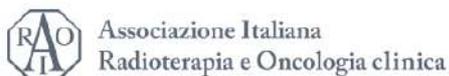




ADDENDUM Linee guida CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO PRECOCE

Addendum edizione 2022
Aggiornata a 23.02.2023

In collaborazione con:



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



SOCIETÀ ITALIANA
DI CHIRURGIA
ONCOLOGICA
ESSO AFFILIATED



SIMG SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE



Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 13 luglio 2020

Aggiornamento 17 novembre 2021

Addendum pubblicato 13 marzo 2023

Coordinatore	Stefania Gori Oncologo Medico	AIOM	Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria-- Negrar di Valpolicella (VR)
Segretario	Federica Miglietta Oncologo Medico	AIOM	Oncologia Medica 2- IRCCS Istituto Oncologico Veneto- Padova, DiSCOG Università degli Studi di Padova
Membri del panel di esperti	Luca Arecco Oncologo Medico	AIOM	Clinica di Oncologia Medica - IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino - DIMI - Università degli studi di Genova
	Daniela Bernardi Senologo	SIRM	Radiologia Senologica - IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humanitas University – Rozzano (Milano)
	Laura Biganzoli Oncologo Medico	AIOM	Oncologia Medica -Azienda USL Toscana Centro – Prato
	Laura Cortesi Oncologo Medico	AIOM	Oncologia, Ematologia e Malattie dell’Apparato Respiratorio – A.O.U. Policlinico di Modena – Modena
	Lucia Del Mastro Oncologo Medico	AIOM	Clinica di Oncologia Medica - IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino - DIMI - Università degli studi di Genova
	Maria Vittoria Dieci Oncologo Medico	AIOM	Oncologia Medica 2- IRCCS Istituto Oncologico Veneto- Padova, DiSCOG Università degli Studi di Padova
	Jennifer Foglietta Oncologo Medico	AIOM	SC Oncologia Medica e Traslazionale- Ospedale S.Maria, Terni
	Lucio Fortunato Senologo	ANISC	Centro di Senologia - Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma
	Pierfrancesco Franco Oncologo Medico	AIRO	Dipartimento di Oncologia, Università di Torino
	Paola Mantellini Oncologo Medico	AIOM	ISPO – Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica - Firenze
	Caterina Marchiò Patologo	SIAPEC	Anatomia Patologica, Istituto di Candiolo – FPO-IRCCS, Candiolo (TO) e Dip. di Scienze Mediche, Università di Torino
	Bruno Meduri Radioterapista	AIRO	Radioterapia – Azienda ospedaliera-Universitaria di Modena
Giovanni Micallo Infermiere	AIOM	IRCCS Fondazione "Giovanni Pascale" - Napoli	
Antonino Musolino Oncologo Medico	AIOM	Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma; Oncologia Medica e Breast Unit – Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma	

	Alberto Zambelli Oncologo Medico	AIOM	Oncologia – IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Humanitas University – Rozzano (Milano)
	Andrea Salvetti MMG	SIMG	Medico di Medicina Generale – ASL 9 Grosseto
Revisori	Catia Angiolini	AIOM	Oncologia della Mammella – Breast Unit – Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi – Firenze
	Saverio Cinieri	AIOM	U.O.C. Oncologia – ASL Brindisi
	Pierfranco Conte	AIOM	Rete Oncologica Veneta (ROV), Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS, Padova
	Giuseppe Curigliano	AIOM	Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano
	Massimo Dessena	SICO	S.S. Senologia Chirurgica – Chirurgia Polispecialistica; Policlinico universitario di Monserrato; Azienda Ospedaliera Universitaria – Cagliari
	Alessandra Fabi	AIOM	Medicina di Precisione in Senologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli- Roma
	Maria Cristina Leonardi	AIRO	Divisione di Radioterapia-IEO Istituto Europeo Oncologia IRCCS Milano
	Icro Meattini	AIRO	Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze - Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze
	Stefania Montemezzi	SIRM	Breast Unit – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata – Verona
	Fabio Puglisi	AIOM	Dipartimento di Oncologia Medica, Unità di Oncologia Medica e Prevenzione Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS, Aviano, Dipartimento di Medicina (DAME), Università di Udine – Udine
	Anna Sapino	SIAPEC	Anatomia Patologica, Istituto di Candiolo – FPO-IRCCS, Candiolo (TO) e Dip. di Scienze Mediche, Università di Torino
	Mario Taffurelli	ANISC	IRCCS Policlinico di Sant'Orsola, Università di Bologna
Revisori pazienti	Laura Patrucco		EUPATI

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

Principali modifiche rispetto al 2021 - Versione pubblicata su SNLG

Aggiornamenti o nuovi quesiti inclusi nella linea guida

AGGIORNAMENTI TRATTAMENTI NEL SETTING ADIUVANTE/NEOADIUVANTE

1) Trattamento del carcinoma infiltrante operabile: Trattamenti locoregionali (5.1); Chirurgia mammaria (5.1.1)

Inserimento di nuovo Quesito n 5

QUESITO 5: *Dovrebbe un trattamento chirurgico conservativo (+ RT) versus mastectomia essere utilizzato in pazienti con carcinoma lobulare infiltrante unicentrico ad una comprensiva valutazione clinico-radiologica?*

RACCOMANDAZIONE: Un trattamento chirurgico conservativo + RT vs. mastectomia in pazienti con carcinoma lobulare infiltrante unicentrico può essere preso in considerazione come prima intenzione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni commenti al rapporto Beneficio/Danno

Outcome di beneficio. Il Panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di beneficio: Tasso di insorgenza di metastasi a distanza; Tasso di recidiva locale; Event free survival. Nessuno degli studi inclusi riportava l'EFS. È stato osservato un impatto significativo del trattamento chirurgico conservativo + RT in termini di miglioramento dell'OS (OR 0.55, 95% CI 0.32-0.98). La qualità delle evidenze a supporto dell'outcome OS era molto bassa poichè si tratta di studi osservazionali e per il basso numero di eventi.

