⁶⁻⁸⁷. 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)⁸⁸⁻⁹¹. Tuttavia le correnti evidenze suggeriscono che la prognosi sia sovrapponibile a quella dei tumori insorti sporadicamente⁹²⁻⁹⁷. 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 adiuvante⁹⁸ 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 mutate⁹⁹. Esistono inoltre alcuni studi retrospettivi che sembrerebbero addirittura mostrare una migliore sopravvivenza¹⁰⁰; 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 migliore¹⁰¹. 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 platino¹⁰²⁻¹⁰⁵. 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%^{104, 106}. 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 mutate.¹⁰⁷

Per quanto riguarda i trials clinici con PARP-inibitori, lo studio (OlympiAd) di fase III randomizzato di confronto tra olaparib ed una chemioterapia scelta dal medico (Vinorelbina, Capecitabina, Eribulina, Gemcitabina) condotto in 310 pazienti BRCA1/2 mutate e con carcinoma mammario metastatico che avevano ricevuto non più di due linee di chemioterapia per la malattia metastatica ha riportato una PFS mediana di 7 mesi con Olaparib vs 4,2 mesi con chemioterapia, con una riduzione complessiva del rischio di progressione o morte del 48% (HR 0,58; 95% CI 0,43-0,80; p<0,001). Nell' analisi di sottogruppo, la riduzione del rischio di progressione o morte è risultata pari al 57% per i tumori triplo negativi.¹⁰⁷ Risultati analoghi sono stati presentati recentemente all' ASCO 2018 per quanto riguarda lo studio Embraca di fase III randomizzato di confronto tra Talazoparib ed una chemioterapia scelta dal medico (Vinorelbina, Capecitabina, Eribulina, Gemcitabina) in 431 pazienti in prima/seconda linea metastatica in cui la PFS è risultata pari a 8.6 mesi con Talazoparib verso 5.6 mesi con chemioterapia, sia in pazienti triplo negativi, sia in pazienti ormonoresponsivi. Le curve di OS mostrano un trend non significativo a favore del Talazoparib¹⁰⁸.

Attualmente è in corso uno studio internazionale nel setting del carcinoma mammario adiuvante con Olaparib.

Tale informazione sottintende la necessità di avere un maggior accesso alla consultazione genetica ed al test nei casi appropriati, con costi contenuti, tempi di risposta brevi e copertura da parte del SSN.

13 Cure palliative

Il seguente quesito relativo all'integrazione delle cure palliative precoci è stato elaborato dal WG AIOM Cure Palliative Precoci.

QUESITO CLINICO n. 34 (RIFERIRSI AL quesito GRADE n. 6)

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"?	<p>Positiva forte (ove disponibile un team di cure palliative)</p> <p>Positiva debole (ove non disponibile un team di cure palliative)</p>
COI: nessun conflitto dichiarato		

Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

Fare riferimento all' Allegato 1 per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione

14 Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

Aprile 2016 – aggiornato Luglio 2019

QUESITO GRADE n.1: 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?			
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: NEGATIVA DEBOLE			
Qualità delle evidenze: Outcome di beneficio: Moderata; Outcome di danno: Bassa Moderata			
Motivazioni commenti al rapporto Beneficio/Danno			
<p>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 definito nell'ambito degli studi TEXT e SOFT (4,5).</p> <p>Lo studio di Francis et al., (2) ad un follow up mediano di 7.4 anni, non ha evidenziato differenze statisticamente significative in termini di DFS (HR 0.76, 95% CI 0.52-1.12) nè in termini di rischio di morte (HR 1.96, 95% CI 0.67-5.73) tra i due bracci di trattamento. E' importante sottolineare come il breve follow up (sottolineato anche dagli autori stessi nella discussione del lavoro pubblicato) e l'esiguo numero di eventi rendano lo studio immaturo al fine di evidenziare differenze in sopravvivenza globale.</p> <p>Lo studio di Teevarwerk et al (2), ad un follow up mediano di 9,9 anni, non ha evidenziato differenze significative né in termini di DFS (HR 1.16, 95% CI 0.64 to 2.08) nè di OS (HR 1.19, 95% CI 0.52 to 2.7) tra i bracci.</p> <p>Per quanto riguarda gli effetti collaterali ascrivibili alla soppressione ovarica, laddove il dato è stato riportato, l'aggiunta dell'analogo si è associata ad un rischio aumentato di vampate di calore, disordini dell'umore, osteoporosi e fratture. Le differenze riportate tra gli outcome critici ossia fratture e disordini dell'umore non sono state giudicate clinicamente rilevanti.</p> <p>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 negativa debole.</p>			
Votazione rapporto Beneficio/danno			
Favorevole	Incerto (Favorevole)	Incerto (sfavorevole)	Sfavorevole
		9	
Votazione forza della Raccomandazione			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
		9	
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.

COI: nessun conflitto dichiarato

Bibliografia

1. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 ;372(5):436-446.
2. 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):3948-3958.
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 May 10;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 Jul 1;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 Aug;26(8):1533-46.

QUESITO GRADE n.2: 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?

RACCOMANDAZIONE:

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

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

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 definito nell'ambito degli studi TEXT e SOFT (3,4).

Lo studio di Francis et al. (1) ad un follow up mediano di 67 mesi, non ha evidenziato differenze statisticamente significative in termini di DFS (HR 0,82, 95% CI 0,64 to 1,07) ed una riduzione statisticamente significativa del rischio di morte del 36% (HR 0,64, 95% CI 0,42 to 0,96) a favore del braccio di combinazione con Tamoxifene più soppressione ovarica

Nello studio di Francis (1) l'aggiunta della soppressione si associa ad un rischio aumentato di vampate di calore, disordini dell'umore, osteoporosi e fratture. Le differenze riportate tra gli outcome critici ossia fratture e disordini dell'umore non sono risultate clinicamente rilevanti.

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

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
7	1	0	0	8	0	0

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 Tamoxifen.

Qualità delle Evidenze

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

Aprile 2016

Bibliografia

1. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 ;372(5):436-446.
2. Ribic 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 May 10;34(14):1601-10.
3. 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 Jul 1;34(19):2221-31.
4. 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 Aug;26(8):1533-46.

QUESITO GRADE n.3: 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?

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: POSITIVA DEBOLE

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.

L'analisi combinata degli studi TEXT e SOFT (1,2), condotti in pazienti con carcinoma mammario operato con recettori ormonali positivi, ad un follow-up di 68 mesi mostra un vantaggio significativo in DFS e tempo senza ricaduta a distanza a favore del trattamento con exemestane più soppressione ovarica rispetto a tamoxifene più soppressione ovarica. In particolare la combinazione con exemestane si associa ad una significativa riduzione del rischio di ricaduta del 28% (HR 0,72, 95% CI 0,6 to 0,85) e del rischio di ricaduta a distanza del 22% (HR 0,78, 95% CI 0,62 to 0,97). Non state osservate differenze significative tra i due bracci in termini di sopravvivenza globale (HR 1,14, 95% CI 0,86 to 1,51), dato giudicato ancora prematuro alla luce del breve follow-up.

Per quanto riguarda il profilo di tossicità (1-3), come atteso, il trattamento con inibitore è risultato associato ad una riduzione del rischio di tromboembolismo e ad un aumento del rischio di fratture. Per quanto riguarda gli outcome critici di danno, i dati relativi all'aumento del rischio ischemia miocardica e alla riduzione del rischio di stroke emorragico e ischemico sono stati giudicati inconclusivi: infatti la qualità elevata di questi outcome indica che si può essere confidenti nel concludere che verosimilmente i due interventi non differiscono in termini di incidenza di tali eventi avversi, nonostante siano eventi rari.

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 positiva debole.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
1	7	0	0	8	0	0

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 Evidenze

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

Aprile 2016

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 Dec;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 Jul 10;371(2):107-118.
3. Bernhard J, Luo W, Ribl 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 Jul;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 Feb;26(2):313-320.

QUESITO GRADE n.4: 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?

RACCOMANDAZIONE:

Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2-negativo e linfonodi positivi, candidate a chemioterapia, gli schemi a base di antracicline e taxani dose-dense dovrebbero essere presi in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione

Forza della raccomandazione: POSITIVA FORTE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Per rispondere al quesito sono stati selezionati gli studi randomizzati che confrontano schemi di chemioterapia contenenti antracicline e taxani somministrati con schedula dose dense verso schedula tradizionale. Sulla base di tale criterio sono stati identificati 5 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.

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).

Complessivamente 2 studi hanno mostrato una significativa riduzione del rischio di morte variabile dal 24% al 35% e 4 studi una significativa riduzione del rischio di ricaduta variabile dal 23% al 50% a favore della schedula dose dense.

Alla luce del beneficio in DFS e del, se pur meno evidente, beneficio in OS outcome (out come anch'esso giudicato critico ma clinicamente meno rilevante rispetto al DFS nel setting adiuvante), 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.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
6	1	0	0	7	0	0

Qualità delle Evidenze

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

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 Apr 15;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 Feb 27. pii: S0140-6736(14)62048-1. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62048-1.

QUESITO GRADE n.5: 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: POSITIVA DEBOLE

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'invasiva-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 di platino ad un regime a base di antracicline 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			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
	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.			
COI: Dr.ssa Lucia Del Mastro astenuta dalla votazione della raccomandazione			

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 +/- 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): 747–756.
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): 401–409.
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): 487–493.

QUESITO GRADE n.7: 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: POSITIVA DEBOLE

Qualità delle evidenze: Outcome di beneficio: Molto bassa; Outcome di danno: Molto bassa

Motivazioni commenti al rapporto 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 attritionbias) 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.

Votazione rapporto Beneficio/danno

Favorevole	Incerto (Favorevole)	Incerto (sfavorevole)	Sfavorevole
	10	0	

Votazione forza della Raccomandazione

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
	10	0	

Implicazioni per le ricerche future: si rendono necessarie evidenze derivanti da studi prospettici

COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato

Luglio 2019

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

- 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, Baidam 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.
- Unukovich 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.

15 Bibliografia

1. Dati epidemiologici

1. I numeri del cancro in Italia 2019. AIOM-AIRTUM-Fondazione AIOM. www.aiom.it
2. I numeri del cancro in Italia 2018. AIOM-AIRTUM-Fondazione AIOM. www.aiom.it
3. Ravdin Pm, Cronin Ka, Howlander N et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in Unites States. *N Engl J med* 2007; 356:1670-1674.
4. 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; 288:321-333.
5. Crocetti E, Buzzoni C, Falcini F, et al. Disentangling the roles of mammographic screening and HRT in recent breast cancer trends in italy by analyses based on calendar time and time since screening activation. *Breast J* 2010;16: 350-355.

2. Fattori di rischio e prevenzione

1. Berrino F, Micheli A. Ormoni, fattori costituzionali, dieta e carcinoma mammario. *Attualità in Senologia* 2005; 44:12-21
2. Beral V, Million Women Study Collaborators, Bull D, et al. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007;369:1703-1710.
3. 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;288:321-333.
4. Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in Unites States. *N Engl J Med* 2007;356:1670-1674.
5. Petracci E, Decarli A, Schairer C et al. Risk factor modification and projections of absolute breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1037-1048.
6. Chen S, Parmigiani G. Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25:1329-1333.
7. Melchor L, Benitez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet* 2013; 132:845-863.
8. Cezary Cybulski, Wokolorczyk 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;29:3747-3752.
9. Tung N, Silver DP. Chek2 DNA damage response pathway and inherited breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2011; 29:3813-3815.
10. 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.
11. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C, Baltzer PA, Beslagic V, Bick U, Bogdanovic-Stojanovic D, Briediene R, Brkljacic B, Camps Herrero J, Colin C, Cornford E, Danes J, de Geer G, Esen G, Evans A, Fuchsjaeger MH, Gilbert FJ, Graf O, Hargaden G, Helbich TH, Heywang-Köbrunner SH, Ivanov V, Jónsson Á, Kuhl CK, Lisencu EC, Luczynska E, Mann RM, Marques JC, Martincich L, Mortier M, Müller-Schimpfle M, Ormandi K, Panizza P, Pediconi F, Pijnappel RM, Pinker K, Rissanen T, Rotaru N, Saguatti G, Sella T, Slobodníková J, Talk M, Taourel P, Trimboli RM, Vejborg I, Vourtsis A, Forrai G. 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 Jul;27(7):2737-2743.
12. Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, Trimboli RM, Camps-Herrero J, Helbich TH, Forrai G; European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna-The European Breast Cancer Coalition. Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. *Insights Imaging*. 2017 Feb;8(1):11-18.
13. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, Straif K; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2353-8.
14. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JD, Feuer EJ; Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 27;353(17):1784-92.

15. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MM. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients. *BMJ*. 2015 Oct 6;351:h4901. doi: 10.1136/bmj.h4901.
16. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M, Paci E; EUROSCREEN Working Group. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 1:42-56.
17. Paci E; 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 Suppl 1:5-13.
18. 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.
19. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R et al (2015) Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA* 314(15):1599–1614
20. Vedantham S, Karellas A, Vijayaraghavan GR, Kopans DB (2015) Digital breast tomosynthesis: state of the art. *Radiology* 277:663–684
21. Houssami N, Skaane P (2013) Overview of the evidence on digital breast tomosynthesis in breast cancer detection. *Breast* 22:101–108
22. Skaane P, Bandos AI, Gullien R et al (2013) Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology* 267:47–56
23. Skaane P, Bandos AI, Gullien R et al (2013) 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* 23:2061–2071
24. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D et al (2013) Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breastcancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 14:583–589
25. Lang K, Andersson I, Rosso A et al (2015) 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* 26:184–190
26. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL et al (2014) Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA* 311:2499–2507
27. Houssami N, Digital breast tomosynthesis (3D-mammography) screening: data and implications for population screening. *Expert Rev Med Devices*. 2015 Jul;12(4):377-9.
28. Gur D, Zuley ML, Anello MI et al (2012) Dose reduction in digital breast tomosynthesis (TM) screening using synthetically reconstructed projection images: an observer performance study. *Acad Radiol* 19:166–171
29. Nam KJ, Han BK, Ko ES et al (2015) Comparison of full-field digital mammography and digital breast tomosynthesis in ultrasonography-detected breast cancers. *Breast* 24:649–655
30. Tagliafico AS, Calabrese M, Mariscotti G et al (2016) Adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: Interim report of a prospective comparative trial. *J Clin Oncol* 34:1882–1888.
31. Bernardi D, 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 Oct;122(10):723-730
32. Hackshaw AK, Paul EA. Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. *Brit J Cancer* 2003;88:1047-1053.
33. Baines CJ, Miller AB, Bassett AA. Physical examination. Its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 1989;63:1816-1822.
34. Bobo JK, Lee NC, Thames SF. Findings from 752081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:971-976.
35. Evans A, Trimboli RM, Athanasiou A, et al. Breast ultrasound: Recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging
36. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, Heywang-Köbrunner SH, Kaiser WA, Kerin MJ, Mansel RE, Marotti L, Martincich L, Mauriac L, Meijers-Heijboer H, Orecchia R, Panizza P, Ponti A, Purushotham AD, Regitnig P, Del Turco MR, Thibault F, Wilson R. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010 May;46(8):1296-316. doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.015. Epub 2010 Mar 19.
37. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Screening and Diagnosis. Version 1.2017. www.nccn.org; NICE Guidelines
38. 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.
39. Phi XA, Saadatmand S, De Bock GH, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, Riedl CC, Trop I, Hooning MJ, Mandel R, Santoro F, Kwan-Lim G, Helbich TH, Tilanus-Linthorst MM, van den Heuvel ER, Houssami N.

- Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer*. 2016 Mar 15;114(6):631-7
40. Colin C, Foray N, Di Leo G, Sardanelli F. 2017. Radiation induced breast cancer risk in BRCA mutation carriers from low-dose radiological exposures: a systematic review, *Radioprotection* 52: 231–240
 41. Sardanelli F, Podo F, Santoro F, Manoukian S, Bergonzi S, Trecate G, Vergnaghi D, Federico M, Cortesi L, Corcione S, Morassut S, Di Maggio C, Cilotti A, Martincich L, Calabrese M, Zuiani C, Preda L, Bonanni B, Carbonaro LA, Contegiacomo A, Panizza P, Di Cesare E, Savarese A, Crecco M, Turchetti D, Tonutti M, Belli P, Maschio AD; High Breast Cancer Risk Italian 1 (HIBCRIT-1) Study. 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 1 study): final results. *Invest Radiol*. 2011 Feb;46(2):94-105.
 42. Kuhl C, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, Tombach B, Leutner C, Rieber-Brambs A, Nordhoff D, Heindel W, Reiser M, Schild HH. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 20;28(9):1450-7.
 43. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S et al (2010) Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med* 152:444–455
 44. 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;121:891-896
 45. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2013 ;381:1827-1834
 46. Goss PE, Ingle JN, Alès-Martinez JE et al. Exemestane for breast cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011; 364: 2381-2391
 47. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 ;383:1041-1048
 48. Decensi A, Dunn BK, Puntoni M, et al. Exemestane for breast cancer prevention: a critical shift? *Cancer Discov*. 2012;2:25-40
 49. 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
 50. 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;90:1371-1388

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;19:403-410.
4. 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.
5. 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 Sep 11;98(19):10869-74
6. 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 Jul 8;100(14):8418-23.
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;12R68.
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 Jun 16;11(6):e0157368. doi: 10.1371/journal.pone.0157368.
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;121:2750-2067.
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;101:736–750.

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;24:2206-2223
13. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Clin Oncol* 2010;28:3271-3277.
14. Adaniel C, Jhaveri K, Heguy A, et al. Genome-based risk prediction for early stage breast cancer. *Oncologist*. 2014 Oct;19(10):1019-1027.
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: 721-728.
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; 26:729-735.
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, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE Jr, Dees EC, Goetz MP, Olson JA Jr, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW Jr. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):111-121.
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 Aug 25;375(8):717-29.
20. 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 Apr 1;34(10):1134
21. Burstein H, et al. Estimating the Benefits of Therapy for Early Stage Breast Cancer. *Ann Oncol* 2019
22. Amin B, Edge SB, Greene F, editors. American Joint Committee on cancer (AJCC). Cancer Staging manual. Eighth edition. New York, Springer 2017.
23. 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 Jul 8;67(4):290-303.
24. Weiss A, Chavez-MacGregor M, Lichtensztajn DY, Yi M, Tadros A, Hortobagyi GN, Giordano SH, Hunt KK, Mittendorf EA. Validation Study of the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Prognostic Stage Compared With the Anatomic Stage in Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2018 Feb 1;4(2):203-209. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4298.
25. 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;124:966-978.
26. 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*, 40 (2014) 1195-1202
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):385-393
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. 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;98:262-272.
30. 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;28:509-518
31. 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 ;103:1656-1664.
32. Yerushalmi R, Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma-rare types: review of the literature. *Ann Oncol* 2009;20:1763-1770.
33. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, et al. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 years of follow up. *Cancer* 1997;40:1365-1385.
34. 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.
35. 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;107:309-330.

36. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P, et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18:1632-1640.
37. 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;101:729-735.
38. De Placido S, De Laurentiis M, Carlomagno C, et al. Twenty-year results of the Naples GUN randomized trial: predictive factors of adjuvant tamoxifen efficacy in early breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2003;9:1039-1046.
39. 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;28:2784-2795.
40. 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.
41. Lynch SP1, Lei X, Chavez-MacGregor M, et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Ann Oncol*. 2012 Dec;23(12):3063-9. doi: 10.1093/annonc/mds136. Epub 2012 Jul 9.
42. Loi S1, 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 Mar 1;31(7):860-7. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0902. Epub 2013 Jan 22.
43. Dieci MV, Mathieu MC, Guarneri V, Conte P, Delalogue S, Andre F, Goubar A. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1698-704. doi: 10.1093/annonc/mdv239.
44. 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 Oct 1;2(10):1354-1360. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1061.
45. 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 Sep 20;32(27):2959-66.
46. 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 Mar 1;37(7):559-569.
47. 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 Feb;26(2):259-71. doi: 10.1093/annonc/mdu450. Epub 2014 Sep 11.
48. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, Heywang-Köbrunner SH, Kaiser WA, Kerin MJ, Mansel RE, Marotti L, Martincich L, Mauriac L, Meijers-Heijboer H, Orecchia R, Panizza P, Ponti A, Purushotham AD, Regitnig P, Del Turco MR, Thibault F, Wilson R Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010 May; 46(8):1296-316.
49. Bansal GJ, Young P (2015) Digital breast tomosynthesis within a symptomatic “one-stop breast clinic” for characterization of subtle findings. *Br J Radiol* 88(1053)
50. Tagliafico A, Astengo D, Cavagnetto F et al (2012) One-to-one comparison between digital spot compression view and digital breast tomosynthesis. *Eur Radiol* 22:539–544
51. Ciatto S, Pacini P, Azzini V, Neri A, Jannini A, Gosso P, et al. Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study. *Cancer* 1988;61(5):1038-40.
52. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, Papi M, Tassinari D, Arcangeli V, et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Research and Treatment* 2002;72(1):53-60.
53. Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. *Breast*. 2012 Apr;21(2):112-23. K
54. 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; 16:263-266.
55. 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: 117-126.
56. 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.
57. 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.

58. 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;98:267-274.
59. 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).
60. Rose EL, Eubank WB, Mankoff DA et al. FDG PET, PET/TC and breast cancer imaging. *Radiographics* 2007; 27(1S):S215-229.
61. 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;26:4746-4751.
62. 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.
63. 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;22:1253-1259.
64. 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;16:1111-1119.
65. Morrow M, et al: *Lancet* 2011; 378: 1804-11
66. Mann RM, Loo CE, Wobbes T, Bult P, Barentsz JO, Gilhuijs KG, Boetes C. The impact of preoperative breast MRI on the re-excision rate in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jan; 119(2):415-22.
67. 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.
68. Di Leo G, Trimboli RM, Benedek A et al (2015) Magnetic resonance imaging for selecting patients for partial breast irradiation: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*.
69. Turnbull L, Brown S, Harvey I, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:563–571.
70. 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;47:879–886.
71. 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;207:62–68.
72. 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;38:1685–1693.
73. 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; Lee J, Tanaka E, Eby PR, Zhou S, Wei W, Eppelheimer C, Loving VA. Preoperative Breast MRI: Surgeons' Patient Selection Patterns and Potential Bias in Outcomes Analyses. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Apr;208(4):923-932.
74. Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, Sardanelli F, Mamounas E, von Minckwitz G, Guarneri V, Partridge SC, Wright FC, Choi JH, Bhattacharyya M, Martincich L, Yeh E, Londero V, Houssami N. Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy, and comparison with alternative tests: individual patient data meta-analysis. *BMC Cancer*. 2015 Oct 8;15:662.
75. Gu YL, Pan SM, Ren J, Yang ZX, Jiang GQ. 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 Jul;17(4):245-255. doi: 10.1016/j.clbc.2016.12.010. Epub 2017 Jan

4. Trattamento del carcinoma in situ e microinvasivo

1. 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.
2. 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.
3. Zujewski JA, Harlan LC, Morrell D, Stevens J. Ductal carcinoma in situ: trends in treatment over time in the US: *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127: 251-7
4. Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Annals of Internal Medicine* 1997;127:1013-1022.
5. 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 Oct;22(10):3273-81. doi: 10.1245/s10434-015-4740-8. Epub 2015 Jul 28.

