



Linee guida

CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO PRECOCE

Edizione 2023

Aggiornata al 20/11/2023

In collaborazione con





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 8 gennaio 2024**

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
	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 (Torino) e Dipartimento 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), IRCCS Istituto Oncologico Veneto, Padova
	Giuseppe Curigliano	AIOM	Sviluppo di Nuovi Farmaci per Terapie Innovative, Istituto Europeo di Oncologia (IEO) 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, Istituto Europeo di Oncologia (IEO) IRCCS, Milano
	Icro Meattini	AIRO	Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze; Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze
	Stefania Montemezzi	SIRM	Breast Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona
	Fabio Puglisi	AIOM	Dipartimento di Oncologia Medica, Centro di Riferimento Oncologico (CRO) IRCCS, Aviano (PN), e Università degli Studi di Udine
	Anna Sapino	SIAPEC	Anatomia Patologica, Istituto di Candiolo - FPO-IRCCS, Candiolo (Torino), e Dipartimento 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 prove
	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 prove
	Antonino Carmelo Tralongo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Valutazione e sintesi delle prove
	Marta Monteforte	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Valutazione e sintesi delle prove
	Giovanni Pappagallo	Dipartimento di Oncologia ULSS 13, Mirano (Venezia) – Valutazione e sintesi delle prove

Indice

Come leggere le raccomandazioni	9
Scopo e obiettivi della Linea guida	11
Algoritmi (1-11)	12
1. Dati epidemiologici	23
1.1 Incidenza	23
1.2 Mortalità	23
1.3 Sopravvivenza	23
1.4 Prevalenza	23
2. Fattori di rischio e prevenzione	24
2.1 Fattori di rischio	24
2.2 Screening	24
2.3 Chemioprevenzione	27
3. Inquadramento diagnostico	30
3.1 Classificazione istologica	30
3.2 Determinazione di HER2 nel carcinoma della mammella: raccomandazioni ASCO/CAP	33
3.3 Classificazione molecolare	33
3.3.1 Classificatori prognostici genomici	35
3.4 Classificazione secondo il sistema TNM	38
3.5 Fattori prognostici e predittivi	42
3.6 Esami richiesti per la stadiazione	44
3.7 Raccomandazioni per l'uso della RM mammaria	45
4. Trattamento del carcinoma in situ e microinvasivo	47
4.1 Carcinoma duttale in situ	47
4.1.1 Terapia locale	47
4.1.2 Terapia sistemica	54
4.2 Malattia di Paget	57
4.3 Carcinoma duttale in situ con microinvasione (T1mi).....	58
4.4 Neoplasia lobulare in situ/carcinoma lobulare in situ	59
5. Trattamento del carcinoma infiltrante operabile	62
5.1 Trattamenti locoregionali	62

5.1.1 Chirurgia mammaria	62
5.1.2 Special topics	64
<i>Localizzazione delle lesioni non palpabili</i>	64
<i>Chirurgia mammaria in donne giovani (<40 anni)</i>	65
<i>Ri-escissione chirurgica per margini positivi</i>	65
<i>Chirurgia mammaria per tumori multifocali o multicentrici</i>	65
<i>Chirurgia oncoplastica</i>	66
<i>Chirurgia mammaria dopo terapia sistemica neoadiuvante</i>	66
<i>Mastectomie conservative</i>	67
<i>Ricostruzione immediata dopo mastectomia</i>	67
<i>Carcinoma occulto (CO) – CUP syndrome</i>	68
<i>Carcinoma lobulare infiltrante (CLI)</i>	68
5.1.3 Chirurgia ascellare omolaterale	70
<i>Dissezione ascellare</i>	70
<i>Biopsia del linfonodo sentinella</i>	71
<i>Metastasi nel linfonodo sentinella</i>	72
<i>Micrometastasi nel linfonodo sentinella</i>	74
<i>Chirurgia ascellare nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo candidate a terapia sistemica neoadiuvante o che hanno già effettuato terapia sistemica neoadiuvante</i>	75
5.1.4 Radioterapia	79
<i>Radioterapia dopo chirurgia conservativa</i>	80
<i>Irradiazione parziale della mammella</i>	83
<i>Radioterapia della parete toracica dopo mastectomia</i>	85
<i>Radioterapia delle stazioni linfonodali</i>	86
<i>Radioterapia nelle neoplasie localmente avanzate</i>	89
5.2 Trattamenti sistemici adiuvanti	90
5.2.1 Strategia terapeutica sistemica adiuvante	90
5.2.2 Ormonoterapia adiuvante	93
5.2.2.1 Ormonoterapia adiuvante nelle donne in pre-menopausa	94
<i>Opzioni di ormonoterapia adiuvante nelle donne in pre-menopausa</i>	94
<i>Estensione della terapia endocrina adiuvante nelle donne in pre-menopausa oltre i 5 anni</i>	103
5.2.2.2 Ormonoterapia adiuvante nelle donne in post-menopausa	104
<i>Opzioni terapeutiche nelle donne in post-menopausa</i>	104
<i>Estensione della terapia endocrina adiuvante nelle donne in post-menopausa oltre i 5 anni</i>	107