Alla luce di tale evidenza, il Panel ha giudicato come MODERATA l'importanza degli effetti desiderabili prevedibili derivanti dal trattamento chirurgico conservativo + RT rispetto a mastectomia.

Outcome di danno. Il Panel ha identificato i seguenti outcome di danno: Tasso di insorgenza di metastasi a distanza (outcome critico); Tasso di recidiva locale (outcome critico); Additional surgery for positive margins (outcome critico); Complicanze post-chirurgiche (outcome critico); Tossicità cutanea da RT (outcome importante); Effetti collaterali a lungo termine della RT (outcome critico).

Nessuno degli studi inclusi riportava Complicanze post-chirurgiche, Tossicità cutanea da RT, Effetti collaterali a lungo termine della RT. Il trattamento chirurgico conservativo + RT rispetto alla mastectomia è risultato essere associato ad una riduzione non significativa del rischio di insorgenza di metastasi a distanza (OR 0.71, 95% CI 0.39-1.28) ed un aumento non significativo del rischio di recidiva locale (OR 1.36, 95% CI 0.70-2.67).

Per quanto riguarda l'outcome "Additional surgery for positive margins" nello studio di Abel et al. nel gruppo dei pazienti trattati con BCT 17 (56.7%) avevano margini positivi dopo chirurgia e di questi 15 (88.2%) hanno subito un re-intervento; nel gruppo di pazienti trattati con mastectomia 20 pazienti hanno avuto margini positivi (13.3%). Nello studio di Sagara et al. su 384 pazienti trattati con chirurgia conservativa, 55 (14%) avevano margini positivi e di questi 46 sono stati sottoposti a nuova chirurgia. La certezza delle prove per Tasso di insorgenza di metastasi a distanza, Tasso di recidiva locale e Additional surgery for positive margins era molto bassa poichè si tratta di studi osservazionali, per il basso numero di eventi e per eterogeneità tra gli studi.

Alla luce di tale evidenza, il Panel ha giudicato come SMALL l'importanza degli effetti prevedibili non desiderabili derivanti dal trattamento chirurgico conservativo + RT rispetto a mastectomia

Il Panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno come probabilmente a favore dell'intervento.

Certezza delle Prove La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente come MOLTO BASSA per la natura osservazionale degli studi e per imprecisione, dovuta all'esiguo numero di eventi tra i vari studi considerati.

Certezza globale delle prove: MOLTO BASSA

*Commenti: Si sottolinea che l'approccio multidisciplinare appare fondamentale per la pianificazione della valutazione clinico-radiologica, comprensiva di **RM mammaria**, la quale permette di identificare foci di malattia addizionali multifocali/multicentrici o controlaterali in circa il 20-30% dei casi. Pertanto, il ruolo della RM mammaria in questo contesto appare consolidato.*

2) Trattamento del carcinoma infiltrante operabile: Trattamenti sistemici adiuvanti (5.2); Ormonoterapia adiuvante (5.2.2)

Ormonoterapia adiuvante associata ad inibitori di cicline (CDK 4/6i) nelle donne ad alto rischio di recidiva

Tre studi randomizzati di fase III hanno valutato l'aggiunta CDK4/6i alla terapia endocrina adiuvante nelle pazienti candidate a ormonoterapia adiuvante ad alto rischio di recidiva. Di questi, due studi (PALLAS e PENELOPE-B) hanno valutato l'associazione di palbociclib alla terapia endocrina^{1,2} e uno (MonarchE) l'aggiunta di abemaciclib alla terapia endocrina³.

La durata della terapia adiuvante con CDK4/6i è stata di 2 anni negli studi PALLAS e MonarchE^{1,3} e di 1 anno nello studio PENELOPE-B².

Di questi tre studi, solamente il MonarchE³ ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di iDFS (invasive disease-free survival) e DDFS (distant disease-free survival) dall'aggiunta di abemaciclib per 2 anni in associazione ad ormonoterapia rispetto al trattamento con sola ormonoterapia (*per la descrizione dettagliata dello studio vedi Quesito n.16*).

Grazie a questi dati di efficacia, abemaciclib adiuvante ha ricevuto l'approvazione di FDA ed EMA. In Italia, abemaciclib (+ terapia endocrina) ha ricevuto autorizzazione al commercio ma non è al momento rimborsato da parte del SSN. La modalità di prescrizione al momento della stesura di queste linee guida (ultimo aggiornamento 30.01.2023) è duplice: in fascia CNN (a partire da Maggio 2022) per l'utilizzo nel trattamento adiuvante in associazione alla terapia endocrina in pazienti adulti con carcinoma mammario precoce operato, ormono-positivo, HER2-negativo, linfonodi-positivi, ad alto rischio di recidiva corrispondenti alla Coorte 1 dello studio MonarchE (la coorte 1 rappresentava circa il 91% della popolazione ITT dello studio MonarchE); uso compassionevole nominale per l'utilizzo nel trattamento adiuvante in associazione alla terapia endocrina in pazienti adulti con carcinoma mammario precoce operato, ormono-positivo, HER2-negativo, linfonodi-positivi, ad alto rischio di recidiva corrispondenti alla Coorte 2 dello studio (la coorte 2 rappresentava circa il 9% della popolazione ITT dello studio MonarchE).