6. Erbas B, Provenzano E, Armes J, Gertig D. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a Review. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97: 125-144
7. Katz SJ, Lantz PM, Janz NK, et al. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *Cancer*. 2005; 103:1137-46
8. Dunne C, Burke JP, Morrow M, and Kell MR. Effects of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009;27:1615-1620.
9. 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 Nov;23(12):3811-3821.
10. 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 Jun 24. pii: S1879-8500(16)30109-6. doi: 10.1016/j.prro.2016.06.011.
11. 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.
12. Van Zee KJ, Subhedhar P, Olcese C, Patil S, Morrow M. 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
13. Morrow M De-escalating and escalating surgery in the management of early breast cancer. *Breast*. 2017 Aug;34 Suppl 1:S1-S4. doi: 10.1016/j.breast.2017.06.018. Epub 2017 Jun 30.
14. 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 Feb;131:208-214.
15. 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.
16. 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;103:478-488.
17. Donker M 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 Adjuvant Radiotherapy After Breast-conserving Surgery for Ductal Carcinoma in Situ - Fifteen-year Results of the EORTC Randomized Phase III Trial 10853 *J Clin Oncol*. 2013; 31(32):4054-9.
18. 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 ID 748196, 5 pages, doi: 10.1155/2012/748196.
19. 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 Mar 30. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6948.
20. 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
21. 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.
22. 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: 482-489.
23. 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;102:170-178.
24. 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
25. 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 Mar 1;33(7):709-715.
26. 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;24:1031-1036.
27. 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 Nov 10;27(32):5319-24
28. 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 Nov 20;33(33):3938-44

29. Protocollo FONCAM: I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. Scientific Press, Firenze; 2001.
30. 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.
31. 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;28:400–418.
32. 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;30:1268-1273.
33. 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;12:21-29.
34. 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;100:195-199.
35. 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 Jul 1;37(19):1629-1637.
36. 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 Feb 27;387(10021):849-56
37. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364:2381-2391.
38. Amin B, Edge SB, Greene F, editors. American Joint Committee on cancer (AJCC). Cancer Staging manual. Eighth edition. New York, Springer 2017.
39. 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;100:238-244.
40. 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;97:1652-1662.
41. Wong SM, King T, Boileau JF, Barry WT, Golshan M. Population-Based Analysis of Breast Cancer Incidence and Survival Outcomes in Women Diagnosed with Lobular Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol*. 2017 Sep;24(9):2509-2517.
42. 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 Aug;25(8):2229-2234
43. Rendi MH, Dintzis SM, Lehman CD, et al: . Lobular in-situ neoplasia on breast core needle biopsy: imaging indication and pathologic extent can identify which patients require excisional biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2012 Mar;19(3):914-21
44. Nakhilis 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 Mar;23(3):722-8
45. Monhollen L, Morrisen C, Ademuyiwa FO, et al. Pleomorphic lobular carcinoma: a distinctive clinical and molecular breast cancer type. *Histopathology* 2012;61:365-377.
46. Murray L, Reintgen M, Akman K, et al. Pleomorphic lobular carcinoma in situ: treatment options for a new pathologic entity. *Clin Breast Cancer* 2012;12:76-79.
47. Desai A, Jimenez F, Hoskin T, et al: Treatment outcomes for pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2018 Oct;25(10):3064-3068
48. 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 Jan;26(1):55-61
49. Lien HC, Chen YL, Juang YL, Jeng YM, et al. Frequent alterations of HER2 through mutation, amplification, or overexpression in pleomorphic lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Apr; 150(2):447-55.
50. Umar Wazir, Ali Wazir, Clive Wells, and Kefah Mokbel. Pleomorphic lobular carcinoma in situ: Current evidence and a systemic review. *Oncol Lett*. 2016 Dec; 12(6): 4863–4868.
51. Cutuli B, De Lafontan B, Kirova Y, et al. Lobular carcinoma in situ (LCIS) of the breast: is long-term outcome similar to ductal carcinoma in situ (DCIS)? Analysis of 200 cases. *Radiat Oncol* 2015; 10
52. Costarelli L, Cianchetti E, Corsi F, Friedman D, Ghilli M, Lacaria M, Laccarini L, Menghini L, Murgo R, Ponti A, Rinaldi S, Del Turco MR, Taffurelli M, Tinterri C, Tomatis M, Fortunato L. Microinvasive breast carcinoma: An analysis from ten Senonetwork Italia breast centres *Eur J Surg Oncol*. 2019 Feb;45(2):147-152. doi: 10.1016/j.ejso.2018.09.024.

53. 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;94:2134-2142.
54. Adamovich TL, Simmons RM. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg* 2003;186:112-116.
55. 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;23:961-968.
56. Padmore RF, Fowble B, Hoffman J, et al. Microinvasive breast carcinoma: clinicopathologic analysis of a single institution experience. *Cancer* 2000;88:1403-1409.
57. 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;184:492-498.
58. 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; 7:636-642.
59. Zavagno G, Belardinelli V, Marconato R, et al. Sentinel lymph node metastases from mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Breast* 2007;16:146-151.
60. 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 Jan;73(1):102-7
61. Margalit DN, Sreedhara M, Chen YH, et al: Microinvasive breast cancer: ER, PR, and HER-2/neu status and clinical outcomes after breast-conserving therapy or mastectomy. *Ann Surg Oncol.* 2013 Mar;20(3):811-8.
62. Matsen CB, Hirsch A, Eaton A, et al: Extent of microinvasion in ductal carcinoma in situ is not associated with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg Oncol.* 2014 Oct;21(10):3330-5
63. Pimiento JM, Lee MC, Esposito NN, et al: Role of axillary staging in women diagnosed with ductal carcinoma in situ with microinvasion. *J Oncol Pract.* 2011 Sep;7(5):309-13.
64. Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol* 2010;21:723-728.

5. **Trattamento del carcinoma infiltrante operabile**

5.1 **Trattamenti loco-regionali**

1. DM 70/2015 e Documento Conferenza Stato regioni sulla Revisione delle Linee Guida organizzative e delle Raccomandazioni per la Rete Oncologica (Repertorio Atti n 59/CSR del 17 aprile 2019)
2. Biganzoli L, Marotti L, Hart C et al: Quality indicators in breast cancer Care; An update from the EUSOMA working group. *EJC* 2017; 86: 59-8
3. van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM, et al: èReoperation after breast-conserving surgery for cancer in Australia: statewide cohort study of linked hospital data. *BMJ Open.* 2018 Apr 10;8(4):e 020858
4. 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: 323-332
5. McDermott AM, Wall DM, Waters PS: Surgeon and breast unit volume-outcome relationships in breast cancer surgery and treatment. *Ann Surg.* 2013 Nov;258(5):808-13
6. Riba LA, Gruner RA, Fleishman A, James TA: Surgical Risk Factors for the Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018 Jul;25(7):1904-1911
7. 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 Sep;36 Suppl 1:S27-35
8. 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 Sep-Dec;41(5-6 (Suppl 2)):1-128
9. Morche J, Mathes T, Pieper D: Relationship between surgeon volume and outcomes: a systematic review of systematic reviews. *Systematic Reviews* 2016; 5: 2014
10. Greenup RA, Obeng-Gyasi S, Thomas S, et al: The effect of hospital volume on breast cancer mortality. *Ann Surg* 2018; 267: 375-381
11. Siesling S, Tjan-Heijnen V, de Roos M, et al: Impact of hospital volume on breast cancer outcome. A population-based study in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147: 177-188
12. 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: 261-266
13. 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
14. Gilligan 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 Mar;97(3):539-44

15. 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;347:1233-1241.
16. 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; 13:412-419.
17. 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;347:1227-1232
18. 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; 17:1158-1170
19. 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.
20. Giaj-Levra N, Sciascia S, Fiorentino A, et al. Radiotherapy in patients with connective tissue diseases. *Lancet Oncol.* 2016 Mar;17(3):e109-17.
21. 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): 1707–1716
22. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, 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 Mar;21(3):704-16.
23. Pilewskie M, Morrow M. Margins in breast cancer: How much is enough? *Cancer.* 2018 Apr 1;124(7):1335-1341.
24. McGuire A, et al: *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 3124-3132
25. Lowery et al: *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133: 831-841 - Chen et al, *Oncotarget* 2017; 8: 4773-4780
26. Adkins FC et al: *Ann Surg Oncol* 2013; 20. 3469-3476
27. Radosa JC, et al: *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 698-704
28. Biganzoli L, Marotti L, Hart CD, Cataliotti L, Cutuli B, Kühn T, Mansel RE, Ponti A, Poortmans P, Regitnig P, van der Hage JA, Wengström Y, Rosselli Del Turco M. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2017 ; 86: 59-81
29. Gschwantler-Kaulich D, Leser C, Salama M, Singer CF. Direct-to-implant breast reconstruction: Higher complication rate vs cosmetic benefits. *Breast J.* 2018 Nov;24(6):957-964
30. 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 Sep;19(9):1205-1214
31. De Vita R, Buccheri EM, Villanucci A, Pozzi M: Breast Reconstruction Actualized in Nipple-sparing Mastectomy and Direct-to-implant, Prepectoral Polyurethane Positioning: Early Experience and Preliminary Results. *Clin Breast Cancer.* 2019 Apr;19(2):e358-e363
32. 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: 1430-1434
33. 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;12:265-269.
34. 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;103:906-913.
35. 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;9:462-466.
36. 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;235:814-819.
37. Mota BS, Riera R, Ricci MD, et al: Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 29;11:CD008932
38. 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;251:632-639.
39. 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 Feb;25:75-81. doi: 10.1016/j.breast.2015.10.010. Epub 2015 Nov 21
40. 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 Jul;43(4):328-238.
41. 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: 3849-3857

42. 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 Jan;23(1):87-91.
43. Macedo FI, Flynn J, Jacobs MJ, Mittal VK: Optimal Surgical Management for Occult Breast Carcinoma: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*, 2016; 23(6):1838-44
44. McCartan DP, Zabor EC, Morrow M, Van Zee KJ, El-Tamer MB. Oncologic Outcomes After Treatment for MRI Occult Breast Cancer (pT0N+). *Ann Surg Oncol*. 2017 Oct;24(11):3141-3147. doi: 10.1245/s10434-017-5965-5. Epub 2017 Jul 12.
45. 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 -2106.
46. Zhu Y, Luo M, Jia Z, Guo J (2016) Diagnoses and Therapy of Occult Breast Cancer: A Systematic Review. *J Mol Biomark Diagn S2:023*. doi:10.4172/2155-9929.S2-023.
47. 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; 129:867-875.
48. Byoung Hyuck K, Jeanny Kwon, Kyubo Kim, MD, PhD. Evaluation of the Benefit of Radiotherapy in Patients with Occult Breast Cancer: A Population-Based Analysis of the SEER Database. *Cancer Res Treat*. 2017 Jun 1
49. Oluwadamilola M. Fayanju, MD, MPHS, Donna B. Jeffe, PhD, and Julie A. Margenthaler, MD Occult Primary Breast Cancer at a Comprehensive Cancer Center *J Surg Res*. 2013 December ; 185 (2)
50. Barton SR, Smith IE, Kirby AM, Ashley S, Walsh G, Parton M. The role of ipsilateral breast radiotherapy in management of occult primary breast cancer presenting as axillary lymphadenopathy. *European Journal of Cancer* 2011; 47: 2099 – 2106.
51. 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;20:1001-1007.
52. 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 ;32:1365-1383
53. 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.
54. 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;349:546-553.
55. 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.
56. 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.
57. 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;11:927-933.
58. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, 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.
59. 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.
60. Lyman NCCN guidelines
61. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26 (Supplement 5). V8-v30, 2015
62. 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: 561-564.
63. Ahmed M, Baker R, Rubio IT. Meta-analysis of aberrant lymphatic drainage in recurrent breast cancer. *Br J Surg* 2016;103:1579-88.
64. Kuijer A, King TA. Age, molecular subtypes and local therapy decision-making. *Breast*. 2017 Aug;34 Suppl 1:S70-S77
65. Hansen TM1, Zellars RC. Treatment Minimization in Older Patients With Early-Stage Breast Cancer. *Cancer J*. 2017 Jul/Aug;23(4):231-237. doi: 10.1097/PPO.0000000000000272.
66. 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

67. Reimer T, Hartmann S, Stachs A, Gerber B (2014) 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* 9(2):87–95
68. Reimer T, Engel J, Schmidt M, et al: Is axillary sentinel lymph node biopsy required in patients who undergo primary breast surgery? *Breast Care* 2018; 13: 324-330
69. Van Roozendaal LM, Vane MLG, van Dalen T, van der Hage JA, Strobbe LJA, Boersma LJ, Linn SC, Lobbes MBI, Poortmans PMP, Tjan-Heijnen VCG, van de Vijver KKB, de Vries J, Westenberg AH, Kessels AGH, de Wilt JHW, Smidt ML: 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
70. 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;305:569-575.
71. 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.
72. 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 Sep;266(3):457-462
73. 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
74. 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.
75. 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
76. 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.
77. 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
78. Morrow M, Jagsi R, McLeod MC, Shumway D, Katz SJ: Surgeon Attitudes Toward the Omission of Axillary Dissection in Early Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2018 Nov 1;4(11):1511-151
79. 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
80. 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 Oct;23(11):3481-3486
81. Goyal, et al., ISRCTN Register. 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>
82. Reimer T, Hartmann S, Stachs A, Gerber B. 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 May;9(2):87e95. <https://doi.org/10.1159/000360411>
83. Reimer T, et al. 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>
84. 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 May 26;17(1):379. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3361-y>.
85. de Boniface J, et al. 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://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02240472?>
86. Tinterri C, Canavese G, Bruzzi P, et al. 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 Dec;30:197-200
87. van Roozendaal LM, de Wilt JH, van Dalen T, van der Hage JA, Strobbe LJ, Boersma LJ, Linn SC, Lobbes MB, Poortmans PM, Tjan-Heijnen VC, Van de Vijver KK, de Vries J, Westenberg AH, Kessels AG, Smidt ML. 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 Sep 3;15:61
88. Gilles Houvenaeghel, 1,2 Monique Cohen,1,2 Pédro Raro 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.
 89. 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 Nov;15(12):1303
 90. 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.
 91. 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: 1385-1393
 92. Solá M1, 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 Jan;20(1):120-7
 93. Ozcan LC, Giuliano AE. Is Axillary Lymph Node Dissection Necessary After a Positive Sentinel Lymph Node Biopsy? *Adv Surg*. 2017 Sep;51(1):165-178. doi: 10.1016/j.yasu.2017.03.013. Epub 2017 May 13.
 94. Wong SM, Alman A, Choi J et al *Ann Surg Oncol* 2019; Epub ahead of print June 21
 95. 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 Feb 25;24:18
 96. Classe JM, Loaec C, Gimbergues, et al: *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jan;173(2):343-352
 97. 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 Oct;23(11):3467-3474.
 98. Al-Hilli Z, Hoskin TL2, Day CN, Habermann EB, Boughey JC. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Nodal Disease and Nodal Surgery by Tumor Subtype. *Ann Surg Oncol*. 2018 Feb;25(2):482-493.
 99. Teshome M, Kuerer HM. Breast conserving surgery and locoregional control after neoadjuvant chemotherapy. *EJSO* 2017; 865-874.
 100. 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: 1541-1552
 101. 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
 102. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14:609-618.
 103. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al. Sentinel Lymph Node Surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial *JAMA* 2013; 310: 1455-1461
 104. Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):258-264.
 105. Kuerer HM1, Hunt KK2. Limiting Axillary Surgery for Patients with Initial Biopsy-Proven Axillary Metastases After Preoperative Chemotherapy: To Clip or Not to Clip? *Ann Surg Oncol*. 2016 Oct;23(11):3432-3434
 106. Cabioğlu N, Karanlık H, Kangal D, et al. Improved False-Negative Rates with Intraoperative Identification of Clipped Nodes in Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct;25(10):3030-3036.
 107. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo et al: A Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial) : A New Tool to Guide the Excision of the Clipped Node After Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2018 Mar;25(3):784-791
 108. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT et al: Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2016 Apr;263(4):802-7
 109. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al: Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 1;34(10):1072-8

110. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol* 2016 ;42:361-8.
111. Tadros A, Yang W, Krishnamurthy S et al: 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
112. Barron A, 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 Sep 5. doi: 10.1001/jamasurg.2018.2696. [Epub ahead of print]
113. Tracy-Ann Moo et al. Is Low-volume disease in the sentinel node after neoadjuvant chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? *Ann Surg Oncol* (2018) 25:1488-1494).
114. Barron A, Hoskin T, Boughey J. Predicting non sentinel lymph node metastases in patients with a positive sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2018 Oct;25(10):2867-2874
115. 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;378:1707-1716.
116. 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;94:264–273.
117. 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.
118. Tinterri 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 ;21:408-415.
119. 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;94:1143-1150.
120. 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;9:331-341.
121. 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;371:1098-1107.
122. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau 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 May - Jun;8(3):145-152. doi: 10.1016/j.prro.2018.01.012. Epub 2018 Mar 12.
123. 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 Jan;16(1):47-56.
124. BIB Hahn C. et Al. choosing wisely : the american society for radiation oncology' top 5 list. *Practical Radiat Oncol* 2014;4,349-355.
125. Buwenge M, Cammelli S, Ammendolia I, et al. Intensity modulated radiation therapy for breast cancer: current perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2017 Mar 6;9:121-126.
126. 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 Dec;121(3):414-419. doi: 10.1016/j.radonc.2016.08.021. Epub 2016 Sep 13.
127. Coles CE1, Griffin CL2, Kirby AM3, Tittley J2, Agrawal RK4, Alhasso A5, Bhattacharya IS2, Brunt AM6, Ciurlionis L7, Chan C8, Donovan EM9, Emson MA2, Harnett AN10, Haviland JS2, Hopwood P2, Jefford ML11, Kaggwa R2, Sawyer EJ12, Syndikus I13, Tsang YM14, Wheatley DA15, Wilcox M11, Yarnold JR16, Bliss JM2; IMPORT Trialists. 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 Sep 9;390(10099):1048-1060. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31145-5. Epub 2017 Aug 2.
128. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2015;51(4):451-63.
129. Meattini I, Saieva C, Miccinesi G, Desideri I, Francolini G, Scotti V, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: health-related quality of life final analysis from the Florence phase 3 trial. *Eur J Cancer.* 2017;51:17-26.
130. 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 Jan 16;387(10015):229-38.
131. 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 Feb;18(2):259-268.
 132. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1269-1277. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70497-2.
 133. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014 ;383:603-613
 134. Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, et al. How do ASTRO consensus statement for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:806-13.
 135. Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, et al. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electrons: using GEC-ESTRO recommendations as guidance for patient selection. *Radiation Oncol* 2013;106:21-27.
 136. NICE guidelines. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. www.nice.org.uk as accessed June 15th 2019.
 137. Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three dimensional conformal radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31:4038-4045.
 138. Peterson D, Truong PT, Parpia S, et al. Predictors of adverse cosmetic outcome in the RAPID trial: an exploratory analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:968-976.
 139. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-1569.
 140. 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 Jan;24(1):38-51.
 141. Overgaard M. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in International consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiation Oncol* 2007;82:247-253.
 142. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, 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 21;383: 2127-2135.
 143. Whelan TJ, Olivetto 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.
 144. Donker M¹, van Tienhoven G², Straver ME¹, 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 Nov;15(12):1303-1310.
 145. 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.
 146. Poortmans PM, Colette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:317-27
 147. 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;368:987-998.
 148. 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 65:1353–1360.
 149. 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.
 150. 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;88:187-196.
 151. 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;2:102-116.
 152. 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; 352–357.

153. Toledano AH, Bollet MA, Fourquet A, et al. Does concurrent radiochemotherapy affect cosmetic results in the adjuvant setting after breast-conserving surgery? Results of the ARCOSEIN multicenter, Phase III study: patients' and doctors' views. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:66-72.
154. Cardoso MJ, Cardoso J, Santos AC, et al. Factors determining aesthetic outcome after breast cancer conservative treatment. *Breast J* 2007;13:140-146.
155. 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.
156. 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;27:2638-2644.
157. Buchholz TA. Introduction: Locally Advanced Breast Cancer, *Sem Radiat Oncol* 2009;19:193-194.
158. 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;26:791-797.
159. 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;68:1004-1009.
160. 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;15:2483-2493.
161. 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; 201,605-610.
162. But-Hadzic J, Bilban-Jakopin C, Hadzic V. The role of Radiation Therapy in Locally Advanced Breast Cancer. *Breast J* 2010; 16, 2: 183-188.
163. Alvarado-Miranda A, Arrieta O, Gamboa-Vignolle C, et al. Concurrent chemo-radiotherapy following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Radiat Oncol* 2009;11: 4-24.
164. 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 10;30:3960-66.
165. 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;378:771-784.
166. 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;101:736-750.
167. 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;24:2206-2223
168. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2011;22:515-523

5.2 Trattamenti sistemici adiuvanti

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K. 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 Feb 4;379(9814):432-44.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011 Aug 27;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;386:1341-52.
4. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;(4):CD006243.
5. Yerushalmi R, Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma-rare types: review of the literature. *Ann Oncol* 2009;20:1763-1770.
6. 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.
7. Seethala RR, Cieply K, Barnes EL, Dacic S. Progressive genetic alterations of adenoid-cystic carcinoma with high-grade transformation. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2011;135(1):123-130

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;23:41-48.
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;17:1228-1233.
10. Vargas AC, Lakhani SR, Simpson PT. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: molecular pathology and clinical impact. *Future Oncol* 2009;5:233-243.
11. Monhollen L, Morrisen C, Ademuyiwa FO, et al. Pleomorphic lobular carcinoma: a distinctive clinical and molecular breast cancer type. *Histopathology* 2012;61:365-377.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2018. www.nccn.org
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;381:805-816.
14. 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. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5)
15. 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;97:1262-1271.
16. 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.
17. 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 tamoxifen. *J Clin Oncol* 2008;26:1948-1955.
18. Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE. 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 Mar 1;30(7):718-21.
19. Mamounas EP 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. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):1965-71.;
20. Jakesz R 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*. 2008 Feb 6;100(3):226.
21. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med*. 2016 Jun 5. DOI: 10.1056/NEJMoa1604700
22. Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):436-446.
23. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):122-137. doi: 10.1056/NEJMoa1803164. Epub 2018 Jun 4.
24. Jakesz R, Gnant M, Griel R, et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: updated data from the Austrian breast and colorectal cancer study group trial 8. *Cancer Res* 2009;69 (1S): 14.
25. Dubsy PC, Jakesz R, Greil R, et al. Two years of tamoxifen followed by 3 years of anastrozole versus 5 years of tamoxifen alone in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: efficacy results from 3714 patients from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study group (ABCSCG) trial 8. *J Clin Oncol* 2010; 28(15S): abstract 534.
26. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al. Improved Overall Survival in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer After Anastrozole Initiated After Treatment With Tamoxifen Compared With Continued Tamoxifen: The ARNO 95 Study. *J Clin Oncol* 2007;25:2664-2670.
27. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559-570.
28. Aihara T, Takatsuka Y, Ohsumi S, et al. Phase III randomized adjuvant study of tamoxifen alone versus sequential tamoxifen and anastrozole in Japanese postmenopausal women with hormone-responsive breast cancer: N-SAS BC03 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;121:379-387.
29. Boccardo F, Guglielmini P, Bordonaro R, Fini A, Massidda B, Porpiglia M, Roagna R, Serra P, Orzalesi L, Ucci G, Rubagotti A. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: Long term results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. *Eur J Cancer* 2013 14: 1546-54.
30. Jones SE, Seynaeve C, Hasenburg 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.
31. Rea D, Hasenburg 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.