5.2.2.3 Ormonoterapia adiuvante associata ad inibitore di cicline (CDK) 4/6	
nelle donne ad alto rischio di recidiva	111
5.2.3 Chemioterapia adiuvante	114
5.2.4 Terapia adiuvante con agenti anti-HER2	123
<i>Cardiotossicità della terapia anti-HER2</i>	125
<i>Possibilità di de-escalation nel trattamento adiuvante per pazienti con tumore HER2-</i>	
<i>positivo</i>	126
<i>Possibilità di escalation nel trattamento adiuvante per pazienti con tumore HER2-</i>	
<i>positivo</i>	131
5.3 Terapia sistemica neoadiuvante nel carcinoma mammario operabile	133
5.3.1 Obiettivi e selezione delle pazienti	134
5.3.2 La risposta patologica	136
5.3.3 Valutazione pre-trattamento	136
5.3.4 Strategie di trattamento sistemico neoadiuvante in accordo al sottotipo di carcinoma	
mammario	137
5.3.5 Valutazione post-terapia neoadiuvante	141
<i>Terapia post-chirurgica</i>	142
5.4 Terapia sistemica nella neoplasia mammaria operabile BRCA-correlata	145
6. Bifosfonati e denosumab nella prevenzione primaria delle fratture ossee	148
7. Gestione del follow-up	155
8. Trattamento della recidiva locoregionale	172
9. Carcinoma mammario nella donna anziana	175
9.1 Cause di morte competitive rispetto al carcinoma mammario	175
9.2 Valutazione geriatrica multidimensionale	175
9.3 Trattamenti locoregionali	176
9.4 Terapia sistemica adiuvante	181
10. Situazioni cliniche particolari	188
10.1 Carcinoma mammario bilaterale	188
10.2 Carcinoma mammario maschile	188
10.3 Carcinoma mammario in gravidanza	190
10.4 Carcinoma mammario ad istologia rara e lesioni filloidi	194

11. Counseling genetico finalizzato al trattamento	201
11.1 Criteri per l’invio alla consulenza genetica oncologica	201
11.2 Gestione del rischio aumentato in donne sane con variante patogenetica BRCA1/2	205
11.3 Trattamento delle pazienti con variante patogenetica BRCA1/2 e diagnosi di carcinoma mammario	212
12. Bibliografia	216
<i>Allegato 1: Lesioni proliferative intraduttali e neoplasia lobulare</i>	264
<i>Allegato 2: Determinazione di HER2 nel carcinoma della mammella. Raccomandazioni ASCO/CAP</i> .	267
<i>Allegato 3: “La prescrizione dei Test Molecolari Multigenici Prognostici di Tumori (TMMP) della mammella”</i>	283
<i>Allegato 4: Classificazione AJCC 2017 - Ottava edizione</i>	285
<i>Allegato 5: Modelli di Gail e Tyrer-Cuzyck di predizione del rischio di carcinoma mammario</i>	291
<i>Allegato 6: Elementi degli studi sui biomarcatori tumorali che costituiscono la determinazione dei livelli di evidenza</i>	293
<i>Allegato 7: Modalità di riparto delle risorse per l’accesso ai test genomici multigenici per il carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce</i>	294
<i>Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l’approccio GRADE)</i>	295
<i>Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi</i>	396
<i>Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche: Metodologia applicata alle linee guida AIOM</i>	459
<i>Appendice 4: Commenti dei revisori esterni</i>	488
<i>Appendice 5: Conflitti di interesse</i>	490