Inserimento nuovo Quesito n. 16

Quesito 16: *Dovrebbe un trattamento adiuvante con abemaciclib + terapia endocrina versus terapia endocrina essere utilizzato per pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- N+ ad alto rischio?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio randomizzato (MonarchE)³.

Lo studio di fase III randomizzato open-label MonarchE ha incluso pazienti con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi/HER2-negativo ad alto rischio (n=5637), secondo due coorti, coorte 1 (n=5120): positività di quattro o più linfonodi ascellari o da 1 a 3 linfonodi ascellari con almeno una delle seguenti condizioni: dimensioni della neoplasia ≥ 5 cm, grado istologico 3; coorte 2 (n=517): da 1 a 3 linfonodi ascellari e ki67 (valutazione centralizzata) $\geq 20\%$ (in assenza di: dimensioni della neoplasia ≥ 5 cm o G3). Precedente chemioterapia (neo)-adiuvante e radioterapia erano permesse, ma non mandatorie. 5637 pazienti sono state randomizzate a ricevere terapia endocrina adiuvante standard con o senza l'aggiunta di abemaciclib (150 mg due volte al giorno per 2 anni).

Da questo studio è risultato come, in questa popolazione di pazienti ad alto rischio di recidiva, l'aggiunta di abemaciclib sia efficace rispetto alla terapia endocrina standard in termini di iDFS e DDFS, con tassi di iDFS a 2 anni pari al 92,2% (braccio Abemaciclib) rispetto all'88,7% (terapia endocrina standard) e con tassi di DRFS a 2 anni del 93,6% (braccio Abemaciclib) e del 90,3% (terapia endocrina standard). Al successivo aggiornamento con follow up mediano 42 mesi, si conferma il vantaggio a favore del braccio abemaciclib rispetto a terapia endocrina standard, in termini di IDFS (IDFS a 4 anni: 85.8% vs 79.4%, rispettivamente, HR 0.664, 95% CI 0.578-0.762) e DRFS (DRFS a 4 anni: 88.4% vs 82.5%, rispettivamente, HR 0.659, 95% CI 0.567-0.767)⁴. L'analisi di sopravvivenza a seconda della coorte dello studio ha rivelato nella coorte 1 un impatto significativo in termini di IDFS (HR 0.653, 95% CI 0.567, 0.753) e DRFS (HR 0.652, 95% 0.558, 0.761) a favore di abemaciclib + terapia endocrina rispetto a sola terapia endocrina, mentre non sono state



osservate differenze significative nella coorte 2. È importante sottolineare come la coorte 2 abbia incluso pazienti con caratteristiche clinico-patologiche di rischio intermedio e pertanto i dati relativi a tale analisi appaiono immaturi. Alla seconda analisi ad interim per l’endpoint OS, non sono state osservate differenze significative nella popolazione ITT e nell’analisi per coorte di studio, tuttavia i dati sono immaturi. Nell’ambito della coorte 1, la magnitudo di beneficio conferito dall’aggiunta di abemaciclib al trattamento endocrino è risultato essere indipendente dai valori di Ki67.

Sulla scorta di tali considerazioni, con particolare riferimento alla numerosità ridotta della coorte 2 (circa 9% dell’ITT) e dell’immaturità dei dati di IDFS e DRFS nell’ambito di tale sottogruppo, il quesito in oggetto fa riferimento alla popolazione con carcinoma mammario HR+/HER2- N+ ad alto rischio, definito tale sulla base dei criteri della coorte 1 dello studio MonarchE.

L’associazione di abemaciclib alla terapia endocrina standard ha dimostrato tossicità maggiori con eventi avversi di grado ≥ 3 che si sono verificati nel 45,9% dei pazienti nel braccio con abemaciclib e nel 12,9% dei pazienti nel braccio di controllo. Gli effetti indesiderati più frequenti dovuti al trattamento con abemaciclib sono stati diarrea, neutropenia e fatigue.

Limiti: detection bias e performance bias (studio open-label).

Bilancio beneficio/danno: In considerazione del vantaggio osservato in termini di IDFS e DRFS, pur in assenza di un vantaggio in OS (dati immaturi), a fronte del profilo di tossicità nel complesso maneggevole e considerati i limiti sopra-descritti, il bilancio beneficio-danno appare probabilmente a favore dell’aggiunta di abemaciclib al trattamento endocrino standard in pazienti con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi/HER2-negativo ad alto rischio.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	<i>In pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- N+ ad alto rischio* un trattamento adiuvante con abemaciclib + terapia endocrina può essere considerato rispetto a terapia endocrina</i>	Condizionale a favore
COI: nessuno		

* Alto rischio: positività ≥ 4 linfonodi ascellari o da 1 a 3 linfonodi ascellari con almeno una delle seguenti condizioni: dimensioni della neoplasia ≥ 5 cm e/o grado istologico 3 (coorte 1 dello studio MonarchE).

Si specifica che tale definizione potrà subire modifiche sulla scorta dell’indicazione registrativa AIFA, attualmente pending.