32. Aubert RE, Stanek EJ, Yao J, et al. Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. *J Clin Oncol* 2008;27(18 S):abstract 508.
33. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27--a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2013 ;31:1398-1404.
34. 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 Apr;19(4):474-485.
35. The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:45-53.
36. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Dec 29;353(26):2747-57.
37. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, Forbes JF, Smith I, Láng I, Wardley A, Rabaglio M, Price KN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B; BIG 1-98 Collaborative Group; International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* 2011 Nov;12(12):1101-8.
38. 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;28:509-518.
39. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel JM, Paridaens R, Markopoulos C, Hozumi Y, Hille ET, Kieback DG, Asmar L, Smeets J, Nortier JW, Hadji P, Bartlett JM, Jones SE. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Jan 22;377(9762):321-31.
40. 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* 18:1502-1511, (2017)
41. Blok EJ KJ, 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* January 1, (2018),
42. Gnant M SG, 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. San Antonio Breast Cancer Symposium San Antonio, TX 2017)
43. Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, 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
44. 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) *Cancer Res* 2019;79(4 Suppl); Abstract GS3-04
45. 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.
46. 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). *J Clin Oncol* 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 504-504.
47. **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 Jun 1;3(6):735-736
48. Gray R et al 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 San Antonio Breast Cancer Symposium 2018 GS3-03
49. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, Giordano SH, Hudis CA, Solky AJ, Stearns V, Winer EP, Griggs JJ. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2019 Feb 10;37(5):423-438.
50. Pagni O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, Gomez HL, Tondini C, Burstein HJ, Perez EA, Ciruelos E, Stearns V, Bonnefoi HR, Martino S, Geyer CE Jr, Pinotti G, Puglisi F, Crivellari D, Ruhstaller T, Winer EP, Rabaglio-Poretti M, Maibach R, Ruepp B, Giobbie-Hurder A, Price KN, Bernhard J, Luo W, Ribi K, Viale G, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Francis PA; TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014 Jul 10;371(2):107-18.

51. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679-691.
52. 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.
53. Bernhard J, Luo W, Ribl 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 Jul;16(7):848-858.
54. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 2011;306:269-276.
55. Metzger ML, Meacham LR, Patterson B et al. Female Reproductive Health After Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers: Guidelines for the Assessment and Management of Female Reproductive Complications *J Clin Oncol* 2013; 31:1239-1247.
56. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009;91:694-697.
57. Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117:561-567.
58. Leonard RC, Adamson D, Anderson R, et al. The OPTION trial of adjuvant ovarian protection by goserelin in adjuvant adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28 (suppl):155(abstract 590).
59. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, Cox CE, Laceyvic M, Gross-King M, Xu P, Carter WB, Minton SE. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:533-538.
60. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, et al.(German Breast Group Investigators). Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol* 2011;29:2334-2341.
61. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA, Azim HA Jr, Ugolini D, Pronzato P, Loibl S, Moore HC, Partridge AH, Bruzzi P, Del Mastro L. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol.* 2015 Dec;26(12):2408-19
62. 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: 584-590.
63. Shannon C, Ashley S and Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol* 2003;21:3792-3797.
64. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients With Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2016 Mar;2(3):322-9.
65. Yu KD, Huang S, Zhang JX, Liu GY, Shao ZM. 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 May 16;13:240.
66. 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 Nov;160(1):17-28. Epub 2016 Sep 8.
67. 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 Mar 10;32(8):735-44.
68. Morante Z et al. Delaying Adjuvant Chemotherapy Associated With Worse Outcomes for Patients With Triple-negative Breast Cancer. *SABCS* 2018
69. 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: 1687-1717.
70. 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;27:8966-8970.
71. Azim HA Jr1, de Azambuja E, Colozza M, Bines J, Piccart MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22(9):1939-47. doi: 10.1093/annonc/mdq683.
72. 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;100:121-133.
73. 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;29:3877-388

74. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 1663-1671.
75. 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. 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium , S-03. 2014
76. 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;24:5381-5387.
77. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE Jr, Jacobs SA, Robert NJ, Hopkins JO, O'Shaughnessy JA, Dang CT, Gómez HL, Fehrenbacher L, Vukelja SJ, Lyss AP, Paul D, Brufsky AM, Jeong JH, Colangelo LH, Swain SM, Mamounas EP, Jones SE, Wolmark N. 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 Aug 10;35(23):2647-2655.
78. 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. *J Natl Cancer Inst* 2010 ;102:1845-1854.
79. 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 ;385:1863-1872.
80. 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.
81. 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;30:930-935.
82. O'Shaughnessy et al Randomized, phase III study of adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide (AC) -> docetaxel (T) with or without capecitabine (X) in high-risk early breast cancer: Exploratory Ki-67 analyses. *Clin Cancer Res*. 2015 Oct 1;21(19):4305-11
83. Martín M, Ruiz Simón A, Ruiz Borrego M, Ribelles N, Rodríguez-Lescure Á, Muñoz-Mateu M, González S, Margelí Vila M, Barnadas A, Ramos M, Del Barco Berron S, Jara C, Calvo L, Martínez-Jáñez N, Mendiola Fernández C, Rodríguez CA, Martínez de Dueñas E, Andrés R, Plazaola A, de la Haba-Rodríguez J, López-Vega JM, Adrover E, Ballesteros AI, Santaballa A, Sánchez-Rovira P, Baena-Cañada JM, Casas M, del Carmen Cámara M, Carrasco EM, Lluch A. 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 Nov 10;33(32):3788-95
84. Möbus V, von Minckwitz G, Jackisch C, Lück HJ, Schneeweiss A, Tesch H, Elling D, Harbeck N, Conrad B, Fehm T, Huober J, Müller V, Bauerfeind I, du Bois A, Loibl S, Nekljudova V, Untch M, Thomssen C; German Breast Group (GBG), the AGO Breast Study Group (AGO-B) and NOGGO Study Groups. German Adjuvant Intergroup Node-positive Study (GAIN): a phase III trial comparing two dose-dense regimens (iddEPC versus ddEC-PwX) in high-risk early breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2017 Aug 1;28(8):1803-1810.
85. 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.
86. Romond E, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
87. 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;29:3366-3373.
88. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:4491-4497.
89. 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;353:1659-1672.
90. 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; 12:236-244.
91. 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.
92. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-1283.
93. 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; 2638-2644

94. 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;354:809-820.
95. 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;27:5685-5692.
96. 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;27:6129-6134.
97. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Sep 5;104(17):1293-305. doi: 10.1093/jnci/djs317.
98. 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; 117:5461-5468.
99. 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-e542.
100. Frenel JS. Impact of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy in T1ab node-negative HER2 overexpressing breast carcinomas. *J Clin Oncol* 2012;30:(15S) abstr 601.
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. 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. *PLoS One* 2015;10:e0136731. doi: 10.1371/journal.pone.0136731.
103. 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;27:5700-5706.
104. 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;27:5693-5699.
105. Joerger M, Thurlimann B, Huober J. Small HER2-positive, node-negative breast cancer: who should receive systemic adjuvant treatment? *Ann Oncol* 2011;22:17-23.
106. 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 Apr;162(2):307-316.
107. 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 Jul;158(2):361-71.
108. Rodrigues MJ, Peron J, Frénel JS, Benefit of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy in T1ab node-negative HER2-overexpressing breast carcinomas: a multicenter retrospective series. *Ann Oncol.* 2013 Apr;24(4):916-24.
109. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:134-141.
110. 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). *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15_suppl (May 20 2017) 511-511.
111. 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 Jan;2(1):29-36. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3709.
112. 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 Nov;166(1):241-247.
113. Ates O, Sunar V, Aslan A, Karatas F, et al. The short-term safety of adjuvant paclitaxel plus trastuzumab - A single centre experience. *J BUON.* 2017 Mar-Apr;22(2):320-324.
114. 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 Mar 25;389(10075):1195-1205.
115. 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; 14:741-748.
116. 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.
117. Conte PF, 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.
118. 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 May 31.

119. Earl HM, 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.
120. Piccart-Gebhart M, 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;34:1034-1042.
121. 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 Jun 5. doi: 10.1056/NEJMoa1703643.
122. 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 Dec;22(12):2546-55.
123. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:433-43.
124. Gnant M, Pfeiler G, Steger GG, et al. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomized double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial *Lancet Oncol* 2019;20:339-351
125. Coleman RE, Finkelstein D, Barrios CH, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer: First results from the international multicenter randomized phase III placebo controlled D-CARE study. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 501)
126. 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.
127. 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 Research* 2012;71:S1-S2.
128. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med* 2011;365:1396-1405.
129. Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE, Adjuvant therapy with zoledronic Acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2013;18:353-361.
130. Gralow J, William E. Barlow WE, Alexander H. G. Paterson AHG, et al. Phase III trial of bisphosphonates as adjuvant therapy in primary breast cancer: SWOG/Alliance/ECOG-ACRIN/NCIC Clinical Trials Group/NRG Oncology study S0307. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 503)
131. Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2014; 25: iii124-37.
132. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, et al. Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int*. 2013; 24: 2929-53.
133. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol*. 2013; 24: 398-405.
134. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 386: 433-43.
135. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009; 361: 745-55.
136. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Skeletal health after continuation, withdrawal, or delay of alendronate in men with prostate cancer undergoing androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4426-34.
137. 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.
138. 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 Jan;30(1):3-23. doi: 10.1002/jbmr.2405
139. Dodson TB², Fantasia J³American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Oct;72(10):1938-1956. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031. Epub 2014 May 5.
140. Santini D, Lo Cascio V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007 Dec;4(12):711-21.
141. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari SIPMO-SICMF. www.SIPMO.it
142. Bedogni A, Fedele S, Bedogni G, Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Sep;52(7):603-8. gg
143. Cislighi E, Mariani L, Efficacy and safety of medical ozone (O₃) 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 Mar;47(3):185-90. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.01.002.

144. Blandamura S, Bettini G, Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Apr;68(4):797-804. doi: 10.1016/j.joms.2009.10.026.
145. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention". *BioMed Research International* Volume 2018

6. Terapia sistemica primaria nel carcinoma mammario operabile e nel carcinoma mammario localmente avanzato non operabile

1. 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; 26:814.
2. 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; 24:1940.
3. Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2004; 100:2512.
4. Shannon C, Smith I. Is there still a role for neoadjuvant therapy in breast cancer? *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45:77.
5. 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; 23:3467.
6. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer* 1994; 30A:645.
7. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19:4224.
8. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; :96.
9. Davidson NE, Morrow M. Sometimes a great notion--an assessment of neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:159.
10. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11:8715.
11. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:188.
12. 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; 26:778.
13. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30:1796.
14. Hayes DF. Targeting adjuvant chemotherapy: a good idea that needs to be proven! *J Clin Oncol* 2012; 30:1264.
15. Coates AS, Colleoni M, Goldhirsch A. Is adjuvant chemotherapy useful for women with luminal a breast cancer? *J Clin Oncol* 2012; 30:1260.
16. Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:1747.
17. Buzdar AU, Valero V, Theriault RL, et al. Pathological complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 88: abstr 302.
18. 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; 19:27.
19. 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.

20. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
21. 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; 35:1049.
22. 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; 23:7703.
23. 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; 379:432.
24. 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; 23:2988.
25. 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; 24:2019.
26. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20:1456.
27. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79 Suppl 1:S19.
28. 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; 40:2432.
29. 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; 22:4958.
30. 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; 17:345.
31. Gianni L1, Mansutti M2, Anton A3, 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) Trial: A Randomized Phase 3 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Mar 1;4(3):302-308
32. 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.
33. Nakatsukasa K, Koyama H, Oouchi Y, et al. Docetaxel and cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative primary breast cancer. *Breast Cancer* 2017; 24:63.
34. 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; 28:2015.
35. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:310.
36. 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; 16:1037
37. 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 Jul 1;29(7):1497-1508.
38. 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.
39. 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). *SABCS 2015*; abstract S2-04.
40. 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;23:3676-3685.
41. 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;13:228-233.
42. 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;375:377-384.
 43. 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;15:640-647.
 44. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulas V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2011 Dec;20(6):485-90. doi: 10.1016/j.breast.2011.06.009. Epub 2011 Jul 23.
 45. 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 Dec;14(13):1317-1325.
 46. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive **Breast** Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 14;380(7):617-628.
 47. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. NeoALTTTO Study Team. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:633-640.
 48. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, Cagossi K, Bisagni G, Sarti S, Ravaioli A, Cavanna L, Giardina G, Musolino A, Untch M, Orlando L, Artioli F, Boni C, Generali DG, Serra P, Bagnalasta M, Marini L, Piacentini F, D'Amico R, Conte P. 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 Jun 1;30(16):1989-95.
 49. 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.
 50. 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 ;24:2278-2284.
 51. Chia YH, Ellis MJ, Ma CX. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool. *Br J Cancer* 2010;103:759-764.
 52. 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- 5116.
 53. 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.
 54. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105 Suppl 1:33-43. Epub 2007 Oct 3.
 55. 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 Nov 1;2(11):1477-1486.
 56. 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;12:1527-1532.
 57. MJ Beresford, D Ravichandran, A Makris, et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2007;33:48-57.
 58. 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;99:167-170.
 59. Humbert O, Riedinger JM, Charon-Barra C, et al. Identification of Biomarkers Including 18FDG-PET/CT for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21:5460.
 60. 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; 69:143.

61. 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; 96:474.
62. 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; 13:1443.
63. 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 Aug 1;28(8):1700-1712.
64. Masuda N, Othani S, Lee SJ et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New Engl J Med* 2017 Jun 1;376(22):2147-2159.

7. 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; 31:961.
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; 22:4010.
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; 97:1632.
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; 47:676.
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; 34:611.
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; 96:1625.
7. Loomer L, Brockschmidt JK, Muss HB, Saylor G. Postoperative follow-up of patients with early breast cancer. Patterns of care among clinical oncologists and a review of the literature. *Cancer* 1991; 67:55.
8. Pace BW, Tinker MA. Follow-up of patients with breast cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37:998.
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; 161:1001.
10. Lash TL, Fox MP, Buist DS, et al. Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2007; 25:3001.
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; 111:489.
12. Lash TL, Fox MP, Silliman RA. Reduced mortality rate associated with annual mammograms after breast cancer therapy. *Breast J* 2006; 12:2.
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; 19:1039.
14. Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *Breast* 2002; 11:228.
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; 188:189.
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; 11:44.
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; 96:1802.
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; 305:790.
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; 67:1844.
20. Gutter Z. Cancer of the remaining breast: radiologic contribution to diagnosis. *Can Med Assoc J* 1976; 114:27.
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; 57:597.

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; 19:3035.
23. BC Cancer Agency: Clinical indications for breast MRI. <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Breast/Diagnosis/MRI.htm> (Accessed on August 28, 2012).
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; 307:1394.
25. Barnsley GP, Grunfeld E, Coyle D, Paszat L. Surveillance mammography following the treatment of primary breast cancer with breast reconstruction: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120:1125.
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; 271:1587-1592.
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;281:1586.
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:dju034.
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; 71:947.
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; 195:163.
31. Wiener SN, Sachs SH. An assessment of routine liver scanning in patients with breast cancer. *Arch Surg* 1978; 113:126.
32. 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; 15:2322.
33. 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; 36:41.
34. Jäger W, Krämer S, Palapelas V, Norbert L. Breast cancer and clinical utility of CA 15-3 and CEA. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1995; 221:87.
35. Kokko R, Holli K, Hakama M. Ca 15-3 in the follow-up of localised breast cancer: a prospective study. *Eur J Cancer* 2002; 38:1189.
36. Emens LA, Davidson NE. The follow-up of breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30:338.
37. 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.
38. 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; 24:60.
39. 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; 7:2357.
40. 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; 25:5287.
41. 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; 12:13.
42. 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; 81:33.
43. 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; 49:723.
44. Rutgers EJ, van Slooten EA, Kluck HM. Follow-up after treatment of primary breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76:187.
45. 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:992.
46. Tomin R, Donegan WL. Screening for recurrent breast cancer--its effectiveness and prognostic value. *J Clin Oncol* 1987; 5:62.
47. 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; 4:303.
48. 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; 4:389.

49. 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; 21:2604.
50. 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; 271:1587.
51. 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; 176:1433.
52. 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; 18:104.
53. 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; 43:325.
54. 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; 129:147.
55. Isasi CR, Moadel RM, Blafox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90:105.
56. Friedenreich CM, Gregory J, Kopciuk KA, et al. Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. *Int J Cancer* 2009; 124:1954.
57. Pant S, Shapiro CL. Aromatase inhibitor-associated bone loss: clinical considerations. *Drugs* 2008; 68:2591.
58. Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;
59. 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 Nov 13;20(1):134.
60. 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 Apr;168(2):523-530.
61. 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 Oct 18;7:32-37.
62. Stratton J, Hu X, Soulos PR, Davidoff AJ, Pusztai L, Gross CP, Mougalian SS. Bone Density Screening in Postmenopausal Women With Early-Stage Breast Cancer Treated With Aromatase Inhibitors. *J Oncol Pract.* 2017 May;13(5):e505-e515.
63. Garcia C, Lyon L, Conell C, Littell RD, Powell CB. Osteoporosis risk and management in BRCA1 and BRCA2 carriers who undergo risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol.* 2015 Sep;138(3):723-6
64. Reid DM1, Doughty J, Eastell R, Heys SD, Howell A, McCloskey EV, Powles T, Selby P, Coleman RE. 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
65. Hadji P1, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T, Lipton A, Tubiana-Hulin M. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol.* 2008 Aug;19(8):1407-16.
66. 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 Sep;89(3):280-296.
67. 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 Mar 23;7:1-12. eCollection 2017 Jun. Review.
68. Trémollières FA, Ceausu I, Depypere H, et al. Osteoporosis management in patients with breast cancer: EMAS position statement. *Maturitas.* 2017 Jan;95:65-71.
69. 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 Dec;22(12):2546-55.. Epub 2011 Mar 17. Review
70. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009 Jun;7 Suppl 3:S1-32;
71. Leslie WD, Morin SN, Lix LMet al. Fracture Risk in Women with Breast Cancer Initiating Aromatase Inhibitor Therapy: A Registry-Based Cohort Study. *Oncologist.* 2019 Jul 10.

72. Ramaswamy B, Shapiro CL. Osteopenia and osteoporosis in women with breast cancer. *Semin Oncol.* 2003 Dec;30(6):763-75. Review.
73. 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 Feb;8(2):119-27.
74. Wagner-Johnston ND, Sloan JA, Liu H, Kearns AE, Hines SL, Puttabasavaiah S, Dakhil SR, Lafky JM, Perez EA, Loprinzi CL. 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 Aug 1;121(15):2537-43.
75. 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 Jul 18.
76. 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 Feb;26(2):313-20.
77. 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 May 1;105(9):654-63
78. 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 Mar 1;118(5):1192-201.
79. Noguez X, Servitja S, Peña MJ, et al. Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Maturitas.* 2010 Jul;66(3):291-7.
80. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 20:1215-1221, 2002
81. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353: 1673-1684, 2005
82. 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* 353:1659-1672, 2005
83. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al; Breast Cancer International Research Group: Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 365:1273-1283, 2011
84. 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* 23:7811-7819, 2005
85. Genentech: Herceptin (trastuzumab): highlights of prescribing information, 04/2015 update. http://www.gene.com/download/pdf/herceptin_prescribing.pdf
86. National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer, version 3. 2015. <http://www.nccn.org>
87. 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* 30:3792-3799, 2012
88. Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, et al: Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol* doi:10.1200/JCO.2015.61.8413, 2015
89. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al: Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 372: 134-141, 2015
90. 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* 14:1121-1128, 2013
91. 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* 1-8, 2015
92. 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;32:2159-2165.
93. 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: 2273-2281.
94. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity: Calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 2007;25:3525-3533

95. 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;29:3366–3373.
96. 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;26:1333–1340.
97. 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;26:1231–1238.
98. 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;354:809–820.
99. 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;27:6129–6134.
100. Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res* 2008;14:14-24.
101. 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;25:3808-3815
102. Husam Abdel-Qadir, Peter C. Austin, Douglas S. Lee, et al. “A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer” *JAMA Cardiol.* 2017;2(1):88-93
103. 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* 35:893-911, 2017.
104. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al: Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 23:vii155-vii166, 201.
105. 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; 52:1852-1860.
106. Foglietta J, Inno A, de Iuliis F, Sini V, Duranti S, Turazza M, Tarantini L, Gori S. Cardiotoxicity of Aromatase Inhibitors in Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer.* 2016 Jul 25. pii: S1526-8209(16)30196-3.
107. Sismondi P, Biglia N, Volpi E, Giai M, de Grandis T. Tamoxifen and endometrial cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1994;734:310–21.
108. Bissett D, Davis JA, George WD. Gynaecological monitoring during tamoxifen therapy. *Lancet* 1994;344:1244.
109. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. 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.
110. Barakat RR, Wong G, Curtin JP, Vlamis V, Hoskins WJ. 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.
111. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu ML. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993;11:485–90.
112. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, 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.
113. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, 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.
114. Cheng WF, Lin HH, Torng PL, Huang SC. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1997;66:233 – 7.
115. Achiron R, Lipitz S, Sivan E, Goldenberg M, Horovitz A, Frenkel Y, 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.
116. Bertelli G, Venturini M, DelMastro L, Garrone O, Cossio M, Gustavino C, 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.

117. Fung MF, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, Verma S, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003;91:154–9.
118. Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB, Leonard RC, Dillon P, Dixon JM. 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.
119. Markovitch O, Tepper R, Aviram R, Fishman A, Shapira J, Cohen I. The value of sonohysterography in the prediction of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 2004;94:754–9.
120. Berliere M, Charles A, Galant C, Donnez J. Uterine side effects of tamoxifen: a need for systematic pretreatment screening. *Obstet Gynecol* 1998;91:40–4.
121. Berliere M, Radikov G, Galant C, Piette P, Marbaix E, Donnez J. Identification of women at high risk of developing endometrial cancer on tamoxifen. *Eur J Cancer* 2000; 36(suppl 4):S35–6.
122. Vosse M, Renard F, Coibion M, Neven P, Nogaret JM, Hertens D. Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen: the case for less intensive monitoring. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:58–63.
123. 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; 33:3615.
124. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Psychosocial problems among younger women with breast cancer. *Psychooncology* 2004; 13:295.
125. Speer JJ, Hillenberg B, Sugrue DP, et al. Study of sexual functioning determinants in breast cancer survivors. *Breast J* 2005; 11:440.
126. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20:888.
127. Goetsch MF, Lim JY, Caughey AB. A Practical Solution for Dyspareunia in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33:3394.
128. Goetsch MF, Lim JY, Caughey AB. Locating pain in breast cancer survivors experiencing dyspareunia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014; 123:1231.
129. Iqbal J, Amir E, Rochon PA, et al. Association of the Timing of Pregnancy With Survival in Women With Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2017; 3:659.
130. Azim H. Pregnancy following estrogen receptor-positive breast cancer is safe- results from a large multi-center case-control study. Presented at the Eighth Annual European Breast Cancer Conference, Vienna, Austria. 3/21/2012. (Abstr 21).
131. 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; 65:786.
132. Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990; 65:847.
133. Rock CL, Demark-Wahnefried W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. *J Clin Oncol* 2002; 20:3302.
134. 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; 74:737.
135. <https://www.wcrf.org/int/continuous-update-project/our-cancer-prevention-recommendations>
136. 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; 98:1767.
137. 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. San Antonio, TX, 2006.
138. Chlebowski R. Final survival analysis from the randomized Women's Intervention Nutrition Study (WINS) evaluating dietary intervention as adjuvant breast cancer therapy. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX, American Association for Cancer Research, 2014.
139. 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; 298:289.