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione.
La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (vedi capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

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

(1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

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

(2) RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

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

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

(3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

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

CONFLITTO DI INTERESSE

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

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

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

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

GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

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

Scopo e obiettivi della Linea guida

Le finalità delle Linee guida AIOM sono:

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

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

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

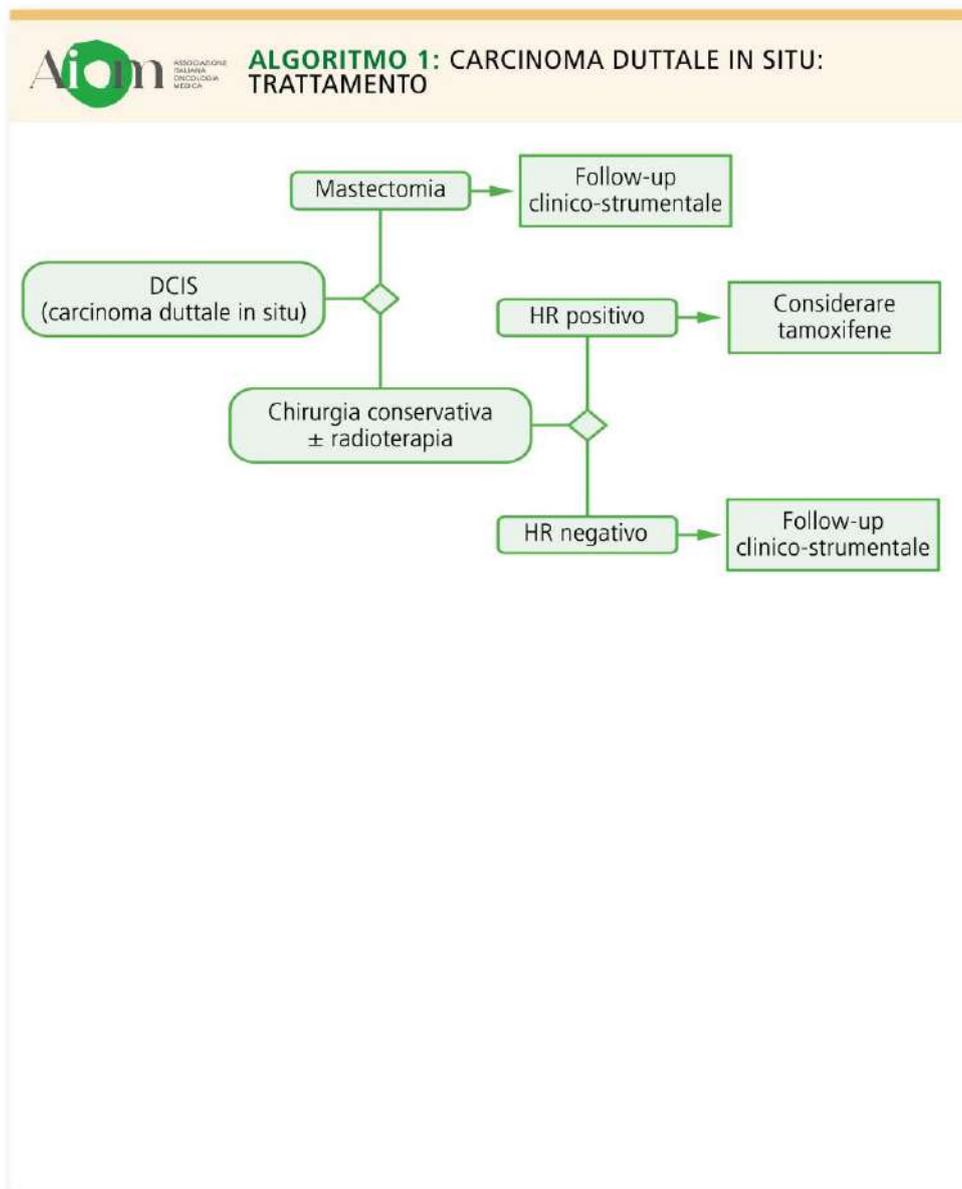
Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la qualità delle prove è stata valutata secondo il metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