3) Trattamento del carcinoma infiltrante operabile: Terapia sistemica neoadiuvante (nuovo sotto-capitolo 5.3, precedentemente capitolo 7)

Strategie di trattamento sistemico neoadiuvante in accordo al sottotipo di carcinoma mammario

Nel carcinoma mammario triplo-negativo il trattamento sistemico neoadiuvante si basa su schemi di chemioterapia che privilegiano la combinazione di antracicline/taxani e platinati qualora possibile⁵⁻⁹; in casi selezionati è possibile considerare l'associazione con inibitori dei checkpoint immunitari (i.e pembrolizumab) in base alle evidenze dello studio Keynote522^{10,11} (per la descrizione dettagliata dello studio Keynote522 vedi *Quesito n.23 e Quesito n.24*). Altri studi clinici indagano il ruolo dei checkpoint immunitari eventualmente per confermarne il ruolo negli schemi di combinazione pre-operatoria^{12,13}.

Al momento della redazione di queste linee guida (*ultimo aggiornamento 30.01.2023*), l'impiego di pembrolizumab nell'ambito del trattamento neoadiuvante del carcinoma mammario triplo-negativo (stadi II-III) è autorizzato da EMA, non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale Italiano ma è attualmente attivo sul territorio nazionale un programma di accesso allargato ad uso nominale (EAP) (*a partire da Marzo 2022*) per pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo ad alto rischio (cT1c cN1-N2; cT2-4 cN0-N2).

Aggiornamento Quesito n. 21 (precedentemente Quesito n. 20)

QUESITO 21: *Nelle donne con carcinoma mammario TRIPLO NEGATIVO (recettori ormonali negativi ed HER2-negativo) candidate a ricevere chemioterapia primaria/neoadiuvante, è raccomandabile l'aggiunta del platino ad uno schema standard con antracicline e taxani rispetto alla sola chemioterapia a base di antracicline e taxani?*

RACCOMANDAZIONE: Nelle donne con carcinoma mammario triplo negativo (recettori ormonali negativi ed HER2 negativo) candidate a ricevere chemioterapia primaria/neoadiuvante, l'aggiunta del platino ad uno schema standard con antracicline e taxani può essere preso in considerazione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Qualità delle evidenze: Outcome di beneficio: 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: 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'iDFS. Sei RCTs riportavano OS, DFS/EFS e tassi di pCR.

Non sono state evidenziate differenze significative a favore dell'aggiunta di platino in termini di OS (HR 0.74, 95% CI 0.52-1.04). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome OS era alta.

È stato osservato un impatto significativo dell'aggiunta del carboplatino in termini di miglioramento della DFS/EFS (HR 0.64, 95% CI 0.48-0.85). La qualità delle evidenze a supporto dell'outcome DFS/EFS era moderata per possibile performance bias dovuto alla mancanza di mascheramento presente in tutti gli studi tranne in Geyer et al 2022.

Inoltre, 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 56 pCR ogni 100 pazienti nel braccio con platino e di 38 ogni 100 pazienti nel braccio di controllo (OR 2.11, 95% CI 1.44-3.08). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome pCR era bassa per possibile performance bias dovuto alla mancanza di mascheramento presente in tutti gli studi tranne in Geyer et al 2022 e per eterogeneità.

Pur in mancanza di evidenze tali da evidenziare una differenza in OS (a causa del basso numero di eventi e del breve follow up degli studi considerati), alla luce della differenza in termini di DFS/EFS e 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 (critici): Anemia grado 3/4; Neutropenia grado 3/4; Leucopenia grado 3/4; Trombocitopenia grado 3/4; Neutropenia febbrile grado 3/4; Neuropatia Periferica grado 3/4. 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 non significativo del rischio di anemia grado 3-4 (OR 9.88, 95% CI 0.80-122.07), neutropenia grado 3/4 (OR 2.48, 95% CI 0.35-17.34), trombocitopenia grado 3/4 (OR 5.89, 95% CI 0.75-46.04), e neutropenia febbrile (OR 1.24, 95% CI 0.35-4.42); mentre è stata osservata una riduzione non significativa del rischio di leucopenia grado 3/4 (OR 0.57, 95% CI 0.01-22.34) e neuropatia periferica grado 3/4 (OR 0.85, 95% CI 0.59-1.23). La qualità delle evidenze a supporto dell'outcome neuropatia periferica era moderata per possibile performance bias dovuto alla mancanza di mascheramento presente in tutti gli studi tranne in Geyer et al 2022; per tutti gli altri outcome di danno era molto bassa per possibile performance bias dovuto alla mancanza di mascheramento presente in tutti gli studi tranne in Geyer et al 2022, eterogeneità e imprecisione dovuta ad ampi intervalli di confidenza.

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 globale, il Panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno incerto a favore

dell'intervento per il miglioramento in termini di DFS/EFS e per l'aumento in pCR che esso determina ad un costo accettabile in termini di profilo di tossicità.

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

Qualità delle Prove. La certezza delle prove varia da alta a molto bassa. La certezza complessivamente è MOLTO BASSA se si considera quella inferiore fra tutti gli esiti considerati. La certezza della stima è stata abbassata per imprecisione, eterogeneità e rischio di performance bias.

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

COI: Prof.ssa Lucia Del Mastro astenuta dalla votazione della raccomandazione

Ulteriori considerazioni:

- **Risorse:** per il panel, l'aggiunta del platino alla chemioterapia neoadiuvante potrebbe determinare un aumento complessivo dei costi ma non dovuto al prezzo del farmaco quanto alla gestione clinica del paziente ed alla gestione delle eventuali tossicità addizionali.