140. Pan H. Effect of obesity in premenopausal ER+ early breast cancer: EBCTCG data on 80,000 patients in 70 trials. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. Chicago, IL, 2014.
141. 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; 28:3411.
142. 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.
143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005; 23:1370.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.

8. Trattamento della recidiva loco-regionale

1. 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 : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2003; 14(8): 1215-21.
2. McGuire A, Lowery AJ, Kell MR, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional Recurrence Following Breast Cancer Surgery in the Trastuzumab Era: A Systematic Review by Subtype. *Ann Surg Oncol.* 2017 Oct;24(11):3124-3132.
3. Cossetti RJ, Tyldesley SK, Speers CH, Zheng Y, Gelmon KA. Comparison of breast cancer recurrence and outcome patterns between patients treated from 1986 to 1992 and from 2004 to 2008. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 1;33(1):65-73. doi: 10.1200/JCO.2014.57.2461. Epub 2014 Nov 24.
4. 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.
5. Chen SL, Martinez SR. The survival impact of the choice of surgical procedure after ipsilateral breast cancer recurrence. *American journal of surgery* 2008; 196(4): 495-9.
6. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, Lannin DR, Haffty BG. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005; 63(3): 845-51.
7. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(15): 2466-73.
8. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2018.
9. Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Breast cancer subtypes and outcome after local and regional relapse. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2012; 23(2): 324-31.
10. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(10): 1684-91.
11. Cox CE, Furman BT, Kiluk JV, et al. Use of reoperative sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Journal of the American College of Surgeons* 2008; 207(1): 57-61.
12. Gentilini O, Botteri E, Veronesi P, et al. Repeating conservative surgery after ipsilateral breast tumor reappearance: criteria for selecting the best candidates. *Annals of surgical oncology* 2012; 19(12): 3771-6
13. Elkort RJ, Kelly W, Mozden PJ, Feldman MI. A combined treatment program for the management of locally recurrent breast cancer following chest wall irradiation. *Cancer* 1980; 46(4): 647-53.
14. Laramore GE, Griffin TW, Parker RG, Gerdes AJ. The use of electron beams in treating local recurrence of breast cancer in previously irradiated fields. *Cancer* 1978; 41(3): 991-5.
15. Joerger M, Thurlimann B, Huober J. Small HER2-positive, node-negative breast cancer: who should receive systemic adjuvant treatment? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2011; 22(1): 17-23.
16. Wapnir IL, Price KN, Anderson SJ, et al. Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Final Analysis of the CALOR Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36(11): 1073-9.

9. Trattamento della malattia metastatica (stadio IV)

1. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 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 research : BCR* 2014; 16(2): 205.

3. 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.
4. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001; 19(2): 343-53.
5. Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92(11): 903-11.
6. Cheung KL, Agrawal A, Folklerd E, Dowsett M, Robertson JF, Winterbottom L. Suppression of ovarian function in combination with an aromatase inhibitor as treatment for advanced breast cancer in pre-menopausal women. *Eur J Cancer* 2010; 46(16): 2936-42.
7. Carlson RW, Theriault R, Schurman CM, et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(25): 3917-21.
8. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 373(3): 209-19.
9. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 2012; 366(6): 520-9.
10. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2014; 25(12): 2357-62.
11. Gnani M, Baselga J, Rugo HS, et al. Effect of everolimus on bone marker levels and progressive disease in bone in BOLERO-2. *Journal of the National Cancer Institute* 2013; 105(9): 654-63.
12. 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.
13. 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 research and treatment* 2014; 143(3): 459-67.
14. 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 oncology* 2018.
15. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(30): 4594-600.
16. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2014; 106(1): djt337.
17. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(27): 4530-5.
18. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33(32): 3781-7.
19. 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.
20. 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.
21. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New Engl J Med* 2016; 375(20): 1925-36.
22. 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 Oncology* 2016; 17(4): 425-39.
23. 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. *The oncologist* 2017; 22(9): 1028-38.

24. Rugo HS, Dieras V, Gelmon KA, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2018; 29(4): 888-94.
25. Harbeck N, Iyer S, Turner N, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2016; 27(6): 1047-54.
26. 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.
27. Tripathy D, Bardia A, Hurvitz SA, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ribociclib (LEE011) in combination with either tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with HR+, HER2-advanced breast cancer (aBC): MONALEESA-7. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(15).
28. Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019.
29. Slamon DJ, 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.
30. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast cancer research and treatment* 2018.
31. 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. *Investigational new drugs* 2014; 32(5): 825-37.
32. Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, et al. Efficacy and Safety of Abemaciclib, an Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *Cancer discovery* 2016; 6(7): 740-53.
33. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH1: Results from a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as monotherapy, in patients with HR+/HER2-breast cancer, after chemotherapy for advanced disease. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(15).
34. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(25): 2875-+.
35. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017; 35(32): 3638-46.
36. 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 Sep;22
37. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Apr;174(3):719-729 (9):1028-1038.
38. Turner NC¹, Slamon DJ¹, Ro J et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20):1926-1936. doi: 10.1056/NEJMoa1810527. Epub 2018 Oct 20.
39. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist*. 2016 Oct;21(10):1165-1175
40. Harbeck N, Iyer S, Turner N, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol*. 2016 Jun;27(6):1047-54
41. Yardley DA¹, Noguchi S, Pritchard KI et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther*. 2013 Oct;30(10):870-84. doi: 10.1007/s12325-013-0060-1. Epub 2013 Oct 25.
42. Campone M, Beck JT, Gnant M, et al. Health-related quality of life and disease symptoms in postmenopausal women with HR(+), HER2(-) advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus exemestane monotherapy. *Curr Med Res Opin*. 2013 Nov;29(11):1463-73.
43. Generali D, Montemurro F, Bordonaro R et al. Everolimus Plus Exemestane in Advanced Breast Cancer: Safety Results of the BALLET Study on Patients Previously Treated Without and with Chemotherapy in the Metastatic Setting. *Oncologist*. 2017 Jun;22(6):648-654. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0461. Epub 2017 Apr 21.

44. Cazzaniga ME, Airoidi M, Arcangeli V, Efficacy and safety of Everolimus and Exemestane in hormone-receptor positive (HR+) human-epidermal-growth-factor negative (HER2-) advanced breast cancer patients: New insights beyond clinical trials. The EVA study. *Breast*. 2017 Oct;35:115-121
45. Tesch H, Stoetzer O, Decker T, et al. Efficacy and safety of everolimus plus exemestane in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative locally advanced or metastatic breast cancer: Results of the single-arm, phase IIIB 4EVER trial. *Int J Cancer*. 2019 Feb 15;144(4):877-885
46. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MH, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; (12): CD008792.
47. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002; 20(12): 2812-23.
48. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 21(4): 588-92.
49. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29(16): 2144-9.
50. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998; 16(5): 1669-76.
51. Muss HB, Case LD, Richards F, 2nd, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *The New England journal of medicine* 1991; 325(19): 1342-8.
52. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2018.
53. Puglisi F, Rea D, Kroes MA, Pronzato P. Second-line single-agent chemotherapy in human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: A systematic review. *Cancer treatment reviews* 2016; 43: 36-49.
54. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(31): 7794-803.
55. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(22): 3611-9.
56. 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.
57. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33(6): 594-601.
58. 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 research and treatment* 2014; 148(3): 553-61.
59. Muss H, Cortes J, Vahdat LT, et al. Eribulin monotherapy in patients aged 70 years and older with metastatic breast cancer. *The oncologist* 2014; 19(4): 318-27.
60. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nature medicine* 2018; 24(5): 628-37.
61. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33(17): 1902-9.
62. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine* 2012; 366(2): 109-19.
63. 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. *The lancet oncology* 2013; 14(6): 461-71.

64. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33(5): 442-7.
65. Sandra M. Swain, David Miles, Sung-Bae Kim, 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)
66. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):724-34.
67. Perez EA¹, López-Vega JM², 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 Dec 13;18(1):126.
68. 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 Jun;37(3):538-547
69. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, 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 May 1;30(5):766-773
70. Woodward N, De Boer RH, Redfern A, et al. Results From the First Multicenter, Open-label, Phase IIIb 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 Jun;19(3):216-224.
71. Lambertini M, Ferreira AR, Poggio F, et al. Patterns of Care and Clinical Outcomes of First-Line Trastuzumab-Based Therapy in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients Relapsing After (Neo)Adjuvant Trastuzumab: An Italian Multicenter Retrospective Cohort Study. *The oncologist* 2015; 20(8): 880-9.
72. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 2012; 367(19): 1783-91.
73. Krop IE, Kim SB, Martin 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. *The lancet oncology* 2017.
74. 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 Jun;18(6):732-742. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1. Epub 2017 May 16.
75. 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 Jan;26(1):113-9.
76. 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 Mar 1;120(5):642-51.
77. 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 Jun;15(7):689-99. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70178-0. Epub 2014 May 2.
78. 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 Mar;109:92-102. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.022. Epub 2019 Jan 29.
79. Yardley DA¹, 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 Sep-Oct;21(5):357-64.
80. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(33): 5529-37.
81. 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.
82. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 2006; 355(26): 2733-43.

83. 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 research and treatment* 2008; 112(3): 533-43.
84. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(21): 2585-92.
85. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33(14): 1564-73.
86. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(33): 5538-46.
87. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine* 2007; 357(26): 2666-76.
88. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(20): 3239-47.
89. 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. *British journal of cancer* 2013; 108(5): 1052-60.
90. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29(10): 1252-60.
91. 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. *Cancer Res* 69(Suppl):(24) 2009: Abstract 42.
92. O'Shaughnessy JA, Brufsky AM. RiBBON 1 and RiBBON 2: phase III trials of bevacizumab with standard chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clinical breast cancer* 2008; 8(4): 370-3.
93. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *The New England journal of medicine* 2017; 377(6): 523-33.
94. 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 Aug 23;379(8):753-763
95. 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 journal (Sudbury, Mass)* 2001; 7(5): 377-87.
96. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2003; 14(9): 1399-405.
97. 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. *British journal of cancer* 2004; 90(6): 1133-7.
98. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *The New England journal of medicine* 2003; 349(17): 1676-9; discussion -9.
99. Jackson G. Safety and compliance of intravenous and oral dosing regimens. *The oncologist* 2005; 10(5): 313-4; author reply 5-6.
100. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2004; 62(5): 527-34.
101. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(34): 8580-7.
102. 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. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology* 2006; 2(1): 7-14.
103. Schilcher J, Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta orthopaedica* 2009; 80(4): 413-5.

104. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *The New England journal of medicine* 2007; 356(18): 1809-22.
105. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Archives of internal medicine* 2008; 168(8): 826-31.
106. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(35): 5132-9.
107. 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? *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2015; 41(10): 1288-92.
108. Ruitkamp J, Voogd AC, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Ernst MF. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast cancer research and treatment* 2010; 120(1): 9-16.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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 Oct;25(11):3141-3149.
113. King TA, Lyman J, Gonen M, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). *ASCO Meeting Abstracts* 2016; 34(15_suppl): 1006.
114. Kucharczyk MJ et al. Ablative Therapies in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review *Breast Cancer Res Treat* (2017) 164:13–25
115. Baziotis N, Yakoumakis E, Zissimopoulos A, Gericola-Trapali X, Malamitsi J, Proukakis C. Strontium-89 chloride in the treatment of bone metastases from breast cancer. *Oncology* 1998; 55(5): 377-81.
116. Roque M, Martinez MJ, Alonso P, Catala E, Garcia JL, Ferrandiz M. Radioisotopes for metastatic bone pain. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003; (4): CD003347.

10. Carcinoma mammario nella donna anziana

1. I numeri del cancro in Italia 2018. AIOM-AIRTUM. www.aiom.it
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;96:1311-1321
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. 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.
6. 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; 36:2326-2347
7. Mass HA, Jassen –Heijnen M, Olde Rikkt MG, et al. Comprehensive geriatric assessment and its clinical impact in oncology. *Eur J Cancer* 2007;43:2161-2169.
8. Rodin MB, Mohile SG. A practical approach to geriatric assessment in oncology. *J Clin Oncol* 2007;25:1938-1944.
9. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55:241-252.
10. Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD004272
11. 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;20:1001-1007.

12. 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*. *International Breast Cancer Study Group*. *J Clin Oncol*.
13. 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.
14. Christiane Matuschek, Edwin Bölke, Jan Haussmann, Svjetlana Mohrmann, Carolin Nestle-Krämling, Peter Arne Gerber, Stefanie Corradini, Klaus Orth, Kai Kammers, and Wilfried Budach. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials. *Radiation Oncology* (2017) 12:60
15. Xuan-zhang Huang, You Chen, Wen-jun Chen, Xi Zhang, Cong-cong Wu, Chao-ying Zhang, Shuang-shuang Sun, Jian Wu. 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, Vol. 8, (No. 17), pp: 28215-28225
16. 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 – 977.
17. 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: 2382-2387.
18. 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 Mar;16(3):266-73.
19. Williams LJ, Kunkler IH, King CC, Jack W, van der Pol M. 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 (Winch Eng)*. 2011;15:i–xi. 1–57.
20. Hershovic 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]
21. 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.
22. 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
23. 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.
24. 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.
25. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. 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.
26. 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):529-537;
27. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016; 34(21):2452-2459).
28. 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: 2750-2756.
29. 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: 2750-2756.
30. 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: 4622-4630
31. Muss HB. Adjuvant Chemotherapy in Older Women With Breast Cancer: Who and What? *J Clin Oncol* 2014; 32: 1996-2000

32. Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360: 2055–65
33. 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 66:171-180.
34. 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.
35. 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.
36. Crivellari D, Bonetti M, Castiglione- Gertsh M, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclofosfamide, methotrexate and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer. The International Breast Cancer Study Group. Trial VII. *J Clin Oncol* 2000;18:1412-1415.
37. 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; 25:3808-3815.
38. Muss HB, Woolf S, Berry D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and young women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 2005;293:1073-1081.
39. 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.
40. Shulman LNB, D. A.; Cirrincione, C. T.; Becker, H. P.; 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). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014; 32(22):2311-2317)
41. 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* 31:2692-2698, 2013.
42. J Brollo , G Curigliano , D Disalvatore et al. Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2012
43. 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; 6:462-469 .
44. 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; 28:3416-3421
45. 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.
46. 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; 60:2504-2512.
47. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4222-4228.
48. 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
49. 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;99:634-639
50. Tarantini L, Cioffi G, Gori S, et al. Trastuzumab adjuvant chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer. *J Card Fail*. 2012;18:113-119.
51. 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.
52. 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: 227-235.
53. Tolaney SMB, W. T.; Dang, C. T.; Yardley, D. A. et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372(2):134-141.)

54. 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. doi: 10.1186/s12885-017-3857-5.
55. 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
56. 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. *Clinical Breast Cancer* 2013; 13:421-432.
57. G. Jerusalem G, Mariani E, M. Ciruelos, 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; 27:1719-1725
58. Rugo HS, Turner NC, Finn RS, et al. (2016). 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. *San Antonio Breast Cancer Symposium*
59. 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):659-669
60. Goetz MP, Toi M, Campone M. et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35:3638-3646..
61. 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;35:2875-2884
62. Tate SC, Sykes AK, Kulanthaivel P, et al. A Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Abemaciclib in a Phase I Clinical Trial in Cancer Patients. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(3):335-344.
63. Christman K, Muss HB, Case LD, Stanley V. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly—the Piedmont Oncology Association experience. *JAMA* 1992; 268: 57-62.
64. 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: 253-258.
65. Hainsworth JD. 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;19:3500-3505.
66. 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 (Caelyx™) in the treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007, 61:84-89
67. 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.
68. 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.
69. Muss H, Cortes J, Vahdat L, et al. Eribulin monotherapy in patients aged 70 years and older with metastatic breast cancer *Oncologist* 2014;19:318-327
70. 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 Nov 9. pii: theoncologist.2017-0676. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0676. [Epub ahead of print]
71. Aapro M, Tjulandin, Bhar P, Gradishar W. Weekly nab-paclitaxel is safe and effective in ≥65 years old patients with metastatic breast cancer: a post-hoc analysis. *Breast*. 2011 20:468-474
72. Biganzoli L, Berardi R, Pedersini R, et al. The Effect Trial: A Randomized Phase II Trial Evaluating Two Different Doses of Weekly (W) NAB-Paclitaxel (NP) as First-Line Chemotherapy in Older Breast Cancer (BC) Patients (pts). *Cancer Research* 78(4 Supplement): Abstract nr P6-14-01
73. 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.
74. 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
75. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-2676.
76. 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: 111-118.

77. 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; 135:875–883
78. 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: 317-325.
79. 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;31:4504-4511
80. 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
81. 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* 2014:2750-275
82. 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. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 603)
83. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D et al. First-line Herceptin monotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001; 61: 37-42.
84. 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;19:323-336

11. Situazioni cliniche particolari

1. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann of Int Med* 2002; 137: 678-687.
2. Ruddy KJ, Winer EP: Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment and survivorship. *Ann Oncol* 2013; 24:1434-1443.
3. Giordano SH Male. *Cancer in Men N Engl J Med* 2018;378:2311-20.
4. Greif JM, Pezzi CM, Klimberg VS, 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.
5. Cardoso F, Bartlett J. M. S., Slaets L. et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program *Annals of Oncology* 29: 405–417, 2018
6. 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 May;20(5):1545-1550.
7. Giordano SH, Hortobagyi GN: Leuprolide acetate plus aromatase inhibition for male breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:e42-e43.
8. Doyen J, Italiano A, Largillier R et al Aromatase inhibition in male breast cancer patients: biological and clinical implications. *Ann Oncol* 2010; 21:1243-1245.
9. Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, et al Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1504–1513. .
10. 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):1572-1582
11. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, Fossa SD. 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.
12. Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol.* 2009;114(3):568-572.
13. Eibye S, Kjar SK, Mellekjar L. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006. *Obstet Gynecol.* 2013;122(3):608-617.
14. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, Kaufman B et al, Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. *JAMA Oncol.* 2015 Nov;1(8):1145-53.
15. Ploquin A, Pistilli B, Tresch E; 5-year overall survival after early breast cancer diagnosed during pregnancy: A retrospective case-control multicentre French study. *Eur J Cancer.* 2018 May;95:30-37.
16. Guinee VF, Olsson H, Moller T et al. Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet* 1994; 343:1587-1589.
17. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 106: 237-246.

18. Amant F, vonMinckwitz 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):2532-2539.
19. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, et al. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women <=35 years. *Cancer* 2009;115:1174-1184.
20. 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: 204-211.
21. 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: 720-727.
22. 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;83:1143-1149.
23. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67:869-872.
24. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003; 98: 1055-1060.
25. 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;38:834-842
26. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, Whitman GJ, Theriault R. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology* 2006; 239: 52-60.
27. Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S, et al. Radiation dose to organs and tissues from mammography: Monte Carlo and phantom study. *Radiology* 246: 2007; 434-443.
28. Behrman RH, Homer MJ, Yang WT, et al. Mammography and fetal dose. *Radiology* 243: 2007; 605-606,
29. 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.
30. Doyle S, Messiou C, Rutherford JM, Dineen RA. Cancer presenting during pregnancy: radiological perspectives. *Clinical Radiology* 2009; 64: 857-871.
31. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27: 623-632.
32. Psyrris A, Burtress B. Pregnancy-associated breast cancer. *Cancer J* 2005; 11: 83-95.
33. Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005;31:439-447.
34. Ducan P, Pope W, Cohen M, et al. Foetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. *Anesthesiology* 1986; 64: 790-794.
35. Gentilini O, Masullo M, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 232-236.
36. Kuerer H, Gwyn K, et al. Conservative surgery and chemotherapy for breast cancer during pregnancy. *Surgery* 2002; 131: 108-110.
37. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 855-861.
38. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, et al. Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 837-843.
39. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol* 2007; 29:5-10.
40. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol* 2005; 16: 1855-1860.
41. Mondini MM, Cuenca RE, Ollila DW, Stewart JHT, Levine EA. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 218-221.
42. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1348-1351.
43. 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.
44. 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: 492-495.
45. Pruthi S, Haakenson C, Brost BC, et al. Pharmacokinetics of methylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer—implications for use in pregnancy. *Am J Surg* 75-70:(1)201;2011.
46. Han SN, Amant F, Cardonick EH, Loibl S et al. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Apr;168(2):551-557
47. International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical irradiation. *Ann ICRP* 2000; 30: 1-43.
48. International Commission on Radiological Protection. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and foetus). *Ann ICRP* 2003; 33 (1-2): 5-206.
49. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6: 328-333.

50. 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 : 1143-1150.
51. Doll Rc, Ringenberg QS, Yarbo JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16: 337-345.
52. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992 152: 573-576.
53. Ebert U, Loffler H, Kirch W. et al Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74: 207-220.
54. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003; 138: 91-98.
55. 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-S12.
56. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283-291.
57. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K et al Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol.* 2018 Mar;19(3):337-346.
58. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010; 28: 683-689.
59. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010; 16: 76-82.
60. Loibl S, Amant F, Kaufmann M, et al. 313 patients with breast cancer during pregnancy-a prospective and retrospective registry (GBG-20/BIG02-03). *Cancer Res* 2010; 70(24 Suppl): Abstract S6-2
61. 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: 1219-1226.
62. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17: 855-861.
63. Peccatori FA, Azim HA Jr, Scarfone G, et al. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115: 591-594.
64. Ring AE, Smith IE, Jones A, et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4192-4197.
65. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol* 2010; 21: 425-426.
66. Van Calsteren K, Berteloot P, Hanssens M, et al. In utero exposure to chemotherapy: effect on cardiac and neurologic outcome. *J Clin Oncol* 2006; 24: e16-17.
67. Garcia-Manero M, Royo MP, Espinos J, et al. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 215-218.
68. Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. et al. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: a French national survey. *Cancer* 1999; 86: 2266-2272.
69. Ebert U, Loffler H, Kirch W et al. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74: 207-220.
70. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; 2: 173-177.
71. 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;107:1219-1226.
72. Aviles A, Neri N, Nambo MJ, et al Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol* 2006;17:286-288.
73. 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;13:256-264.
74. 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;36:101-109.
75. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol* 2010;21:425-426.
76. 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
77. Lambertini M, Martel S, Campbell C, 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 Jan 15;125(2):307-316.
78. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Bartsch R. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(2):357-349.
79. 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;86:328-344.

80. Azim HA Jr, Peccatori FA, Liptrott SJ, et al. Breast cancer and pregnancy: how safe is trastuzumab? *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:367-370.
81. 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.
82. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med* 2013;368(9):823-814.
83. Tincello DG, Hohnstone MJ. Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT₃ antagonist ondansetron (Zofran). *Postgrad Med J* 1996;72:688-689.
84. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, et al. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1565-1568.
85. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010;16:76-82.
86. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and neonatal outcome. *J Clin Oncol* 2010;28:683-689.
87. Azim HA Jr, Del Mastro L, Scarfone G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: regimen selection, pregnancy, monitoring and more *Breast* 2011;201-206.

12. 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;378:789-792.
3. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, et al.. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA Oncol* 2017;3:1190
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; 23:2402-2416
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines 2018. Available at: www.nccn.org
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 at www.nice.org.uk/guidance/CG164
7. Protocollo assistenziale nelle donne a rischio ereditario di tumore della mammella e/o ovaio. Contributo n°91/2016 Regione Emilia Romagna, II Edizione Anno 2016
8. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, Hogervorst FB, Hoogerbrugge N, Spurdle AB, Tavtigian SV. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat.* 2008;29(11):1282-91
9. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 10;28(2):222-231
10. 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
11. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Apr 5
12. Rebbeck TR1, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, Evans GR, Narod SA, Isaacs C, Matloff E, Daly MB, Olopade OL, Weber BL. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2004 Mar 15;22(6):1055-62
13. 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; 304:967-975.
14. 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; 24:4642-4660.
15. Metcalfe KA, Goel V, Lickley L, Semple J, Narod SA. Prophylactic bilateral mastectomy: patterns of practice. *Cancer.* 2002 Jul 15;95(2):236-42.
16. 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;203:704-714.
17. 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.
18. 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;153:123-129.
19. 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

20. Boughey JC, Khakpour N, Meric-Bernstam F, et al. Selective use of sentinel lymph node surgery during prophylactic mastectomy. *Cancer* 2006; 107:1440-1447.
21. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616-1622.
22. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *NEJM* 2002, 346:1609-1615
23. 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;101:80-87.
24. 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.
25. 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
26. 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; 26:1331-1337.
27. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutations carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1475-1479.
28. 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;23:7491-7496.
29. 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;7:223-229
30. Nelson HD, Pappas M, Zakher B, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med.* 2014 Feb 18;160(4):255-66
31. 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.
32. 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):1434-1440
33. 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; 3:549-554.
34. 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
35. 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
36. 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 May 4. pii: S0090-8258(18)30842
37. 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.
38. Sim LS, Hendriks JH, Fook-Chong SM. Breast ultrasound in women with familial risk of breast cancer. *Ann Acad Med Singapore.* 2004 Sep;33(5):600-6.
39. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351: 427-437.
40. Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2005; 103: 1898-1905.
41. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292: 1317-1325.
42. Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, et al. Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology* 2007;244 :381-388.
43. Weinstein SP, Localio AR, Conant EF, et al. Multimodality screening of high-risk women: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6124-6128.
44. 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 1 study): final results. *Invest Radiol* 2011;46:94-105.
45. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, MARIBS study group. 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 May 21-27;365(9473):1769-1778.

46. 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
47. Rijnshurger 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 Dec 20;28(36):5265-73
48. Cho N, Han W, Han B-K, et al. Breast Cancer Screening With Mammography Plus Ultrasonography or Magnetic Resonance Imaging in Women 50 Years or Younger at Diagnosis and Treated With Breast Conservation Therapy. *JAMA Oncol.* 2017; 3(11):1495-1502
49. W. A. Berg, Z. Zhang, D. Lehrer 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.
50. 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.
51. 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
52. 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, pp.1001-1009
53. Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, et al. American Society of Clinical. Oncology *J Clin Oncol* 2009;27: 3235-3258.
54. 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;286:2251-2256.
55. Kote-Jarai Z, Powles TJ, Mitchell G, et al. BRCA1/BRCA2 mutation status and analysis of cancer family history in participants of the Royal Marsden Hospital tamoxifen chemoprevention trial. *Cancer Lett* 2007;247:259-265.
56. 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 Jul;22(4):327-34
57. 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..
58. 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
59. 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.
60. Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y, Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Aug;98(3):285-294.
61. 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
62. 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 24;302:643-646.
63. 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; 10:521-528
64. Pasanisi P, Bruno E, Manoukian S, et al. A randomized controlled trial of diet and physical activity in BRCA mutation carriers. *Fam Cancer.* 2014 Jun;13(2):181-187
65. 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 Aug;46(12):2275-2284
66. 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 Feb;18(1):e15-e24
67. 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 Apr 19;98(8):535-544.
68. 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):9144-9154.
69. 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 Dec;19(10):1111-1119
70. A Valachis, AD Nearchou, P Lind. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* (2014) 144:443-455
71. Drooger JC, Hooning MJ, Seynaeve CM, et al. Diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk of a first and second primary breast cancer, with special attention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a critical review of the literature. *Cancer treatment review* 2015; 2:187-96

72. MP Nilsson, L Hartman, U Kristoffersson, OT Johannsson et al. High risk of in-breast tumor recurrence after BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* (2014) 147:571–578
73. 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 Jul 20;24(21):3361-3366
74. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, et al. GENEPSO; EMBRACE; HEBON. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ*. 2012 Sep 6;345:e5660
75. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2009;27 :5887-5892.
76. 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; 121:389-398.
77. 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: 2404-2410.
78. 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 Jan;25(1):57-63.
79. Trainer AH, Lewis CR, Tucker K, et al. The role of BRCA mutation testing in determining breast cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:708-717.
80. 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;23:4275-4286.
81. 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; 26:1093-1097.
82. 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;17:2702-2709.
83. 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;102:401-409.
84. Metcalfe K1, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, Olopade OI, Eisen A, Weber B, McLennan J, Sun P, Foulkes WD, Narod SA. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 15;22(12):2328-35
85. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ*. 2014 Feb 11;348:g226.
86. 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 Oct;36(16):2083-9
87. 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;26:4282-4288.
88. Cortesi L, Turchetti D, Bertoni C, Bellei R, Mangone L, Vinceti M, Federico M, Silingardi V, Ferrari S. Comparison between genotype and phenotype identifies a high-risk population carrying BRCA1 mutations. *Genes Chromosomes Cancer*. 2000 Feb;27(2):130-5
89. Turner NC, Reis-Filho JS. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. *Oncogene* 2006;25:5846.
90. 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;20:2310-2318.
91. 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
92. 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;357:115-123.
93. El-Tamer M, Russo D, Troxel A, et al. Survival and recurrence after breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2004;11:157-164.
94. 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;101:555-559.
95. Brekelmans CT, Seynaeve C, Menke-Pluymers M, et al. Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17:391-400.
96. 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-R17.
97. Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:13-24.

98. van den Broek AJ, Schmidt MK, van 't Veer LJ, Tollenaar RA, van Leeuwen FE. Worse breast cancer prognosis of BRCA1/BRCA2 mutation carriers: what's the evidence? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Mar 27;10(3):e0120189
99. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4975.
100. Cortesi L, Masini C, Cirilli C, Medici V, Marchi I, Cavazzini G, Pasini G, Turchetti D, Federico M. Favourable ten-year overall survival in a Caucasian population with high probability of hereditary breast cancer. *BMC Cancer*. 2010 Mar 10;10:90.
101. 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;19:169-180.
102. 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;27:3764–3771.
103. 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;28:375–379.
104. 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
105. 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
106. 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;23:649-657
107. Robson M, Im SA, Senkus E et al., Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377:523-533
108. Litton JK, Rugo H, Ettl J et al., Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J med*, 2018, 379, pp.753-763



Allegato 1: Tabelle GRADE evidence profile e EtD



QUESITO GRADE N.1

Author(s): MC IC GLP

Date:

Question: Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen compared to tamoxifen in pre-menopausal hormone-receptor-positive low risk breast cancer patients

Setting:

Bibliography: 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

N ^o of studies	Study design	Risk of bias	Certainty assessment				Other considerations	N ^o of patients		Effect		Certainty	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision			Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	tamoxifen	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
OS - Francis 2018 (follow up: median 7.4 years)													
1	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	serious ^{b,c}	none	10/473 (2.1%)	5/476 (1.1%)	HR 1.96 (0.67 to 5.73)	1 more per 100 (from 0 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
OS - Tevaarwerk 2014 (follow up: median 9.9 years)													
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^d	none	11/170 (6.5%)	13/167 (7.8%)	HR 1.19 (0.52 to 2.70)	1 more per 100 (from 4 fewer to 12 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
DFS - Francis 2018 (follow up: median 7.4 years; assessed with: recurrence of invasive breast cancer, invasive contralateral breast cancer, second (nonbreast) invasive cancer, or death)													
1	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	serious ^d	none	47/473 (9.9%)	60/476 (12.6%)	HR 0.76 (0.52 to 1.12)	3 fewer per 100 (from 1 more to 6 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
DFS - Tevaarwerk 2014 (follow up: median 9.9 years; assessed with: recurrence of breast cancer, new primary breast cancer or death)													
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^d	none	21/170 (12.4%)	24/167 (14.4%)	HR 1.16 (0.64 to 2.08)	2 more per 100 (from 5 fewer to 13 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Explanations

a. random-stratified subgroup

b. We decided to not downgrade quality of evidence for imprecision due to the low event rate in both arms.

c. Clinical data still immature (see Discussion, p 135)

d. 95% confidence interval includes no effect and the lower and upper confidence limit crosses the minimal important difference (MID)

Author(s): MC IC GLP

Date: Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen compared to tamoxifen in pre-menopausal hormone-receptor-positive low risk breast cancer patients

Setting:

Bibliography: Francis PA, NEJM 2015; 372:436-46 Francis PA, NEJM 2018; 379:122-137 Tevaarwerk AJ, J Clin Oncol 2014; 32:3948-3958 Ribi K, J Clin Oncol. 2016 May 10;34(14):1601-10

Certainty assessment							N _o of patients		Effect		Certainty	Importance
N _o of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	tamoxifen	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Flushing (pts self reported) - Ribi 2016 (follow up: median 67 months; assessed with: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^c	none	861	861	-	MD 4 lower (9 lower to 0)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Flushing (grade 3/4) - Francis 2015 (follow up: median 67 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	133/1005 (13.2%)	76/1006 (7.6%)	RR 1.75 (1.34 to 2.29)	6 more per 100 (from 3 more to 10 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Flushing (grade 3/4) - Tevaarwerk 2014 (follow up: median 9.9 years)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	28/174 (16.1%)	8/171 (4.7%)	RR 3.43 (1.60 to 7.29)	11 more per 100 (from 3 more to 29 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Mood disorders (pts self reported) - Ribi 2016 (follow up: median 67 months; assessed with: AIBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious	none	861	861	-	MD 2 higher (1 lower to 5 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Mood disorders (grade 3/4) - Francis 2015 (follow up: median 67 months; assessed with: Depression)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	44/1005 (4.4%)	38/1006 (3.8%)	RR 1.16 (0.76 to 1.77)	1 more per 100 (from 1 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Mood disorders (grade 3/4) - Tevaarwerk 2014 (follow up: median 9.9 years; assessed with: includes anxiety and depression)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious ^a	none	4/174 (2.3%)	4/171 (2.3%)	RR 0.98 (0.25 to 3.87)	0 fewer per 100 (from 2 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Osteoporosis (any grade) - Francis 2015 (follow up: median 67 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	201/1005 (20.0%)	124/1006 (12.3%)	RR 1.63 (1.33 to 2.00)	8 more per 100 (from 4 more to 12 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Osteoporosis (any grade) - Tevaarwerk 2014 - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence Interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Explanations

- a. We decided to not downgrade quality of evidence for imprecision due to the low event rate in both arms.
- b. data provided for the whole population (low and high risk)
- c. 95% CI crosses the MID (+- 8 points)

Author(s): MC IC GLP

Date:

Question: Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen compared to tamoxifen in pre-menopausal hormone-receptor-positive low risk breast cancer patients

Setting:

Bibliography: Francis PA, NEJM 2015; 372:436-46 Francis PA, NEJM 2018; 379:122-137 Tevaarwerk AJ, J Clin Oncol 2014; 32:3948-3958 Ribi K, J Clin Oncol. 2016 May 10;34(14):1601-10

N _o of studies	Study design	Risk of bias	Certainty assessment				Other considerations	N _o of patients		Effect		Certainty	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision			Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	tamoxifen	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Fractures (any grade) - Francis 2015 (follow up: median 67 months)													
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	54/1005 (5.4%)	49/1006 (4.9%)	RR 1.10 (1.74 to 2.11)	0 fewer per 100 (from 4 more to 5 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL	
Fractures (any grade) - Tevaarwerk 2014 - not reported													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL	
Vaginal dryness (pts self reported) - Ribi 2016 (follow up: median 67 months; assessed with: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scale from: 0 to 100)													
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^c	none	861	861	-	MD 6 lower (10 lower to 2 lower)	⊕⊕⊕○ LOW	IMPORTANT	
Vaginal dryness (grade 3/4) - Francis 2015 (follow up: median 67 months)													
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	0/1005 (0.0%)	0/1006 (0.0%)	not estimable		⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT	
Vaginal dryness (grade 3/4) - Tevaarwerk 2014 (follow up: median 9.9 years)													
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1/174 (0.6%)	0/171 (0.0%)	RR 1.97 (0.07 to 58.26)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT	
Changes in libido (pts sel reported) - Ribi 2016 (follow up: median 67 months; assessed with: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scale from: 0 to 100)													
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious	none	861	861	-	MD 3 lower (7 lower to 1 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT	
Changes in libido (grade 3/4) - Francis 2015 (follow up: median 67 months)													
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	0/1005 (0.0%)	0/1006 (0.0%)	not estimable		⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT	
Changes in libido (grade 3/4) - Tevaarwerk 2014 (follow up: median 9.9 years)													
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious ^a	none	1/174 (0.6%)	0/171 (0.0%)	RR 1.97 (0.07 to 58.21)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT	

CI: Confidence Interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Explanations

a. We decided to not downgrade quality of evidence for imprecision due to the low event rate in both arms.

b. data provided for the whole population (low and high risk)

c. 95% CI crosses the MID (+- 8 points)

QUESITO GRADE N.2

Author(s): MC IM

Date:

Question: Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen compared to tamoxifen in pre-menopausal hormone-receptor-positive high risk breast cancer patients

Setting:

Bibliography: Francis PA, NEJM 2015; 372:436-46

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	tamoxifen	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
OS - Francis 2015 (follow up: median 67 months)												
1	randomised trials	not serious ¹	not serious	not serious	not serious	none	39/542 (7.2%)	57/542 (10.5%)	HR 0.64 (0.42 to 0.96)	4 fewer per 100 (from 0 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
DFS - Francis 2015 (follow up: median 67 months; assessed with: recurrence of invasive breast cancer, invasive contralateral breast cancer, second (nonbreast) invasive cancer, or death)												
1	randomised trials	not serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none	107/542 (19.7%)	122/542 (22.5%)	HR 0.82 (0.64 to 1.07)	4 fewer per 100 (from 1 more to 7 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Flushes - Ribi 2016 (follow up: median 67 months; assessed with: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ³	serious ⁴	none	861	861	-	MD 4 lower (9 lower to 0)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Flushing (grade 3/4) - Francis 2015 (follow up: median 67 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	113/1005 (11.2%)	76/1006 (7.6%)	RR 1.75 (1.34 to 2.29)	6 more per 100 (from 3 more to 10 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Mood (pts self reported) - Ribi 2016 (follow up: median 67 months; assessed with: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ³	not serious	none	861	861	-	MD 2 higher (1 lower to 5 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Mood disorders (grade 3/4) - Francis 2015 (follow up: median 67 months)												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	tamoxifen	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	44/1005 (4.4%)	38/1006 (3.8%)	RR 1.16 (0.76 to 1.77)	1 more per 100 (from 1 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Osteoporosis (any grade) - Francis 2015 (follow up: median 67 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	201/1005 (20.0%)	124/1006 (12.3%)	RR 1.63 (1.33 to 2.00)	8 more per 100 (from 4 more to 12 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Fractures (any grade) - Francis 2015 (follow up: median 67 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁵	none	54/1005 (5.4%)	49/1006 (4.9%)	RR 1.10 (0.76 to 1.61)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Vaginal dryness (pts self reported) - Ribí 2016 (follow up: median 67 months; assessed with: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ³	serious ⁴	none	861	861	-	MD 6 lower (10 lower to 2 lower)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Vaginal dryness (grade 3/4) - Francis 2015 (follow up: median 67 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	0/1005 (0.0%)	0/1006 (0.0%)	not estimable		⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Changes in libido - Francis 2015 (follow up: median 67 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	0/1005 (0.0%)	0/1006 (0.0%)	not estimable		⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Changes in libido (pts self reported) - Ribí 2016 (follow up: median 67 months; assessed with: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ³	not serious	none	861	861	-	MD 3 lower (7 lower to 1 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

1. random-stratified subgroup
2. 95% confidence interval includes no effect and the lower confidence limit crosses the minimal important difference (MID)
3. Data provided for the whole population (high and low risk)
4. 95% CI crosses the MID (+/- 8 points)
5. 95% confidence interval includes no effect and the upper confidence limit crosses the minimal important difference (MID)

QUESITO GRADE N.3

Author(s): MC IM

Date:

Question: Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors compared to OFS + tamoxifen administered for 5 years in pre-menopausal hormone-receptor-positive breast cancer patients

Setting: inpatient

Bibliography: Bernhard J. Lancet oncol 2015;16:848-58 Pagani O, NEJM 2014; 371:107-18 Regan MM, The Breast 2013, 22:1094-1100

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors	OFS + tamoxifen administered for 5 years	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
OS - Pagani 2014 (follow up: median 68 months)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{1,2}	serious ³	none	102/2346 (4.3%)	92/2344 (3.9%)	HR 1.14 (0.86 to 1.51)	1 more per 100 (from 1 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
DFS - Pagani 2014 (follow up: median 68 months; assessed with: recurrence of invasive breast cancer, second invasive (non-breast) cancer or death)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{1,2}	not serious	none	216/2346 (9.2%)	298/2344 (12.7%)	HR 0.72 (0.60 to 0.85)	34 fewer per 1.000 (from 18 fewer to 49 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Distant recurrence - Pagani 2014 (follow up: median 68 months; assessed with: not reported)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{1,2}	not serious	none	142/2346 (6.1%)	183/2344 (7.8%)	HR 0.78 (0.62 to 0.97)	2 fewer per 100 (from 0 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Thromboembolism (any grade) - Pagani 2014 (follow up: median 68 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{1,2}	not serious	none	24/2318 (1.0%)	50/2325 (2.2%)	RR 0.48 (0.30 to 0.78)	1 fewer per 100 (from 0 fewer to 2 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Osteoporosis (any grade) - Pagani 2014 (follow up: median 68 months)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{1,2}	not serious	none	894/2318 (38.6%)	586/2325 (25.2%)	RR 1.53 (1.40 to 1.67)	13 more per 100 (from 10 more to 17 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Fracture (any grade) - Pagani 2014 (follow up: median 68 months)												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors	OFS + tamoxifen administered for 5 years	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{1,2}	not serious	none	158/2318 (6.8%)	120/2325 (5.2%)	RR 1.32 (1.05 to 1.66)	2 more per 100 (from 0 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Vaginal dryness (any grade) - Pagani 2014 (follow up: median 68 months)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{1,2}	not serious	none	1214/2318 (52.4%)	1101/2325 (47.4%)	RR 1.11 (1.04 to 1.17)	5 more per 100 (from 2 more to 8 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Vaginal dryness (any grade) - Bernhard 2015 - (follow up: median 5.7 years; assessed with: IBCSG's QoL core form 60 months (Higher scores mean better status); Scale from: 0 to 100)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{1,2}	not serious	none	2045	2051	-	MD 7 lower (10 lower to 5 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Musculoskeletal symptoms (any grade) - Pagani 2014 (follow up: median 68 months)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{1,2}	not serious	none	2057/2318 (88.7%)	1766/2325 (76.0%)	RR 1.17 (1.14 to 1.20)	13 more per 100 (from 11 more to 15 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Musculoskeletal (Bone or joint pain) - Bernhard 2015 (follow up: median 5.7 years; assessed with: IBCSG's QoL core form 60 months (Higher scores mean better status); Scale from: 0 to 100)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{1,2}	not serious	none	2045	2051	-	MD 5 lower (7 lower to 3 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Hypertension (any grade) - Pagani 2014 (follow up: median 68 months)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{1,2}	not serious	none	527/2318 (22.7%)	509/2325 (21.9%)	RR 1.04 (0.93 to 1.16)	9 more per 1.000 (from 15 fewer to 35 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Myocardial ischemia (any grade) - Pagani 2014 (follow up: median 68 months)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{1,2}	not serious ⁴	none	16/2318 (0.7%)	7/2325 (0.3%)	RR 2.29 (0.94 to 5.56)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Stroke (hemorrhage) (any grade) - Pagani 2014 (follow up: median 68 months)												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors	OFS + tamoxifen administered for 5 years	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{1,2}	not serious ⁴	none	15/2318 (0.6%)	21/2325 (0.9%)	RR 0.72 (0.37 to 1.36)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Stroke (ischemia) (any grade) - Pagani 2014 (follow up: median 68 months)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{1,2}	not serious ⁴	none	5/2318 (0.2%)	11/2325 (0.5%)	RR 0.45 (0.16 to 1.31)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Hot flushes (grade 3-4) Pagani 2014 (follow up: median 68 months)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{1,2}	not serious	none	232/2318 (10.0%)	279/2325 (12.0%)	RR 0.83 (0.71 to 0.98)	20 fewer per 1.000 (from 2 fewer to 35 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Hot flushes pts self reported -Bernhard 2015 (follow up: median 5.7 years; assessed with: IBCSG's QoL core form 6 months (Higher scores mean better status) ; Scale from: 0 to 100)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{1,2}	not serious	none	2045	2051	-	MD 8 higher (6 higher to 10 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Mood - Bernhard 2015 - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Libido (any grade) - Pagani 2014 (follow up: median 68 months)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious ^{1,2}	not serious	none	1042/2318 (45.0%)	950/2325 (40.9%)	RR 1.10 (1.03 to 1.18)	41 more per 1.000 (from 12 more to 74 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

- In the SOFT trial the ovarian function suppression via LHRH chosen in 91% patients
- The majority of patients received chemotherapy before randomization
- 95% confidence interval includes no effect and the upper confidence limit crosses the minimal important difference (MID)

We decid

QUESITO GRADE N.4

Author(s): MC IC

Date: 2015-03-25

Question: Should dose-dense antraciclins/taxanes based chemotherapy vs conventional chemotherapy be used in N-positive breast cancer patients?