Bibliografia

1. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: cALGB 40603 (Alliance). J Clin Oncol. 2015; 33(1): 13–21.
2. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC p/- carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: outcomes from CALGB 40603 (Alliance). Cancer Res 2016; 76(Suppl 4): S2-05.
3. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(7): 747–56.
4. Untch M, Schneeweiss A, Salat C, et al. Long-term survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative (TNBC) and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). Ann Oncol 2017; 28(Suppl 5): mdx362.014.

5. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(4): 497–509.
6. Ando M, Yamauchi H, Aogi K et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/ epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/IIIA breast cancer without HER2 overexpression. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 145(2):401–9.
7. Alba E, Chacon JI, Lluch A, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(2): 487–93.
8. Schneeweiss A, Michel LL, Mobus V, Tesch H, Klare P, Hahnen E, et al. Survival analysis of the randomised phase III GeparOcto trial comparing neoadjuvant chemotherapy of intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triplenegative breast cancer) for patients with high-risk early breast cancer.. 2022.
9. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, Rugo HS, Wolmark N, O'Shaughnessy J, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial.. 2022.
10. Iwase M, Ando M, Aogi K, Aruga T, Inoue K, Shimomura A, et al. Long-term survival analysis of addition of carboplatin to neoadjuvant chemotherapy in HER2- negative breast cancer.. 2019.

Inserimento nuovo Quesito n. 22

Quesito 22: *Dovrebbe un trattamento neoadiuvante con pembrolizumab + chemioterapia versus chemioterapia essere utilizzato per pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo ad alto rischio?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio randomizzato (Keynote522)^{10,11}. Lo studio di fase III randomizzato controllato da placebo Keynote522 ha randomizzato (2:1) pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo stadio II-III (cT1c cN1-N2; cT2-4 cN0-N2) a ricevere trattamento neoadiuvante con 4 cicli di pembrolizumab (200 mg ogni 3 settimane) in associazione a paclitaxel – carboplatino (784 pazienti) o placebo (ogni 3 settimane) in associazione a paclitaxel – carboplatino (390 pazienti), seguiti da ulteriori 4 cicli di pembrolizumab o placebo in associazione a doxorubicina/epirubicina – ciclofosfamide. Dopo il trattamento chirurgico radicale, i pazienti ricevevano inoltre pembrolizumab o placebo adiuvanti ogni 3 settimanale pe3 9 cicli. L'endpoint primario era rappresentato dai tassi di pCR e l'event-free survival (EFS) nella popolazione intention-to-treat. Lo studio ha dimostrato un aumento significativo dei tassi di pCR con pembrolizumab rispetto a placebo (64.8% versus 51.2%, p<0.001). Dopo un follow up mediano di 39.1 mesi, è stato inoltre osservato un miglioramento significativo dell'EFS con pembrolizumab versus placebo (EFS a 36 mesi: 84.5% versus 76.8%, HR 0.63, 95% CI 0.48-0.82). I dati relative all'endpoint OS

(endpoint secondario) sono immaturi, tuttavia è stato osservato un numero inferiore di eventi morte nel braccio pembrolizumab rispetto a placebo (80 pazienti, 10.2% versus 55 pazienti, 14.1%; HR 0.72, 95% CI 0.51-1.02). Nel corso di tutte le fasi di trattamento, l'incidenza di eventi avversi di grado 3 o superiore correlate al trattamento è risultata essere superiore nel braccio con pembrolizumab rispetto a placebo (78.0% versus 73.0%). L'incidenza di eventi avversi seri è risultata essere superiore nel braccio con pembrolizumab rispetto a placebo (32.5% versus 19.5%). L'incidenza di eventi di interesse, inclusi gli eventi di grado 3 o superiore, è risultata essere superiore nel braccio con pembrolizumab rispetto a placebo (38.9% versus 18.3%, eventi di grado 3 o superiore: 12.9% versus 1.8%). La maggior parte degli eventi avversi è stata osservata durante la fase neoadiuvante dello studio. Nella fase adiuvante, l'incidenza di eventi avversi correlate al trattamento è risultata essere 48.1% nel braccio pembrolizumab e 43.0% nel braccio placebo. In entrambe le fasi di trattamento, sono state registrate 3 morti tossiche nel braccio pembrolizumab (1 per embolia polmonare, 1 per sepsi e sindrome da insufficienza multi-organo e 1 per polmonite) e 1 morte tossica nel braccio placebo (shock settico).

Limiti: rischio di imprecisione per alcuni outcomes dovuto al basso numero di eventi.

Bilancio beneficio/danno: In considerazione del vantaggio osservato in termini di pCR e EFS, pur in assenza di un vantaggio in OS (dati immaturi), a fronte dell'incremento del carico di tossicità, il Panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno come probabilmente a favore dell'aggiunta di pembrolizumab al trattamento chemioterapico neoadiuvante standard in pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo stadio II-III.

La direzione e la forza della raccomandazione verranno definite non appena pembrolizumab sarà autorizzato da parte di AIFA.

Si ribadisce che in Italia, per pembrolizumab, è attualmente attivo sul territorio nazionale un programma di accesso allargato ad uso nominale (EAP) (a partire da Marzo 2022) per pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo ad alto rischio (cT1c cN1-N2; cT2-4 cN0-N2).

La terapia post-chirurgica

Le opzioni di trattamento nei casi di residuo di malattia post-NAC includono:

- il trattamento chemioterapico adiuvante standard con capecitabina (6-8 cicli q3w), secondo le evidenze dello studio CreateX¹⁴
- ed in pazienti con malattia in stadio iniziale II-III trattate con terapia neoadiuvante di combinazione chemio-immunoterapia (pembrolizumab) nel contesto del programma di EAP, il trattamento adiuvante post-chirurgico di pembrolizumab in monoterapia (q3w) per 6 mesi complessivi, secondo le evidenze dello studio Keynote-522^{10,11}.

I risultati dello studio Keynote522 si basano sulla somministrazione di pembrolizumab anche nel setting adiuvante indipendentemente dalla risposta patologica. È importante sottolineare l'attuale incertezza riguardo al trattamento adiuvante ottimale in pazienti con malattia residua dopo terapia neoadiuvante, considerati i dati indipendenti di beneficio (in assenza di pembrolizumab) conferito da capecitabina in pazienti triplo-negative e da olaparib nel sottogruppo con mutazione germinale di BRCA1/2. Ad oggi non sono disponibili dati che supportino l'uso di pembrolizumab in combinazione a capecitabina o olaparib.

Al tempo della redazione di queste linee guida, l'impiego di pembrolizumab nell'ambito del trattamento peri-operatorio (nel setting neoadiuvante in associazione a chemioterapia e successivamente nel setting post-operatorio indipendentemente dalla risposta patologica) è autorizzato da EMA, ma non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale Italiano. Tuttavia, al momento della stesura di queste Linee Guida (ultimo aggiornamento 30.01.2023) è attivo sul territorio nazionale un programma di accesso allargato al farmaco ad uso nominale (EAP) (a partire da Marzo 2022) per pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo ad alto rischio (cT1c cN1-N2; cT2-4 cN0-N2).

Inserimento nuovo Quesito n 23

Quesito 24: *Dovrebbe un trattamento adiuvante con pembrolizumab versus nessun trattamento essere utilizzato per pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo andati incontro a risposta patologica completa dopo terapia neoadiuvante con chemioterapia + pembrolizumab?*

La direzione e la forza della raccomandazione verranno definite non appena pembrolizumab sarà autorizzato da parte di AIFA.

QUESITO 23: *Dovrebbe un trattamento adiuvante con pembrolizumab versus nessun trattamento essere utilizzato per pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo andati incontro a risposta patologica completa dopo terapia neoadiuvante con chemioterapia + pembrolizumab?*

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Outcome di beneficio. Il Panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di beneficio: Event free survival; Overall survival. Non è stato osservato un impatto significativo né in termini di EFS (HR 0.73, 95% CI 0.39-1.36) né di OS (HR 0.72, 95% CI 0.51-1.02). La qualità delle evidenze a supporto dell'outcome EFS era moderata per imprecisione per il basso numero di eventi e per l'outcome OS era bassa per imprecisione e poiché non tutti i pazienti avevano avuto una risposta patologica completa.

Il Panel ha giudicato come MODERATA l'importanza degli effetti desiderabili prevedibili.

Outcome di danno. Il Panel ha identificato i seguenti outcome di danno: AE immuno-correlati ≥ 3 (outcome critico); AE immuno-correlati ≥ 3 verificatosi solo in fase adiuvante (outcome critico); AE ≥ 3 (outcome critico); AE ≥ 3 verificatosi solo in fase adiuvante (outcome critico); Polmoniti (outcome critico); Polmoniti verificatosi solo in fase adiuvante (outcome critico); Ipertiroidismo (outcome importante); Ipertiroidismo verificatosi solo in fase adiuvante (outcome importante); Ipotiroidismo (outcome importante); Ipotiroidismo verificatosi solo in fase adiuvante (outcome importante); Tiroiditi (outcome importante); AE immuno-correlati (outcome importante); AE immuno-correlati verificatosi solo in fase adiuvante (outcome importante).

Il trattamento con pembrolizumab adiuvante rispetto a nessun trattamento è risultato essere associato ad un incremento significativo del rischio di AE immuno-correlati grado ≥ 3 (RR 12.54, 95% CI 4.65-33.82), AE immuno-correlati grado ≥ 3 verificatosi solo in fase adiuvante (RR 9.56, 95% CI 1.28-71.58), AE immuno-correlati (RR 2.96, 95% CI 2.20-3.97), AE immuno-correlati verificatosi solo in fase adiuvante (RR 1.76, 95% CI 1.02-3.03), ipertiroidismo (RR 2.91, 95% CI 1.32-6.43), ipertiroidismo verificatosi solo in fase adiuvante (RR 2.91, 95% CI 1.32-6.43), ipotiroidismo (RR 2.66, 95% CI 1.72-4.13), ipotiroidismo verificatosi solo in fase adiuvante (RR 0.80, 95% CI 0.38-1.65). Il Panel ha giudicato come MODERATE l'importanza degli effetti prevedibili non desiderabili derivanti dal trattamento con pembrolizumab adiuvante rispetto a nessun trattamento.