Settings:

Bibliography: 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

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dose-dense antraciclins/taxanes based chemotherapy	Conventional chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute		
OS - Citron 2003 (follow-up median 36 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	75/988 (7.6%)	107/985 (10.9%)	HR 0.81 (0.66 to 1)	2 fewer per 100 (from 4 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
OS - Burnell 2010 - not reported												
												CRITICAL
OS - Moebus 2010 (follow-up median 62 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	114/641 (17.8%)	139/611 (22.7%)	HR 0.76 (0.59 to 0.97)	5 fewer per 100 (from 1 fewer to 9 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
OS - Swain 2013 (follow-up median 64 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	167/1618 (10.3%)	185/1617 (11.4%)	HR 0.86 (0.7 to 1.07)	2 fewer per 100 (from 3 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
OS - Del Mastro 2015 (follow-up median 7 years)												

1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	103/1002 (10.3%)	149/1001 (14.9%)	HR 0.65 (0.51 to 0.84)	5 fewer per 100 (from 2 fewer to 7 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
DFS - Citron 2003 (follow-up median 36 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	136/988 (13.8%)	179/985 (18.2%)	HR 0.50 (0.3 to 0.83)	9 fewer per 100 (from 3 fewer to 12 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
DFS - Burnell 2010 (follow-up median 30.4 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ³	no serious imprecision	none	74/701 (10.6%)	105/702 (15%)	HR 0.59 (0.44 to 0.8)	6 fewer per 100 (from 3 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
DFS - Moebus 2010 (follow-up median 62 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	182/641 (28.4%)	226/611 (37%)	HR 0.72 (0.59 to 0.87)	9 fewer per 100 (from 4 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
DFS - Swain 2013 (follow-up median 62 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	320/1613 (19.8%)	327/1610 (20.3%)	HR 0.93 (0.8 to 1.09)	1 fewer per 100 (from 4 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
DFS - Del Matro 2015 (follow-up median 7 years)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	224/1002 (22.4%)	270/1001 (27%)	HR 0.77 (0.65 to 0.92)	5 fewer per 100 (from 2 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Anemia (grade 3/4) - Citron 2003 (follow-up median 36 months; assessed with: Hemoglobin)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	2/983 (0.2%)	1/979 (0.1%)	RR 0.99 (0.14 to 7.06)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

Anemia (grade 3/4) - Burnell 2010 (follow-up median 30.4 months; assessed with: Hemoglobin)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ³	no serious imprecision	none	199/687 (29%)	7/674 (1%)	RR 27.89 (58.82 to 13.22)	28 more per 100 (from 13 more to 60 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Anemia (grade 3/4) - Moebus 2010 (follow-up median 62 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	53/623 (8.5%)	6/587 (1%)	RR 8.32 (3.61 to 19.22)	7 more per 100 (from 3 more to 19 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Anemia (grade 3/4) - Swain 2013 (follow-up median 64 months; assessed with: not reported)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	25/1612 (1.6%)	3/1607 (0.19%)	RR 2.31 (2.51 to 27.46)	0 more per 100 (from 0 more to 5 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Anemia (grade 3/4) - Del Mastro 2015 (follow-up median 7 years; assessed with: not reported)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	14/988 (1.4%)	2/984 (0.2%)	RR 6.97 (1.59 to 30.6)	1 more per 100 (from 0 more to 6 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Neutropenia (grade 3/4) - Citron 2003 - not reported												
												IMPORTANT
Neutropenia (grade 3/4) - Burnell 2010 - not reported												
												IMPORTANT
Neutropenia (grade 3/4) - Moebus 2010 (follow-up median 62 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	288/580 (49.7%)	309/541 (57.1%)	RR 0.87 (0.78 to 0.97)	7 fewer per 100 (from 2 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Neutropenia (grade 3/4) - Swain 2013 - not reported												
												IMPORTANT

Neutropenia (grade 3/4) - Del Mastro 2015 (follow-up median 7 years)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	147/988 (14.9%)	433/984 (44%)	RR 0.34 (0.29 to 0.4)	29 fewer per 100 (from 26 fewer to 31 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Febrile neutropenia (grade 3/4) - Citron 2003 - not reported												
												IMPORTANT
Febrile neutropenia (grade 3/4) - Burnell 2010 (follow-up median 30.4 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ³	no serious imprecision	none	111/701 (15.8%)	32/702 (4.6%)	RR 3.47 (2.37 to 5.07)	11 more per 100 (from 6 more to 19 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Febrile neutropenia (grade 3/4) - Moebus 2010 (follow-up median 62 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	44/623 (7.1%)	12/587 (2%)	RR 3.45 (1.84 to 6.48)	5 more per 100 (from 2 more to 11 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Febrile neutropenia (grade 3/4) - Swain 2013 (follow-up median 64 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	51/1612 (3.2%)	144/1607 (9%)	RR 0.35 (0.26 to 0.48)	6 fewer per 100 (from 5 fewer to 7 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Febrile neutropenia (grade 3/4) - Del Mastro 2015 - not reported												
												IMPORTANT
Thrombocytopenia (grade 3/4) - Citron 2003 - not reported												
												IMPORTANT
Thrombocytopenia (grade 3/4) - Burnell 2010 - not reported												
												IMPORTANT
Thrombocytopenia (grade 3/4) - Moebus 2010 (follow-up median 62 months)												

1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	58/623 (9.3%)	6/587 (1%)	RR 9.11 (3.96 to 20.95)	8 more per 100 (from 3 more to 20 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Thrombocytopenia (grade 3/4) - Swain 2013 - not reported												
												IMPORTANT
Thrombocytopenia (grade 3/4) - Del Mastro 2015 (follow-up median 7 years)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	6/988 (0.61%)	4/984 (0.41%)	RR 1.49 (0.42 to 5.28)	0 more per 100 (from 0 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Mucositis (grade 3/4) - Citron 2003 (follow-up median 36 months; assessed with: Stomatitis)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	13/983 (1.3%)	19/979 (1.9%)	RR 0.68 (0.34 to 1.37)	1 fewer per 100 (from 1 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Mucositis grade 3/4 - Burnell 2010 (follow-up median 30.4 months; assessed with: Stomatitis)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ³	no serious imprecision	none	68/701 (9.7%)	5/702 (0.71%)	RR 13.62 (5.52 to 33.57)	9 more per 100 (from 3 more to 23 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Mucositis (grade 3/4) - Moebus 2010 - not reported												
												IMPORTANT
Mucositis (grade 3/4) - Swain 2013 (follow-up median 64 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	18/1612 (1.1%)	15/1607 (0.93%)	RR 1.20 (0.61 to 2.37)	0 more per 100 (from 0 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Mucositis (grade 3/4) - Del Mastro 2015 (follow-up median 7 years; assessed with: Stomatitis)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	9/988 (0.91%)	3/984 (0.3%)	RR 2.99 (0.81 to 11.00)	1 more per 100 (from 0 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

		bias											
Neurological toxicity (grade 3/4) - Citron 2003 - not reported													
													IMPORTANT
Neurological toxicity (grade 3/4) - Burnell 2010 (follow-up median 30.4 months; assessed with: sensory neuropathy)													
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ³	serious ⁵	none	41/701 (5.8%)	37/702 (5.3%)	RR 1.11 (0.72 to 1.71)	1 more per 100 (from 1 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ LOW		IMPORTANT
Neurological toxicity (grade 3/4) - Moebus 2010 - not reported													
													IMPORTANT
Neurological toxicity (grade 3/4) - Swain 2013 (follow-up median 64 months; assessed with: sensory neuropathy)													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	99/1612 (6.1%)	16/1607 (1%)	RR 6.17 (3.65 to 10.41)	5 more per 100 (from 3 more to 9 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH		IMPORTANT
Neurological toxicity (grade 3/4) - Del Mastro 2015 (follow-up median 7 years)													
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁶	none	35/988 (3.5%)	25/984 (2.5%)	RR 1.39 (0.84 to 2.31)	1 more per 100 (from 0 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE		IMPORTANT
Acute leucosis/myelodysplasia (grade 3/4) - Citron 2003 - not reported													
1	-	-	-	-	-	none	527/2318 (22.7%)	509/2325 (21.9%)	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATE		IMPORTANT
Acute leucosis/myelodysplasia (grade 3/4) - Burnell 2010 (follow-up median 30.4 months)													
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ³	no serious imprecision ⁴	none	4/701 (0.57%)	0/702 (0%)	RR 8.01 (0.42 to 151.26)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE		IMPORTANT

Acute leucosis/myelodysplasia (grade 3/4) - Moebus 2010 (follow-up median 62 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	4/623 (0.64%)	0/587 (0%)	RR 7.54 (0.40 to 142.27)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Acute leucosis/myelodysplasia (grade 3/4) - Swain 2013 (follow-up median 64 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	11/1612 (0.68%)	5/1607 (0.31%)	RR 2.19 (0.76 to 6.30)	0 more per 100 (from 0 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Acute leucosis/myelodysplasia (grade 3/4) - Del Mastro 2015 (follow-up median 7 years)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	2/988 (0.2%)	0/984 (0%)	RR 3.98 (0.18 to 88.24)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

¹ 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

² 95% confidence interval includes no effect and the lower confidence limit crosses the minimal important difference (MID)

³ 28% of patients in both arms were node negative

⁴ We decided to not downgrade quality of evidence for imprecision due to the low number of events in both arms

⁵ 95% confidence interval includes no effect and the lower and upper confidence limit crosses the minimal important difference (MID)

⁶ 95% confidence interval includes no effect and the upper confidence limit crosses the minimal important difference (MID)

QUESITO GRADE N.5

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

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	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												
												CRITICAL
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 ^j	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

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	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)		
Serious adverse events												
2 ^p	randomised trials	serious ^a	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%

QUESITO GRADE N.7

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 ofbilateral or contralateral prophylactic mastectomy. BreastJournal 2008;14(1):25–32.

Evans DG, Ingham SL, Baildam A, Ross GL, Lalloo F,Buchan I, et al. Contralateral mastectomy improves survivalin women with BRCA1/2-associated breast cancer. BreastCancer Research and Treatment 2013;140(1):135–42.

Frost MH, Hoskin TL, Hartmann LC, Degnim AC,Johnson JL, Boughey JC. Contralateral prophylacticmastectomy: long-term consistency of satisfaction andadverse effects and the significance of informed decision-making, quality of life, and personality traits. Annals ofSurgical Oncology 2011;18(11):3110–6.

Frost MH, Slezak JM, Tran NV, Williams CI, JohnsonJL, Woods JE, et al. Satisfaction after contralateralprophylactic 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 amongbreast cancer survivors with and without contralateralprophylactic mastectomy. Journal of Clinical Oncology2006;24(9):1350–6.

Heemskerck-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, JagerA, Tilanus-Linthorst MM, Koppert LB, Obdeijn IM, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potentialsurvival benefit after bilateral mastectomy when comparedwith 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, AbernethyAP, Hyslop T, et al. Patient-reported outcomes after choicefor contralateral prophylactic mastectomy. Journal ofClinical Oncology 2016;34(13):1518–27.

Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, SnyderC, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survivalafter breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2mutations: retrospective analysis. BMJ 2014;348:g226.

Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I,Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 andBRCA2 mutation carriers. Journal of Clinical Oncology2004;22(12):2328–35.

Montgomery LL, Tran KN, Heelan MC, Van Zee KJ,Massie MJ, Payne DK, et al. Issues of regret in women withcontralateral prophylactic mastectomies. Annals of SurgicalOncology 1999;6(6):546–52.

Unukovych D, Sandelin K, Liljegren A, Arver B,Wickman M, Johansson H, et al. Contralateral prophylacticmastectomy in breast cancer patients with a family history:a prospective 2-years follow-up study of health relatedquality of life, sexuality and body image. European Journalof Cancer 2012;48(17):3150–6.

Van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, BrohetR, Van Asperen CJ, Rutgers EJ, et al. Risk reduction ofcontralateral breast cancer and survival after contralateralprophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutationcarriers. British Journal of Cancer 2005;93(3):287–92.

Certaintyassessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Otherconsiderations	mastectomia controlaterale profilattica	no MCP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Breast cancer mortality (follow up: range 10 years to 20 years)												
2 ^a	observationalstudies	serious ^b	notserious	notserious	notserious	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)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
							-	84.2%		8 more per 100 (from 4 more to 11 more)		
Disease-free survival												
2 ^c	observationalstudies	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)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
							-	89.0%		6 more per 100 (from 3 more to 8 more)		
Breastcancerincidence												

3 ⁱ	observationalstudies	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)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
----------------	----------------------	-------------------------	------------	------------	----------------------	------	--------------	-----------------	---------------------------	--	------------------	----------

Quality of life

1 ⁱ	observationalstudies	notserious	notserious	notserious ⁱ	serious ^k	none	Unukovych 2012 ha riportato un aumentata sensazione di dolore a sei mesi dalla chirurgia e a due anni (P = 0,007).			⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
----------------	----------------------	------------	------------	-------------------------	----------------------	------	--	--	--	------------------	----------

Long-term coping with cosmetic result.

5 ⁱ	observationalstudies	veryserious ^m	notserious	notserious ⁱ	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.			⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
----------------	----------------------	--------------------------	------------	-------------------------	------------	------	---	--	--	------------------	-----------

PROs (assessed with: satisfaction with the decision)

4 ^o	observationalstudies	veryserious ^o	notserious	notserious ⁱ	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.			⊕○○○ VERY LOW	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. E' stata abbassata di un livello la certezza delle prove dovuto a un altro rischio di selctionbias 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. Heemskerck-Gerritsen 2013, Van sprudel 2005

d. Studi inclusi con disegno diverso (uno retrospettivo) e l'altro prospettico

- e. Van sprundel 2005 riporta il dato di DFS per le pazienti che hanno avuto MCP e salpingo-ovariectomia bilaterale profilattica
- f. Heemskerck-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-risportato, 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.5

QUESTION

Should a platinum-based regimen be add to a taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy vs. taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy only be used for triple-negative breast cancer patients?

POPULATION:	triple-negative breast cancer patients
INTERVENTION:	a platinum-based regimen be add to a taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy
COMPARISON:	taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy only
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; DFS/EFS; Invasive-free survival; Pathological complete response rate (studies with same chemotherapy schedule in both arms); Febrile neutropenia grade 3/4/5; Anemia grade 3/4; Serious adverse events; Thrombocytopenia grade 3/4;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

Assessment

Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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>Approximately 30%–40% of triple negative breast cancer (TNBC) patients achieve a pathological complete response (pCR) after standard anthracycline-taxane based neoadjuvant chemotherapy. The achievement of pCR in TNBC patients has a strong prognostic value, larger than in other breast cancer subtypes. Although studies have suggested a possible benefit for platinum-based neoadjuvant chemotherapy in TNBC patients, the current breast cancer guidelines do not include any specific recommendation about the addition of a platinum agent to standard neoadjuvant chemotherapy in unselected TNBC patients.</p>	
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>Four outcomes of benefit were considered as critical by the Panel: overall survival, DFS/EFS, invasive free survival and pCR rate. Only the RCTs in which the same standard anthracycline and taxane-based chemotherapy backbone was used in both groups were considered for analysis. No study reported the invasive free survival outcome. Three RCTs reported the other survival outcomes and five RCTs reported the pCR rates. No significant differences in DFS/EFS (HR 0.72, 95% CI 0.49–1.06) nor in OS (HR 0.86, 95% CI 0.46–1.63) were observed. The short follow-up and the low number of events did not allow highlighting differences in OS. In the five RCTs reporting pCR with the same chemotherapy backbone with or without platinum agent (only BrighTness study added veliparib to platinum treatment arm), the risk was 550 pCR in every 1000 patients in the platinum-based chemotherapy group and 372 in the control group (RR 1.48, 95% CI 1.20-1.83). The quality of evidence for the pCR outcome was low due to possible detection bias (lack of blinded outcome assessor) and heterogeneity (I-squared=55%). The panel considered the absence of evidence for a difference in the survival. However, the difference in the pCR endpoint observed in favor of the addition of a platinum agent was considered sufficient to judge as “moderate” the substantiality of the desirable anticipated effects. The panel considered in this evaluation the challenging clinical population of TNBC.</p>					
<p>Outcomes</p>	<p>Anticipated absolute effects* (95% CI)</p> <p>Risk with taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy only</p> <p>Risk with a platinum-based regimen be added to a taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy</p>		<p>Relative effect (95% CI)</p>	<p>Nº of participants (studies)</p>	<p>Certainty of the evidence (GRADE)</p>	<p>Comments</p>
<p>Overall survival (OS) follow up: range 39 months to 47.3 months</p>	<p>Study population 5 per 100</p>	<p>4 per 100 (2 to 8)</p>	<p>HR 0.86 (0.46 to 1.63)</p>	<p>809 (3 RCTs)^a</p>	<p>⊕○○○ VERY LOW^{b,c,d}</p>	
<p>DFS/EFS</p>	<p>Study population 15 per 100</p>	<p>11 per 100 (8 to 16)</p>	<p>HR 0.72 (0.49 to 1.06)</p>	<p>809 (3 RCTs)^e</p>	<p>⊕○○○ VERY LOW^{f,g,h,i}</p>	
<p>Invasive-free survival - not reported</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	
<p>Pathological complete response rate (studies with same schedule in both arms) (pCR) assessed with: no residual invasive tumour in both the breast and the axilla: i.e. ypT0/is pNO</p>	<p>Study population 372 per 1.000</p>	<p>550 per 1.000 (446 to 680)</p>	<p>RR 1.48 (1.20 to 1.83)</p>	<p>1234 (5 RCTs)^j</p>	<p>⊕⊕○○ LOW^{k,l}</p>	
<p>Febrile neutropenia</p>	<p>Study population</p>	<p>RR 1.40</p>	<p>1392</p>	<p>⊕⊕⊕○</p>		

	grade 3/4/5	6 per 100	9 per 100 (6 to 13)	(0.97 to 2.01)	(5 RCTs) ^j	MODERATE ^{h,m,n}	
	Anemia	Study population 0 per 100	9 per 100 (3 to 29)	RR 27.05 (8.57 to 85.30)	1171 (4 RCTs) ^o	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{h,m,n}	
	Serious adverse events (SAE)	Study population 7 per 100	16 per 100 (9 to 30)	RR 2.25 (1.21 to 4.19)	536 (2 RCTs) ^p	⊕⊕○○ LOW ^{h,m,q,r}	
	Thrombocytopenia	Study population 2 per 100	20 per 100 (8 to 53)	RR 9.29 (3.49 to 24.71)	1548 (5 RCTs) ^j	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{h,m,n,s}	
<p>CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014 and BrighTness 2018 I-squared=63.9% Downgraded for imprecision due to small number of events Only 2 reported survival analysis. Authors of BrighTness study stated they analysed OS but they did not report data</p> <p>CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014 and UMIN000003355 2017 I-squared=33% UMIN000003355 study stated as secondary outcome DFS but it did not report data Downgraded for imprecision due to small number of events Possible detection bias due to lack of masking in GeparSixto</p> <p>CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014, BrighTness 2018, GEICAM/2006-03 2012 and UMIN000003355 Possible detection bias due to lack of blinded outcome assessor I-squared=55% BrighTness study added veliparib to platinum treatment arm UMIN000003355 and GeparSixto studies reported data not only for TNBC GeparSixto GBG66 2014, BrighTness 2018, GEICAM/2006-03 2012 and UMIN000003355 CALGB 40603 Alliance 2014 and BrighTness 2018 I-squared=26% Possible detection bias due to lack of masking in CALGB 40603 study I-squared=16%</p>							
<p>Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>The Panel identified the following outcomes of harms: febrile neutropenia, anemia (grade 3-4), serious adverse event (SAE), thrombocytopenia (grade 3-4). Only febrile neutropenia and SAE were considered “critical outcomes”. The addition of platinum to a standard anthracycline and taxane-based chemotherapy was associated with an increased risk of grade 3-4 anemia (RR 27.05, 95% CI 8.57 to 85.30), of SAE (RR 2.25, 95% CI 1.21 to 4.19) and of grade 3-4 thrombocytopenia (RR 9.29, 95% CI 3.49 to 24.71). No significant differences were found in the risk of febrile neutropenia (RR 1.40, 95% CI 0.97 to 2.01). The judgement of the panel about the substantiality of the undesirable anticipated effects is small. The panel considered in this discussion the heterogeneity of treatment schedules applied in the different studies, that may have influenced the rate of undesirable effects.</p>					
Outcomes	Anticipated absolute effects* (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	Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
Overall survival (OS) follow up: range 39 months to 47.3 months	Study population 5 per 100	4 per 100 (2 to 8)	HR 0.86 (0.46 to 1.63)	809 (3 RCTs) ^a	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d}	
DFS/EFS	Study population 15 per 100	11 per 100 (8 to 16)	HR 0.72 (0.49 to 1.06)	809 (3 RCTs) ^e	⊕○○○ VERY LOW ^{f,g,h,i}	
Invasive-free survival - not reported	-	-	-	-	-	
Pathological complete response rate (studies with same schedule in both arms) (pCR) assessed with: no residual invasive tumour in both the breast and the axilla: i.e. ypT0/is pN0	Study population 372 per 1.000	550 per 1.000 (446 to 680)	RR 1.48 (1.20 to 1.83)	1234 (5 RCTs) ^j	⊕⊕○○ LOW ^{k,l}	
Febrile neutropenia grade 3/4/5	Study population 6 per 100	9 per 100 (6 to 13)	RR 1.40 (0.97 to 2.01)	1392 (5 RCTs) ^j	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{h,m,n}	

Anemia	Study population 0 per 100	9 per 100 (3 to 29)	RR 27.05 (8.57 to 85.30)	1171 (4 RCTs) ^o	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{h,m,n}	
Serious adverse events (SAE)	Study population 7 per 100	16 per 100 (9 to 30)	RR 2.25 (1.21 to 4.19)	536 (2 RCTs) ^p	⊕⊕○○ LOW ^{h,m,q,r}	
Thrombocytopenia	Study population 2 per 100	20 per 100 (8 to 53)	RR 9.29 (3.49 to 24.71)	1548 (5 RCTs) ^j	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{h,m,n,s}	
<p>CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014 and BrighTness 2018 I-squared=63.9% Downgraded for imprecision due to small number of events Only 2 reported survival analysis. Authors of BrighTness study stated they analysed OS but they did not report data</p> <p>CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014 and UMIN000003355 2017 I-squared=33% UMIN000003355 study stated as secondary outcome DFS but it did not report data Downgraded for imprecision due to small number of events Possible detection bias due to lack of masking in GeparSixto</p> <p>CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014, BrighTness 2018, GEICAM/2006-03 2012 and UMIN000003355 Possible detection bias due to lack of blinded outcome assessor I-squared=55% BrighTness study added veliparib to platinum treatment arm UMIN000003355 and GeparSixto studies reported data not only for TNBC</p> <p>GeparSixto GBG66 2014, BrighTness 2018, GEICAM/2006-03 2012 and UMIN000003355 CALGB 40603 Alliance 2014 and BrighTness 2018 I-squared=26% Possible detection bias due to lack of masking in CALGB 40603 study I-squared=16%</p>						

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Reasons for downgrade evidence: Most outcomes were affected by inconsistency of results, imprecision of effect estimates due to small number of events, detection and publication bias.</p>	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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 	<p>According to the Panel there is important uncertainty about or variability in how much people value the achievement of pCR after neoadjuvant chemotherapy and the worse side effects profile due to addition of carboplatin.</p>	
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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>Although it remains unclear whether the addition of platinum to a standard anthracycline-taxane regimen improves survival, the balance between desirable and undesirable effects probably favors the intervention due to the higher pCR rates and to the acceptable toxicity profile with the addition of carboplatin.</p>	
<p>Resources required How large are the resource requirements (costs)?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>For the Panel the addition of platinum to standard anthracycline-taxane based chemotherapy and the management of additional toxicity may lead to a moderate increase in overall costs. The cost related to the drug is negligible, but the costs related to the clinical patient management (including adverse events) may be moderate. No trial addressed this issue and the judgment was based on Panel opinion.</p>	
<p>Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<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>The certainty of the evidence of resource requirements is low. No trial addressed this issue and the judgment was based on Panel opinion.</p>	
<h3>Cost effectiveness</h3>		
<p>Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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"/> No included studies 	<p>Considering the significant improvement in pCR rates and the toxicity profile, the panel judged the cost-effectiveness of the intervention as probably favorable for the intervention. Uncertainty is due to lack of significant difference in DFS/EFS and OS and to the additional toxicities with the addition of carboplatin.</p>	
<h3>Equity</h3>		
<p>What would be the impact on health equity?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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>The intervention is widely accessible and probably has no impact on health equity. No trial addressed this issue and the judgment was based on Panel opinion.</p>	
<h3>Acceptability</h3>		
<p>Is the intervention acceptable to key stakeholders?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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 	<p>The intervention probably is acceptable to key stakeholders. No trial addressed this issue and the judgment was based on Panel opinion.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varies ○ Don't know 		
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	For the Panel the intervention is feasible to implement.	