Sebbene non rimanga solidamente definito l'impatto di pembrolizumab adiuvante rispetto a nessun trattamento in pazienti andati incontro a pCR dopo chemioterapia neoadiuvante + pembrolizumab, **il Panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno incerto a favore dell'intervento per le seguenti considerazioni:**

- il disegno originario dello studio prevedeva pembrolizumab adiuvante in tutti i pazienti che avevano ricevuto pembrolizumab nel setting neoadiuvante, indipendentemente dalla risposta patologica
- il sottogruppo di pazienti con pCR rappresenta un sottogruppo caratterizzato da prognosi favorevole, pertanto è necessario che il follow up maturi per ottenere informazioni più solide

Per tale motivo, il Panel non considera l'evidenza ad oggi disponibile sufficientemente solida per consentire una deviazione dal disegno dello studio registrativo.

Implicazioni per le ricerche future: È necessario un follow up dello studio più maturo per meglio definire l'impatto della somministrazione adiuvante di Pembrolizumab nel sottogruppo di pazienti con pCR (e pertanto a prognosi nel complesso più favorevole).

Certezza delle Prove. La certezza nelle prove è stata giudicata bassa per imprecisione e indirectness.

Certezza globale delle prove: BASSA

4) **Trattamento del carcinoma infiltrante operabile: Terapia sistemica neoplasia mammaria BRCA-correlato (nuovo sotto-capitolo 5.4)**

Lo studio OlympiA^{15,16} ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di iDFS, DDFS, OS, secondi tumori a favore di olaparib versus nessun trattamento in pazienti con mutazione germinale BRCA1/2 affetti da neoplasia mammaria HER2-negativa (a recettori positivi o negativi) ad alto rischio (*per la descrizione dettagliata dello studio vedi Quesito n.24*).

In Italia olaparib adiuvante non è al momento approvato da AIFA e pertanto non è rimborsato da parte del Sistema Sanitario Nazionale. Tuttavia, al momento della stesura di queste linee guida (ultimo aggiornamento 30.01.2023) è disponibile l'uso compassionevole di Olaparib (a partire da Maggio 2022) per il trattamento adiuvante di pazienti con neoplasia della mammella in stadio precoce, HER2-negativo e con mutazioni germinali nei geni BRCA1/2, che presentino caratteristiche istopatologiche ad alto rischio e che abbiano completato il trattamento loco-regionale e la chemioterapia (neo/adiuvante).

Inserimento nuovo Quesito n. 24

Quesito 24: Dovrebbe un trattamento adiuvante con olaparib (+ terapia ormonale se HR+) versus nessun trattamento (+ terapia ormonale se HR+) essere utilizzato per pazienti con carcinoma mammario HER2-negativo ad alto rischio e mutazione germinale BRCA (che abbiano completato chemioterapia [neo]-adiuvante)?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio randomizzato (OlympiA)^{10,11}. Nello studio OlympiA^{15,16} pazienti con mutazione germinale BRCA1/2 affetti da neoplasia mammaria HER2-negativa (a recettori positivi o negativi) ad alto rischio (precedente trattamento neoadiuvante: assenza di pCR per TNBC, assenza di pCR + CPS-EG score \geq 3 per HR+; precedente trattamento adiuvante d'emblé \geq pN1 o \geq pT2 per TNBC, \geq pN2 per HR+) sono state randomizzate a ricevere olaparib (300 mg bid) per 1 anno verso placebo a mantenimento dopo chemioterapia (neo)adiuvante. La terapia ormonale nei pazienti a recettori positivi era data in concomitanza nell'89% dei pazienti.

L'end-point primario era la IDFS, end point secondari la DDFS, OS, secondi tumori, qualità di vita e tossicità. Ad un follow-up mediano di 3.5 anni, l'IDFS era significativamente a favore del braccio con olaparib (82.7% vs 75.4%, HR=0.63, 95%CI=0.50-0.78, p<0.0001), la DDFS era anch'essa statisticamente significativa a favore di olaparib (86.5% vs 79.1%, HR=0.61, 95% CI=0.48-0.77, p<0.0001)¹⁴. Per quanto riguarda l'OS, dopo la prima interim analisi che aveva mostrato un vantaggio non significativo di olaparib vs. placebo, la seconda interim analisi ha raggiunto la significatività statistica predefinita con un vantaggio pari a 3.4% di sopravvivenza a favore del braccio sperimentale (89.8% vs 86.4%, HR=0.68, 95% CI=0.47-0.97, p=0.009)¹⁶.

I secondi tumori mammari controlaterali erano pari all'1.6% nel braccio con olaparib verso il 2% nel braccio placebo. I secondi tumori non mammari erano pari all'1.2% vs il 2.5% rispettivamente.

Per quanto riguarda la qualità di vita, un totale di 1751 pazienti è stato valutato mediante Patient Reported Outcomes senza evidenziare differenze significative tra i due bracci in termini di fatigue, mentre nausea e vomito risultavano essere significativamente più sfavorevoli nel braccio con olaparib nel primo anno di trattamento, con netto miglioramento durante il secondo anno fuori dalla terapia. Nel braccio con olaparib, eventi avversi di grado 3 o superiore avvenuti in più dell'1% dei pazienti erano anemia (8.7%), neutropenia (4.8%), leucopenia (3.0%), fatigue (1.8%) e linfopenia (1.2%), mentre nessun evento avverso di grado 3 o superiore è avvenuto in più dell'1% dei pazienti randomizzati al braccio placebo¹⁷.

Limiti: rischio di imprecisione per basso numero di eventi negli outcomes principali.

Bilancio beneficio/danno: In considerazione del vantaggio osservato in termini di iDFS, DDFS, OS, secondi tumori, tenuto conto dell'impatto non detrimentalmente in termini di qualità di vita e dell'impatto in termini di tossicità, il Panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno a favore di olaparib in pazienti con mutazione germinale BRCA1/2 affetti da neoplasia mammaria HER2-negativa (a recettori positivi o negativi) ad alto rischio di recidiva.