Summary of judgements

JUDGEMENT							
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
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	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
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

Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	--	---

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 **POSITIVA DEBOLE** (10/11).

QUESITO GRADE N.6

Should the integration of early palliative care with oncology treatment VS. the “solo practice model” be recommended for patients with advanced/metastatic cancer?

POPULATION:	Patients with advanced/metastatic cancer
INTERVENTION:	<p>Early palliative care integrated with oncology treatment.</p> <p>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 fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato.</p> <p>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 paziente in fase avanzata/metastatica.</p> <p>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.</p> <p>In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditato 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. E' 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.</p>
COMPARISON:	solo practice model
MAIN OUTCOMES:	Quality of life ; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life;
SETTING:	outpatients/inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto

Assessment

Problem

Is the problem a priority?																																																					
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																															
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	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 QUALITA' DELLA VITA, A TUTTI I PAZIENTI.																																																				
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?																																																					
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																															
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">No of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with solo model</th> <th>Risk with Early palliative care integrated with the oncology</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Quality of life</td> <td>The mean quality of life was 0 SD</td> <td>SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher)^a</td> <td>-.^a</td> <td>1190 (6 RCTs)^b</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{c,d,e,f,g}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Symptom intensity^h</td> <td>The mean symptom intensity was 0 SD</td> <td>SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher)^a</td> <td>-.^a</td> <td>562 (4 RCTs)ⁱ</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{c,g,h}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Overall Survival (OS)</td> <td>Study population 35 per 100</td> <td>35 per 100 (28 to 43)</td> <td>HR 1.01 (0.77 to 1.31)</td> <td>271 (2 RCTs)^j</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{d,g,k,l}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Chemotherapy in the last week - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Appropriate location of death - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Quality of life -</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology	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	35 per 100 (28 to 43)	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 -	-	-	-	-	-		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																											
	Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology																																																			
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	35 per 100 (28 to 43)	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 -	-	-	-	-	-																																																

	<p>caregiver - not reported</p> <p>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).</p> <p>Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017</p> <p>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.</p> <p>Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014).</p> <p>Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>I²=67%</p> <p>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.</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014</p> <p>Tattersall 2014 and Temel 2010</p> <p>I²=92%</p> <p>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</p>	
<p>Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know 	<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 COSTITUISCE UN ELEMENTO FONDAMENTALE PER MIGLIORARE LA QUALITA DELLA VITA DEI PAZIENTI E VA PERTANTO PERSEGUITO. INOLTRE OVE GIA' APPLICATO; TALE MODELLO HA RICEVUTO CONSENSI</p>	

	POSITIVI DA PARTE DEI PAZIENTI.	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>The quality of the evidence was considered VERY LOW for these reasons:</p> <p>In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, While in all other studies participants 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.</p> <p>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 in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>I²=67% for the quality of life outcome</p> <p>Higher score indicates better HRQOL. Each study used a different quality of life scale: FACI-PaI, 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.</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>I²=92% for the overall survival outcome</p> <p>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</p>	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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 	<p>MANTENERE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA E' L'OBIETTIVO PRINCIPALE PER IL PAZIENTE IN FASE AVANZATA DI MALATTIA:</p> <p>IL PANEL PERTANTO RITIENE CHE GLI OUTCOMES CRITICI VOTATI DAL GRUPPO SONO PERFETTAMENTE IN LINEA CON L'OBIETTIVO PRINCIPALE DEI PAZIENTI:</p>	

Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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>AL MOMENTO LE EVIDENZE 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.</p> <p>LA MANCATA EVIDENZA DEL VANTAGGIO DEL MODELLO INTEGRATO IN ALCUNI STUDI RANDOMIZZATI CHE HANNO INCLUSO ALTRE PATOLOGIE ONCOLOGICHE, PUO' ESSERE DOVUTA A:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 INTENSITA' DEI SINTOMI 5. DISOMOGENEITA' DELLA POPOLAZIONE STUDIATA CON TIPI DIVERSI DI TUMORI, DISPONIBILITA' 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"). 	
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ● Moderate savings a lungo termine ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>NON DISPONIBILI AL MOMENTO DATI RELATIVI AI COSTI.</p> <p>SI PUO' IPOTIZZARE NEL BREVE TERMINE, SIANO NECESSARI INVESTIMENTI PER IMPLEMENTARE LA DISPONIBILITA' DEI SERVIZI DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' 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.</p> <p>NEL MEDIO E LUNGO TERMINE SI PUO' TUTTAVI 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 HOPSPICE, E DI CONSEGUENZA RIDUCENDO I COSTI SIA DELL'ASSISTENZA, CHE DELLA SPESA FARMACEUTICA.</p> <p>NEGLI OSPEDALI DI PICCOLE DIMENSIONI PROBABILMENTE IL MODELLO "EMBEDDED" PUO' RISULTARE APPLICABILE CON PIU' DIFFICOLTA' SIA PER L'ALLOCAZIONE DELLE RISORSE CHE DEGLI SPAZI DEDICATI AL TEAM INTERDISCIPLINARE DI CURE PALLIATIVE</p>	
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	<p>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, E' NOTO CHE I COSTI DELLE CURE PALLIATIVE SONO INFERIORI RISPETTO ALL'OSPEDALIZZAZIONE DEL PAZIENTE E CHE IL MODELLO INTEGRATO GARANTISCE UNA CONTINUITA' 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.</p>	
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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 ○ No included studies 	<p>LA VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA DEL MODELLO PROPOSTO RICHIEDE STUDI AD HOC (in corso). I VANTAGGI A LUNGO TERMINE PER I PAZIENTI E L'ORGANIZZAZIONE SUPERANO I COSTI DIRETTI INIZIALI RICHIESTI PER ATTIVARE IL MODELLO DI INTEGRAZIONE.</p>	
Equity What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ● Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>NON SONO DISPONIBILI EVIDENZE SCIENTIFICHE AL RIGUARDO. L'ATTIVAZIONE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE DI AMBULATORI DEDICATI (IN CUI SI REALIZZI L'INTEGRAZIONE TRA LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E TERAPIE ONCOLOGICHE), RENDERA' OMOGENEO ED ACCESSIBILE A TUTTI UN SERVIZIO ATTUALMENTE DISPONIBILE SOLO IN ALCUNI CENTRI. ESISTE OGGI INFATTI UNA DISPARITA' NELLE VARIE REGIONI ITALIANE. BENCHE' L'ITALIA DETENGA IL MAGGIOR NUMERO DI CENTRI ACCREDITATI ESMO (42), LA MAGGIOR PARTE DI QUESTI E' CONCENTRATA AL CENTRO-NORD. L'EQUITA' DELL'OFFERTA DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE SARA' RAGGIUNTA QUANDO SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE SARA' ATTUATO IL MODELLO INTEGRATO.</p>	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL

<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 	<p>NON SONO DISPONIBILI DATI DI LETTERATURA. DALLE SINGOLE ESPERIENZE SI EVINCE UNA BUONA ACCETTAZIONE DA PARTE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI DI QUESTO TIPO DI SERVIZIO.</p> <p>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>E' 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>	<p>CONSIDERATIONS</p>
<p>Feasibility Is the intervention feasible to implement?</p>		
<p>JUDGEMENT</p>	<p>RESEARCH EVIDENCE</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p>
<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 	<p>L'ATTUAZIONE DI UN AMBULATORIO INTEGRATO E' INDISPENSABILE PER CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA E LE SCELTE DECISIONALI INTEGRATO TRA ONCOLOGO E TEAM DI CURE PALLIATIVE . NELLA PRATICA CLINICA L'INVIO ALLE CURE PALLIATIVE È SPESSO ANCORA LIMITATO ALLA FASE TERMINALE DELLA MALATTIA. E' 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>E' 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>	

Summary of judgements

	JUDGEMENT						
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
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	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
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

Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	--	--

OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE :RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE.

OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE : RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE.

Conclusions

Recommendation

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 POSITIVA FORTE).**

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 POSITIVA DEBOLE**)

Justification

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 (NSCLC) 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 CONFIRMI IL VANTAGGIO PER TUTTI I TIPI DI TUMORE.

Subgroup considerations

E' 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.

Implementation considerations

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 PARTICOLA 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 INTENSITA' DI SINTOMI, PROBLEMI PSICOLOGICI O SOCIALI, LE PROSPETTIVE DI TRATTAMENTO, ETA' E PRESENZA O MENO DI CARGIVER (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:10.1177/0300891618792478).

COMPITO DELLE CURE PALLIATIVE PROCI 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 PROGNOSE; 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).

Monitoring and evaluation

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.

Research priorities

E' AUSPICABILE PROMUOVERE ULTERIORI STUDI PROSPETTICI CHE IMPLEMENTINO LE EVIDENZE SCIENTIFICHE AL MOMENTO ANCORA MOLTO SCARSE IN QUESTO SETTORE.

QUESITO GRADE N. 7

Should contralateral prophylactic mastectomy (MCP) vs. no MCP be used for BRCA mutated patients with early breast cancer?

POPULATION:	pazienti con tumore alla mammella precoce e BRCA mutate
INTERVENTION:	mastectomia controlaterale profilattica
COMPARISON:	no MCP
MAIN OUTCOMES:	Best 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);
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto

Assessment

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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>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 morbilità, così come la diminuzione della soddisfazione per l'immagine del corpo e le sensazioni tattili ridotte nel seno.</p>	<p>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)</p>

Desirable Effects

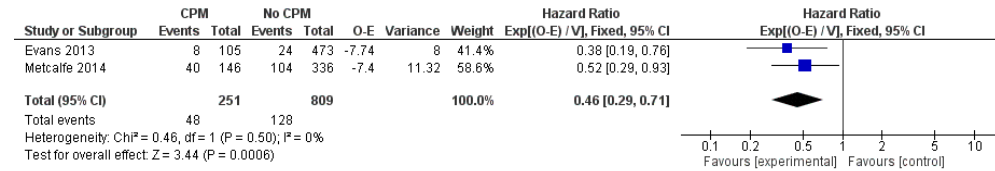
How substantial are the desirable anticipated effects?								
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ■ Large ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	L'impatto dell'intervento sugli effetti desiderabili (breast cancer mortality, disease free interval, breast cancer 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.	
		Risk with no MCP	Risk with mastectomia controlaterale 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 ^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		-	(5 observational studies) ^l	⊕○○○ ○ VERY LOW ^{i,m}			

		<p>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.</p>				
	<p>PROs assessed with: satisfaction with the decision</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</p>	<p>-</p>	<p>(4 observationalstudies) n</p>	<p>⊕○○○ ○ VERY LOW^{3,0}</p>	

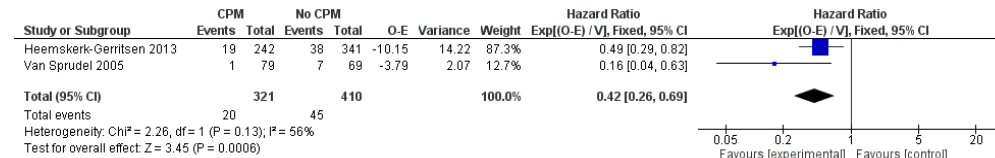
		20.2 anni, con il 92% delle donne che riferisce che sicuramente o probabilmente sceglierebbero di nuovo la MPC. Montgomery 1999 ha sottolineato come le donne più soddisfatte fossero quelle la cui decisione di sottoporsi a MPC era partita da loro rispetto a quelle la cui decisione era partita dal medico.					
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	-	-	-	-	-		
<p>Evans 2013, Metcalfe 2014 E' 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. Unukovych 2012 Nonostante il campione analizzato in questi studi non prevedesse l'inclusione di pazienti BRCA</p>							

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, Unukovych 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

Study or Subgroup	CPM		No CPM		Weight	Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Evans 2013	0	105	35	473	9.8%	0.06	[0.00, 0.96]
Heemskerk-Gerritsen 2013	4	242	64	341	73.4%	0.07	[0.03, 0.20]
Van Sprudel 2005	1	79	6	69	16.8%	0.13	[0.02, 1.15]
Total (95% CI)		426		883	100.0%	0.08	[0.03, 0.19]
Total events		5	105				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.32, df = 2 (P = 0.85); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 5.67 (P < 0.00001)							

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

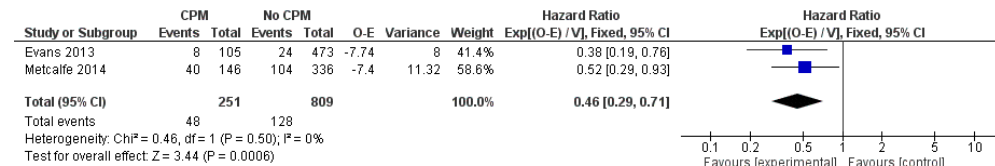
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																												
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ■ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with no MCP</th> <th>Risk with mastectomia controlaterale profilattica</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Beast cancer mortality follow up: range 10 years to 20 years</td> <td>High 84 per 100</td> <td>92 per 100 (89 to 95)</td> <td>HR 0.46 (0.29 to 0.71) [death (disease-specific)]</td> <td>1060 (2 observational studies) ^a</td> <td>⊕○○○ ○ VERY LOW^b</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Disease-free survival</td> <td>High 89 per 100</td> <td>95 per 100 (92 to 97)</td> <td>HR 0.42 (0.26 to 0.69) [recurrence or death]</td> <td>731 (2 observational studies) ^{c,d}</td> <td>⊕○○○ ○ VERY LOW^e</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Breast cancer incidence</td> <td>Study population 12 per 100</td> <td>1 per 100 (0 to 3)</td> <td>OR 0.08 (0.03 to 0.19)</td> <td>1309 (3 observational studies)^f</td> <td>⊕○○○ ○ VERY LOW^{g,h}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Quality of life</td> <td colspan="2">Unukovych 2012 ha riportato un aumentata sensazione di dolore a sei mesi dalla chirurgia e a due anni (P = 0,007).</td> <td>-</td> <td>(1 observational study)ⁱ</td> <td>⊕○○○ ○ VERY LOW^{j,k}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Long-term coping with cosmetic result.</td> <td colspan="2">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</td> <td>-</td> <td>(5 observational studies)^l</td> <td>⊕○○○ ○ VERY LOW^{l,m}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with no MCP	Risk with mastectomia controlaterale 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 ^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		-	(5 observational studies) ^l	⊕○○○ ○ VERY LOW ^{l,m}		<p>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>
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																				
	Risk with no MCP	Risk with mastectomia controlaterale 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 ^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		-	(5 observational studies) ^l	⊕○○○ ○ VERY LOW ^{l,m}																																									

	<p>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.</p>				
<p>PROs assessed with: satisfaction with the decision</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</p>	<p>-</p>	<p>(4 observationalstudies) n</p>	<p>⊕○○○ ○ VERY LOW^{1,0}</p>	

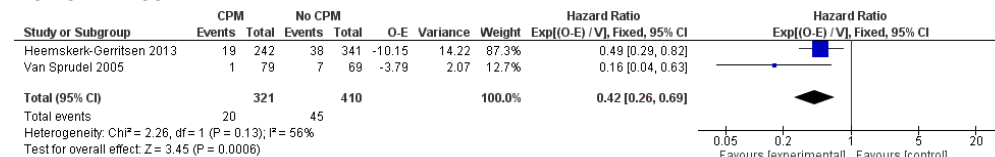
	<p>296) erano rammaricate della loro decisione, a causa dei risultati estetici (prima motivazione di insoddisfazione). Frost 2011 ha riscontrato che il 90% delle 269 donne arruolate in Frost 2005 erano soddisfatte o molto soddisfatte della loro decisione dopo un follow-up medio di 20.2 anni, con il 92% 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>Early physical morbidity (e.g. postoperative complications, surgical complications, infections, necrosis, hematoma) - not reported</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>		
<p>Late physical morbidity (e.g. postoperative complications, surgical complications, infections, necrosis, hematoma) - not reported</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>		
<p>Evans 2013, Metcalfe 2014 E' 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</p>							

Heemskerk-Gerritsen 2013, Van sprudel 2005
 Van sprudel 2005 riporta il dato di DFS per le pazienti che hanno avuto MCP e salpingo-ovarictomia 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.
 Unukovych 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, Unukovych 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-risportato, 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).

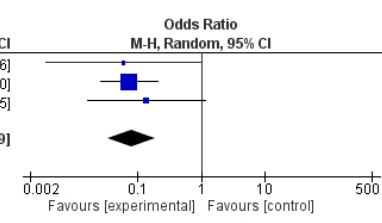
BREAST CANCER MORTALITY



DISEASE-FREE SURVIVAL



BREAST CANCER INCIDENCE						
Study or Subgroup	CPM		No CPM		Weight	Odds Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Evans 2013	0	105	35	473	9.8%	0.06 [0.00, 0.96]
Heemskerck-Gerritsen 2013	4	242	64	341	73.4%	0.07 [0.03, 0.20]
Van Sprudel 2005	1	79	6	69	16.8%	0.13 [0.02, 1.15]
Total (95% CI)		426	883	100.0%		0.08 [0.03, 0.19]
Total events	5		105			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.32, df = 2 (P = 0.85); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 5.67 (P < 0.00001)						



Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● 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.	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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 	Nello studio di Boughey 2016, è emerso che molte pazienti sono giunte alla decisione di sottoporsi a CPM basata 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 e 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)	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)

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<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>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.</p>	<p>4 votanti hanno giudicato il bilancio beneficio/danno a favore dell'intervento mentre 6 votanti lo hanno giudicato probabilmente a favore (votanti totali 10)</p>
---	---	--

Resources required
How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large costs <input type="radio"/> Moderate costs <input type="radio"/> Negligible costs and savings <input type="radio"/> Moderate savings <input type="radio"/> Large savings <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>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.</p>	<p>Non è stato possibile esprimere un giudizio per l'assenza di evidenza.</p>

Certainty of evidence of required resources
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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 	<p>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.</p>	<p>Non è stato possibile esprimere un giudizio per l'assenza di evidenza.</p>

Cost effectiveness
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
-----------	-------------------	---------------------------

<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 type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> No included studies 	<p>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.</p>	<p>Non è stato possibile esprimere un giudizio per l'assenza di evidenza.</p>
---	---	---

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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>Nessuna evidenza scientifica trovata al riguardo.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>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)</p>

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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>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".</p> <p>Pazienti:</p> <p>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.</p> <p>Uno studio prospettico su 117 pazienti ha rilevato che il 50% delle donne era moderatamente o fortemente interessato alla 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)</p> <p>Chirurghi:</p> <p>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)</p>	<p>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)</p>

<p>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)</p>		
<p>Feasibility Is the intervention feasible to implement?</p>		
<p>JUDGEMENT</p> <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>RESEARCH EVIDENCE</p> <p>Nessuna evidenza trovata Secondo la maggior parte dei votanti probabilmente non sussistono barriere alla fattibilità e alla sostenibilità dell'intervento.</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p> <p>6 votanti hanno votati probabilmente si mentre 1 votante ha votato si (10 votanti totali)</p>

Summary of judgements

	JUDGEMENT						
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
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	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
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

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

Conclusions

Recommendation

La mastectomia controlaterale profilattica potrebbe essere effettuata nella donne conmutazione di BRCA e carcinoma mammario operato.

Justification

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.

Subgroupconsiderations

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.

Implementationconsiderations

Si rende auspicabile la creazione di reti regionali per l'invio delle pazienti ad alto rischio eredo-familiari presso i centri di riferimento.

Allegato 2: 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".

E' 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'classificazione 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 congluenza di più 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 pannello 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, M.B., 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

Allegato 3: 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 biotico 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 equivoco 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 limitata 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 ≥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 ≥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 coem 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 ≤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.

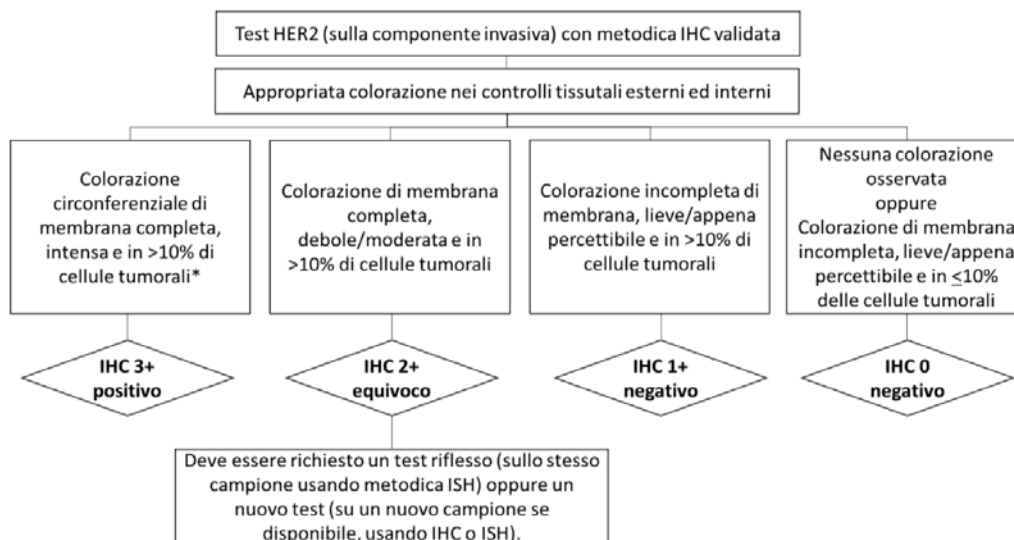
ETEROGENEITÀ all’analisi ISH: si specifica come ogni popolazione di cellule aggregate amplificate che siano >10% della popolazione delle cellule tumorali debba essere contata separatamente (*Data Supplement 7B) Heterogeneity-ASCO/CAP 2018*) I risultati devono pertanto essere riportati separatamente includendo 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** (*1 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*.

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; 25:118-145.
3. Rakha EA, Pignera 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 Apr 10;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 Jul 10;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 Oct 10;34(29):3518-3528. 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 Nonamplified Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res. 2017 Oct 1;23(19):5687-5695. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0900. Epub 2017 Jul 5.*
 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 CI, 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 Sep;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 Nov;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 Feb;120(1):1-7. doi: 10.1007/s10549-009-0539-2. Epub 2009 Sep 18.*
 11. Yeh IT, 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 Sep;22(9):1169-75. doi: 10.1038/modpathol.2009.78. Epub 2009 May 15.*
 12. Vranic S, Teruya B, Repertinger S, Ulmer P, Hagenkord J, Gatalica Z. Assessment of HER2 gene status in breast carcinomas with polysomy of chromosome 17. *Cancer. 2011 Jan 1;117(1):48-53. doi: 10.1002/ncr.25580. Epub 2010 Aug 27.*
 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 Jan;27(1):4-18. doi: 10.1038/modpathol.2013.103. Epub 2013 Jun 28.*
 14. Tse CH, Hwang HC, Goldstein LC, Kandalaft PL, Wiley JC, Kussick SJ, Gown AM. 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 Nov 1;29(31):4168-74. doi: 10.1200/JCO.2011.36.0107. Epub 2011 Sep 26.*

Caratteristiche istopatologiche suggestive di possibile discordanza del test HER2
Criteri da considerare *
<p>Un nuovo test HER2 non dovrebbe essere richiesto se si verificano le seguenti caratteristiche istopatologiche e il test iniziale di HER2 è risultato negativo:</p> <p>Carcinoma di grado istologico 1 dei seguenti tipi:</p> <p>Carcinoma duttale o lobulare infiltrante, ER e PgR positivo</p> <p>Tubulare (almeno 90% puro)</p> <p>Mucinoso (almeno 90% puro)</p> <p>Cribriforme (almeno 90% puro)</p> <p>Carcinoma Adenoideocistico (almeno 90% puro) e spesso TN</p>
<p>Un nuovo test HER2 dovrebbe essere richiesto se si verificano le seguenti caratteristiche istopatologiche e il test iniziale HER2 è risultato positivo:</p> <p>Carcinoma di grado istologico 1 dei seguenti tipi:</p> <p>Carcinoma duttale o lobulare infiltrante, ER e PgR positivo</p> <p>Tubulare (almeno 90% puro)</p> <p>Mucinoso (almeno 90% puro)</p> <p>Cribriforme (almeno 90% puro)</p> <p>Carcinoma Adenoideocistico (almeno 90% puro) spesso TN</p>
<p>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:</p> <p>Grado 3</p> <p>Piccola quantità di tumore invasivo nella core biopsy</p> <p>Il campione di resezione contiene carcinoma di alto grado morfologicamente diverso da quello presente nella core biopsy</p> <p>Il risultato del test HER2 effettuato sulla core biopsy è equivoco dopo entrambi i test ISH e ICH</p> <p>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.</p>
<p>* 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.</p>

Mod. da Wolff A.C et al, JCO 2018



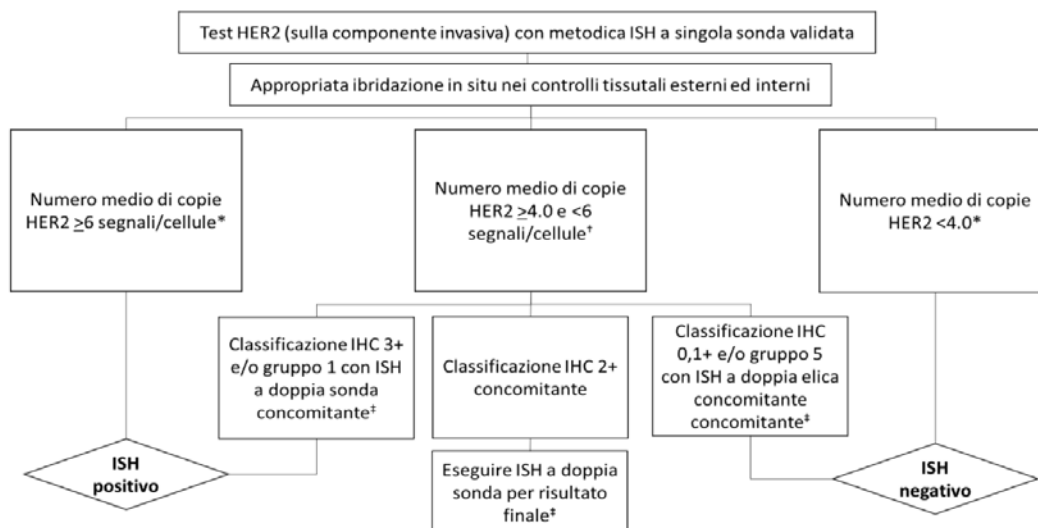
Algoritmo 1. Algoritmo per la valutazione dell'espressione di HER2 con metodica immunocistochimica (IHC) della componente invasiva di un campione di carcinoma mammario.

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

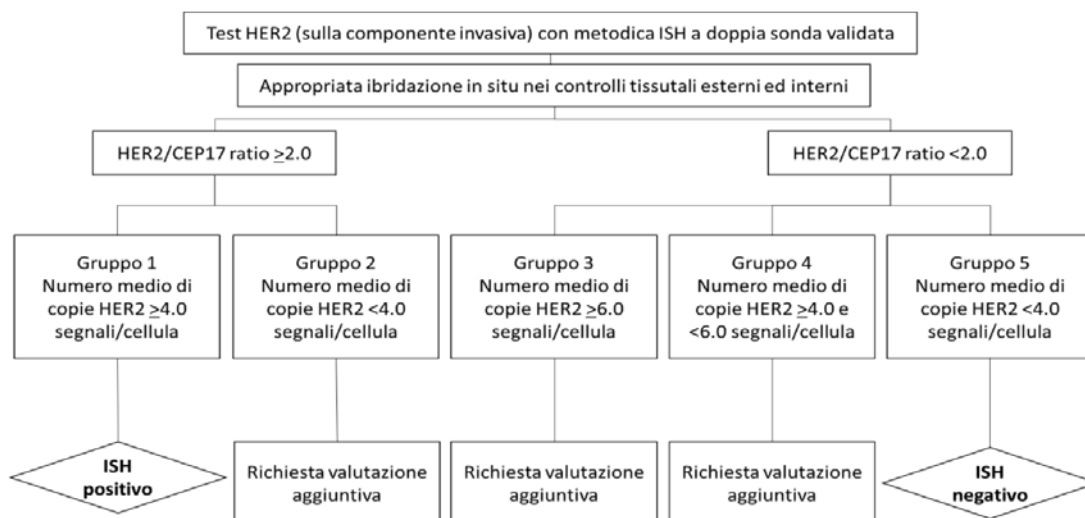
NOTA: i risultati finali riportati presuppongono una non apparente discordanza istopatologica osservata dal patologo.

*È indicato che la valutazione concomitante con immunocistochimica (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 4: “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 coprire 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:

1. 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.
2. 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®.
3. 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.
4. 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.
1. 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.
5. Il costo del test deve prevedere anche i controlli di qualità (intra- e inter-laboratorio per lo stesso TMMP).
6. Deve essere garantito un livello di qualità ottimale della diagnostica anatomo-patologica sui tumori della mammella e dei risultati dei test immunofenotipici per ER, PR, HER2, Ki67.
7. 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 5: 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 ≤ 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 ≤ 10 mm T1c: tumore dalla dimensione > 10 mm e ≤ 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</p>

Classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione)

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 immunohistochimici. 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 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

14. **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. E' 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
<p>*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</p> <p>**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.</p> <p>***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)</p>							

Allegato 6: Strategia di Ricerca Bibliografica Quesiti Clinici

QUESITO CLINICO N. 1

Strategia di Ricerca Bibliografica (PubMed)

(((((Ductal carcinoma in situ) AND margins) OR DCIS) AND Margins of resection) OR DCIS) AND randomized trials

La ricerca ha identificato 254 elementi, 4 studi sono risultati eleggibili alla valutazione del quesito clinico.

QUESITO CLINICO N. 2

Strategia di Ricerca bibliografica (PubMed):

(low[All Fields] AND grade[All Fields] AND ("breast carcinoma in situ"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields] AND "situ"[All Fields]) OR "breast carcinoma in situ"[All Fields] OR ("situ"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields] AND "breast"[All Fields]) OR "in situ carcinoma breast"[All Fields]) AND ("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms]))

La ricerca ha identificato 129 elementi. Di questi, 3 studi sono risultati eleggibili alla valutazione del quesito clinico.

QUESITO CLINICO N. 3

Strategia di Ricerca bibliografica (PubMed):

(tamoxifen[All Fields] AND ("breast carcinoma in situ"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields] AND "situ"[All Fields]) OR "breast carcinoma in situ"[All Fields] OR ("situ"[All Fields] AND "carcinoma"[All Fields] AND "breast"[All Fields]) OR "in situ carcinoma breast"[All Fields])

La ricerca ha identificato 13253 elementi. Di questi sono stati selezionati 3 risultati

QUESITO CLINICO N. 4

Strategia di Ricerca bibliografica (PubMed)

((Breast cancer) AND breast conservation) AND resection margins.

La ricerca ha identificato 304 elementi. Di questi, 2 studi sono risultati eleggibili alla valutazione del quesito clinico

QUESITO CLINICO N. 5

La Strategia di ricerca ha utilizzato la Banca dati PubMed (ncbi.nlm.nih.org) con i seguenti termini:

(((((axillary dissection) AND sentinel lymph node metastasis) AND breast cancer) NOT in situ) NOT neoadjuvant) NOT recurrent) NOT diagnosis in data 22 Aprile 2019.

La ricerca ha evidenziato 105 elementi. Sono stati presi in considerazione i lavori in lingua inglese con confronto tra i due approcci terapeutici, ovvero quelli indicanti un outcome, in qualsiasi contesto assistenziale.

QUESITO CLINICO N. 6

La Strategia di ricerca ha utilizzato la Banca dati PubMed (ncbi.nlm.nih.org) con i seguenti termini:

((axillary dissection) AND sentinel lymph node micrometastasis) OR complete axillary dissection) AND micrometastasis in data 22 Aprile 2019.

La ricerca ha evidenziato 248 elementi. Sono stati presi in considerazione i lavori in lingua inglese con confronto tra i due approcci terapeutici, ovvero quelli indicanti un outcome, in qualsiasi contesto assistenziale.

QUESITO CLINICO N. 7

La Strategia di ricerca ha utilizzato la Banca dati PubMed (ncbi.nlm.nih.org) con i seguenti termini:

breast cancer AND sentinel lymph node biopsy AND neoadjuvant chemotherapy, in data 10 Luglio 2019, con 532 risultati della ricerca. Sono stati presi in considerazione i lavori in lingua inglese in qualsiasi contesto assistenziale.

QUESITO CLINICO N. 8

La Strategia di ricerca ha utilizzato la Banca dati PubMed (ncbi.nlm.nih.org) con i seguenti termini: breast cancer AND sentinel lymph node biopsy AND neoadjuvant chemotherapy, in data 10 Luglio 2019, con 532 risultati della ricerca. Sono stati presi in considerazione i lavori in lingua inglese in qualsiasi contesto assistenziale.

QUESITO CLINICO N. 9

La Strategia di ricerca ha utilizzato la Banca dati PubMed (ncbi.nlm.nih.org) con i seguenti termini: breast cancer AND sentinel lymph node biopsy AND neoadjuvant chemotherapy, in data 10 Luglio 2019, con 532 risultati della ricerca. Sono stati presi in considerazione i lavori in lingua inglese in qualsiasi contesto assistenziale.

QUESITO CLINICO N. 10

Strategia di ricerca bibliografica (PubMed)

"breast neoplasms"[MeSH Terms] AND (adjuvant OR early) AND (OR Hormone OR endocrine OR hormone OR tamoxifen OR aromatase inhibitors OR exemestane OR letrozole OR anastrozole)

12336 voci trovate: dopo una prima selezione sulla base dei titoli, 14 sono state le pubblicazioni prese in considerazione.

QUESITO CLINICO N. 11

Strategia di ricerca bibliografica (PubMed)

"breast cancer AND adjuvant AND aromatase inhibitor" ricerca su pub med

2516 VOCI TOTALI, 6 studi presi in considerazione

Sono stati selezionati anche 4 studi di rilievo non ancora pubblicati in esteso presentati a congressi internazionali.

QUESITO CLINICO N. 12 (GRADE N. 1)**QUESITO CLINICO N. 13 (GRADE N. 2)****QUESITO CLINICO N. 14 (GRADE N. 3)****QUESITO CLINICO N. 15 (GRADE N. 4)****QUESITO CLINICO N. 16**

Strategia di Ricerca bibliografica (PubMed):

((small) AND her2) AND breast cancer) AND adjuvant OR (((stage I) AND her2) AND breast cancer) AND adjuvant OR (((T1) AND her2) AND breast cancer) AND adjuvant OR (((T1a) AND her2) AND breast cancer) AND adjuvant OR (((T1ab) AND her2) AND breast cancer) AND adjuvant OR (((pT1a) AND her2) AND breast cancer) AND adjuvant OR (((pT1b) AND her2) AND breast cancer) AND adjuvant OR (((pT1ab) AND her2) AND breast cancer) AND adjuvant

La ricerca ha identificato 303 elementi. Di questi, 6 studi sono risultati eleggibili alla valutazione del quesito clinico.

QUESITO CLINICO N. 17

Strategia di ricerca bibliografica (PubMed):

((((breast cancer) AND HER2) AND trastuzumab) AND early)

La ricerca ha identificato 955 pubblicazioni, dopo una prima selezione sulla base dei titoli 10 sono state valutate da full-text e di queste 5 sono risultate eleggibili.

QUESITO CLINICO N. 18 (GRADE N. 5)**QUESITO CLINICO N. 19**

Ricerca bibliografica nel database PubMed utilizzando la seguente strategia:

Routine AND physical examination AND follow up AND breast cancer, filtrata per clinical trial e review.

routine[All Fields] AND ("physical examination"[MeSH Terms] OR ("physical"[All Fields] AND "examination"[All Fields]) OR "physical examination"[All Fields]) AND (follow[All Fields] AND up[All Fields]) AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp])

La ricerca per studi clinici e/o review ha identificato 43 elementi principali, in un arco temporale compreso tra il 1982 al 2019. Quindi, sono stati considerati come eleggibili per il giudizio di interesse, solo gli studi che riportavano la valutazione dell'impatto delle visite cliniche sugli outcome finali di sopravvivenza, sulla qualità di vita e sulla soddisfazione/preferenza delle pazienti.

Complessivamente, 7 studi sono stati ritenuti utili per il quesito clinico

QUESITO CLINICO N. 20

Ricerca bibliografica nel database PubMed utilizzando la seguente strategia:

- mammography AND follow up (OR surveillance) AND screening AND breast cancer survivors ("mammography"[MeSH Terms] OR "mammography"[All Fields]) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "surveillance"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "surveillance"[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields]) AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]) AND ("survivors"[MeSH Terms] OR "survivors"[All Fields])) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp])

La ricerca ha identificato 138 elementi principali, collocati in un arco temporale compreso tra il 1993 al 2019. Tra questi 23 elementi erano rappresentati studi clinici e/o review. Sono stati considerati come eleggibili, per giudizio di interesse, solo gli studi che riportavano la valutazione dell'impatto clinico della mammografia in termini di accuratezza diagnostica e in termini di sopravvivenza.

Complessivamente, 18 studi sono stati ritenuti utili per il quesito clinico

QUESITO CLINICO N. 21

Ricerca bibliografica nel database PubMed per studi clinici e review, utilizzando la seguente strategia:

- Clinical AND Intensive AND follow up (OR surveillance) AND breast cancer, filtrate per clinical trial e review

Clinical[All Fields] AND Intensive[All Fields] AND (follow[All Fields] AND up[All Fields]) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "surveillance"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "surveillance"[All Fields]) AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp])

Per il quesito principale, dedicato al follow up intensivo, sono stati considerati eleggibili gli studi 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.

Complessivamente, 30 studi sono risultati utili per il quesito clinico di interesse, incorporando anche evidenze circa l'impatto di singole e specifiche indagini strumentali.

QUESITO CLINICO N. 22

Ricerca bibliografica nel database PubMed utilizzando le seguenti strategie:

aromatase inhibitor AND mineral density AND bone fractures AND breast cancer AND follow up ("aromatase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "aromatase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("aromatase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "aromatase inhibitors"[All Fields] OR ("aromatase"[All Fields] AND "inhibitor"[All Fields]) OR "aromatase inhibitor"[All Fields]) AND ("minerals"[MeSH Terms] OR "minerals"[All Fields] OR "mineral"[All Fields]) AND density[All Fields] AND ("fractures, bone"[MeSH Terms] OR ("fractures"[All Fields] AND "bone"[All Fields]) OR "bone fractures"[All Fields] OR ("bone"[All Fields] AND "fractures"[All Fields])) AND ("breast

neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields] AND (follow[All Fields] AND up[All Fields])

- bone mineral density AND breast cancer AND aromatase inhibitor AND follow up (OR surveillance)

("bone density"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "density"[All Fields]) OR "bone density"[All Fields] OR ("bone"[All Fields] AND "mineral"[All Fields] AND "density"[All Fields]) OR "bone mineral density"[All Fields]) AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]) AND ("aromatase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "aromatase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("aromatase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "aromatase inhibitors"[All Fields] OR ("aromatase"[All Fields] AND "inhibitor"[All Fields]) OR "aromatase inhibitor"[All Fields]) AND (follow[All Fields] AND up[All Fields]) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "surveillance"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "surveillance"[All Fields])

- guidelines (OR guidance) AND bone loss AND aromatase inhibitor AND breast cancer ("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guidelines"[All Fields]) AND guidance[All Fields] AND ("bone diseases, metabolic"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "diseases"[All Fields] AND "metabolic"[All Fields]) OR "metabolic bone diseases"[All Fields] OR ("bone"[All Fields] AND "loss"[All Fields]) OR "bone loss"[All Fields]) AND ("aromatase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "aromatase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("aromatase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "aromatase inhibitors"[All Fields] OR ("aromatase"[All Fields] AND "inhibitor"[All Fields]) OR "aromatase inhibitor"[All Fields]) AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields])

La ricerca ha identificato complessivamente 43 elementi.

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

QUESITO CLINICO N. 23

Ricerca bibliografica nel database PubMed utilizzando la seguente strategia:

Cardiotoxicity (OR cardiac toxicity) AND trastuzumab AND follow up (OR surveillance) AND breast cancer

"cardiotoxicity"[MeSH Terms] OR "cardiotoxicity"[All Fields]) AND ("cardiotoxicity"[MeSH Terms] OR "cardiotoxicity"[All Fields] OR ("cardiac"[All Fields] AND "toxicity"[All Fields]) OR "cardiac toxicity"[All Fields]) AND ("trastuzumab"[MeSH Terms] OR "trastuzumab"[All Fields]) AND (follow[All Fields] AND up[All Fields]) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "surveillance"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "surveillance"[All Fields]) AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp])

La ricerca ha individuato 48 elementi. Sono stati considerati eleggibili solo le pubblicazioni che prevedevano un'analisi dell'impatto del monitoraggio della funzionalità cardiaca sulla diagnosi di cardiotoxicità e sugli outcome finali associati allo sviluppo di eventi avversi cardiaci. Complessivamente, 20 studi sono risultati utili alla valutazione del quesito clinico.

QUESITO CLINICO N. 24

Ricerca bibliografica nel database PubMed utilizzando la seguente strategia:

tamoxifen AND follow up (OR surveillance) AND breast cancer AND endometrial cancer, filtrata per clinical trial e/o review

("tamoxifen"[MeSH Terms] OR "tamoxifen"[All Fields]) AND (follow[All Fields] AND up[All Fields]) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "surveillance"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "surveillance"[All Fields]) AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]) AND ("endometrial neoplasms"[MeSH Terms] OR ("endometrial"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "endometrial neoplasms"[All Fields] OR ("endometrial"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "endometrial cancer"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp])

La ricerca ha identificato 51 elementi. Sono stati considerati eleggibili 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.

QUESITO CLINICO N. 25

Sono state eseguite 2 ricerche bibliografica nel database PubMed utilizzando le seguenti strategie:

1. weight AND nutrition AND diet AND intervention AND breast cancer AND survival (42 elementi)

("weights and measures"[MeSH Terms] OR ("weights"[All Fields] AND "measures"[All Fields]) OR "weights and measures"[All Fields] OR "weight"[All Fields] OR "body weight"[MeSH Terms] OR ("body"[All Fields] AND "weight"[All Fields]) OR "body weight"[All Fields]) AND ("nutritional status"[MeSH Terms] OR ("nutritional"[All Fields] AND "status"[All Fields]) OR "nutritional status"[All Fields] OR "nutrition"[All Fields] OR "nutritional sciences"[MeSH Terms] OR ("nutritional"[All Fields] AND "sciences"[All Fields]) OR "nutritional sciences"[All Fields]) AND ("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All Fields]) AND ("methods"[MeSH Terms] OR "methods"[All Fields] OR "intervention"[All Fields]) AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]) AND ("mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "survival"[All Fields] OR "survival"[MeSH Terms])

2. physical exercise (OR physical activity) AND intervention AND breast cancer AND survival (181 elementi), filtrata per clinical trial e/o review

("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR ("physical"[All Fields] AND "exercise"[All Fields]) OR "physical exercise"[All Fields]) AND ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR ("physical"[All Fields] AND "activity"[All Fields]) OR "physical activity"[All Fields]) AND ("methods"[MeSH Terms] OR "methods"[All Fields] OR "intervention"[All Fields]) AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]) AND ("mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "survival"[All Fields] OR "survival"[MeSH Terms]) AND (Review[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp])

La ricerca ha identificato 42 elementi relativi agli interventi dietetici e 181 elementi relativi all'attività fisica. Sono stati considerati eleggibili studi clinici/review di interventi dietetici e/o di attività fisica che ne osservavano l'impatto in termini di sopravvivenza e di qualità di vita.

Complessivamente, 29 elementi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico.

QUESITO CLINICO N. 26

(((((everolimus AND exemestane)) AND breast cancer) AND metastatic) OR (((fulvestrant AND palbociclib)) AND breast cancer) AND metastatic)

La ricerca ha identificato 188 risultati, di questi sono stati selezionati 5 studi

QUESITO CLINICO N. 27

Strategia di ricerca bibliografica (PubMed):

(((((trastuzumab) AND pertuzumab) AND her2) AND metastatic) AND breast cancer) AND first line) AND chemotherapy

La ricerca ha identificato 83 risultati, di questi sono stati selezionati 5 studi

QUESITO CLINICO N. 28

Strategia di ricerca bibliografica (PubMed):

(((((trastuzumab emtansine) AND her2) AND breast) AND metastatic) AND cancer)) OR (((T-DM1) AND her2) AND breast) AND metastatic) AND cancer)) OR (((capecitabine) AND lapatinib) AND her2) AND breast) AND metastatic) AND cancer)

La ricerca ha identificato 378 risultati, di questi sono stati selezionati 4 studi

QUESITO CLINICO N. 29

Strategia di ricerca bibliografica (PubMed):

((((((((((primary endocrine therapy) AND operable breast cancer) AND surgery) AND elderly women) OR endocrine therapy alone) AND operable breast cancer) AND surgery) AND elderly women) OR tamoxifen) AND operable breast cancer) AND surgery) AND elderly women) OR elderly women) AND operable breast cancer) AND primary endocrine therapy) AND surgery

La ricerca ha identificato 51 elementi; ai fini della valutazione del quesito clinico e' stato selezionato uno studio (Cochrane review) in quanto revisione sistematica degli studi randomizzati che hanno valutato il quesito clinico

QUESITO CLINICO N. 30

Strategia di ricerca bibliografica (PubMed):

((((((radiotherapy) AND older women) AND breast conservative surgery) OR radiotherapy) AND lumpectomy) AND postmenopausal) OR radiotherapy) AND breast cancer) AND conservative surgery) AND elderly

La ricerca ha evidenziato 931 elementi; ai fini della valutazione del quesito clinico sono stati selezionati due studi (CALGB-9343 e PRIME II) in quanto studi randomizzati di fase III focalizzati sulla popolazione oggetto del quesito.

QUESITO CLINICO N. 31

Strategia di ricerca bibliografica (PubMed):

((((((((((chemotherapy) AND adjuvant) AND breast cancer) AND older) OR early breast cancer) AND elderly) AND chemotherapy) AND adjuvant) AND chemotherapy) AND elderly) AND breast cancer

La ricerca ha evidenziato 3478 elementi; ai fini della valutazione del quesito clinico sono stati selezionati due studi

QUESITO CLINICO N. 32

Strategia di ricerca bibliografica (PubMed):

((((adjuvant trastuzumab) AND elderly) AND breast cancer) OR older women) AND trastuzumab) AND early breast cancer

La ricerca ha evidenziato 324 elementi; ai fini della valutazione del quesito clinico sono stati selezionati 8 studi.

QUESITO CLINICO N. 33 (GRADE N.7)

QUESITO CLINICO N. 34 (GRADE N.6)