La direzione e la forza della raccomandazione verranno definite non appena olaparib sarà autorizzato da parte di AIFA.

Si ribadisce che in Italia olaparib è disponibile nell'ambito di un programma ad uso compassionevole (a partire da Maggio 2022) per il trattamento adiuvante di pazienti con neoplasia della mammella in stadio precoce, HER2-negativo e con mutazioni germinali nei geni BRCA1/2, che presentino caratteristiche istopatologiche ad alto rischio e che abbiano completato il trattamento loco-regionale e la chemioterapia (neo/adiuvante).

5) Counseling genetico finalizzato al trattamento (11, precedentemente capitolo 13)

Aggiornamento criteri per l'accesso al test

Aggiornamento Tabella 22 (precedentemente Tabella 26)

Storia personale di:
Variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare
Uomo con carcinoma mammario
Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico
Donna con carcinoma mammario ≤ 40 anni
Donna con carcinoma mammario triplo negativo
Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni
Donna con carcinoma mammario in stadio iniziale a recettori ormonali positivi e ≥ 4 linfonodi positivi
Donna con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi con precedente CT neoadiuvante, residuo di malattia e CPS/EG score ≥ 3
Donna con carcinoma mammario metastatico recettori ormonali positivi/HER2-negativo già sottoposta a chemioterapia con antraciline/taxani e trattamento endocrino (qualora possibili), in progressione dopo inibitori di CDK 4/6 per la malattia avanzata.
Storia personale di carcinoma mammario 46-50 anni e familiarità di primo grado* per:
Carcinoma mammario <50 anni
Carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età
Carcinoma mammario bilaterale
Carcinoma mammario maschile
Carcinoma del pancreas
Carcinoma della prostata
Storia personale di carcinoma mammario >50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico, pancreatico in 2 o più parenti in primo grado* tra loro (di cui uno in primo grado con lei)

*Presenza di un familiare di primo grado (genitore, fratello/sorella, figlio/a) con le caratteristiche di malattia specificate. Per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie).

Il test genetico deve essere parte di un percorso di valutazione genetica che richiede una conoscenza esperta dell'argomento che derivi da una formazione non episodica. Tale conoscenza è indispensabile per molti momenti del percorso di consulenza genetica pre-test e post-test. Il test BRCA a fini prognostici e predittivi di risposta alle terapie può essere prescritto dal genetista, dall'oncologo, dai chirurghi

senologi con competenze oncologiche, che diventano responsabili anche di informare adeguatamente la paziente sugli aspetti genetici collegati ai risultati.

Bibliografia

1. Gnant M, Dueck AC, Frantal S, Martin M, Burstein HJ, Greil R, Fox P,; PALLAS groups and investigators. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol.* 2022 Jan 20;40(3):282-293. doi: 10.1200/JCO.21.02554. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34874182.
2. Loibl S, Marmé F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim SB, et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. *J Clin Oncol.* 2021 May 10;39(14):1518-1530. doi: 10.1200/JCO.20.03639. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33793299.
3. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, Zhang QY; monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020 Dec 1;38(34):3987-3998. doi: 10.1200/JCO.20.02514. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32954927; PMCID: PMC7768339.
4. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M; Abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer: results from a pre-planned monarchE overall survival interim analysis, including 4-year efficacy outcomes. *San Antonio Breast Cancer Symposium®*, December 6-10, 2022; GS1-09.
5. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, Del Mastro L, 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. doi: 10.1093/annonc/mdy127. PMID: 29873695.
6. Shepherd JH, Ballman K, Polley MC, Campbell JD, Fan C, Selitsky S, Fernandez-Martinez A, et al. CALGB 40603 (Alliance): Long-Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2022 Apr 20;40(12):1323-1334. doi: 10.1200/JCO.21.01506. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35044810; PMCID: PMC9015203.
7. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, Blohmer JU, 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 Jun;15(7):747-56. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3. Epub 2014 Apr 30. PMID: 24794243.
8. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, 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 Apr;19(4):497-509. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30111-6. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29501363.

9. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, Rugo HS, Wolmark N, O'Shaughnessy J, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2022 Apr;33(4):384-394. doi: 10.1016/j.annonc.2022.01.009. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35093516.
10. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549. PMID: 32101663.
11. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Feb 10;386(6):556-567. doi: 10.1056/NEJMoa2112651. PMID: 35139274.
12. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Oct 10;396(10257):1090-1100. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31953-X. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32966830.
13. Gianni L, Huang CS, Egle D, Bermejo B, Zamagni C, Thill M, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple negative, early high-risk and locally advanced breast cancer. *NeoTRIPaPDL1 Michelangelo randomized study; Abstract GS3-04 SABCs 2019*
14. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017 Jun 1;376(22):2147-2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645. PMID: 28564564.
15. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Jun 24;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34081848; PMCID: PMC9126186.
16. Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022 Oct 10;S0923-7534(22)04165-5. doi: 10.1016/j.annonc.2022.09.159. Epub ahead of print. PMID: 36228963.
17. Ganz PA, Bandos H, Spanic T, Friedman S, Muller V, Kummel S et al. Quality of life results from OlympiA: a phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)-adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER-2 negative early breast cancer. *SABCs. 2021; (abstr GS4-09)*