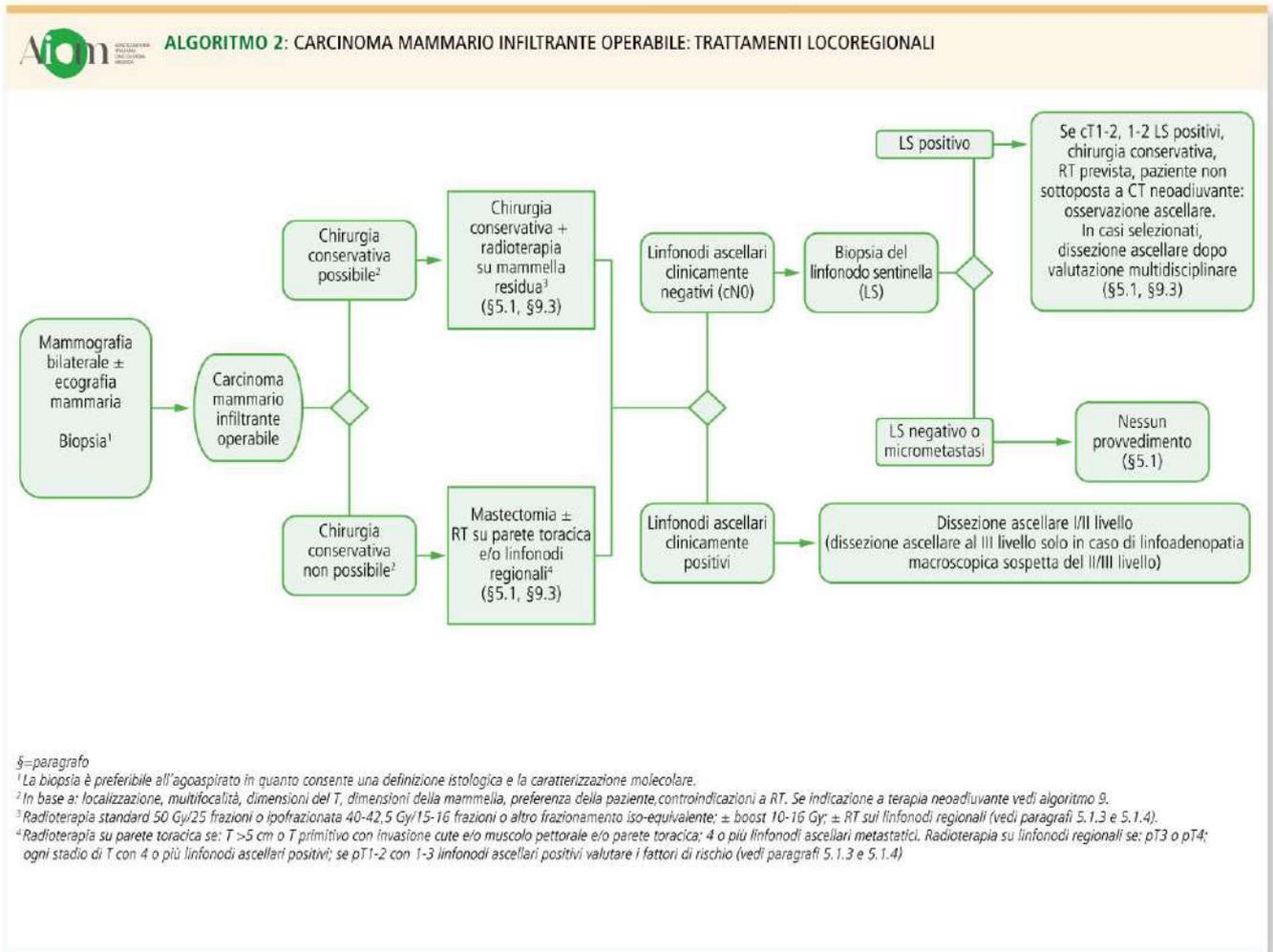
La presente Linea guida ha, come membro stabile del panel, un rappresentante dei pazienti, che è coinvolto nel processo di produzione a partire dalla formulazione dei quesiti clinici fino alla votazione della forza della raccomandazione. Per i quesiti affrontati con l’intero processo GRADE viene cercata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

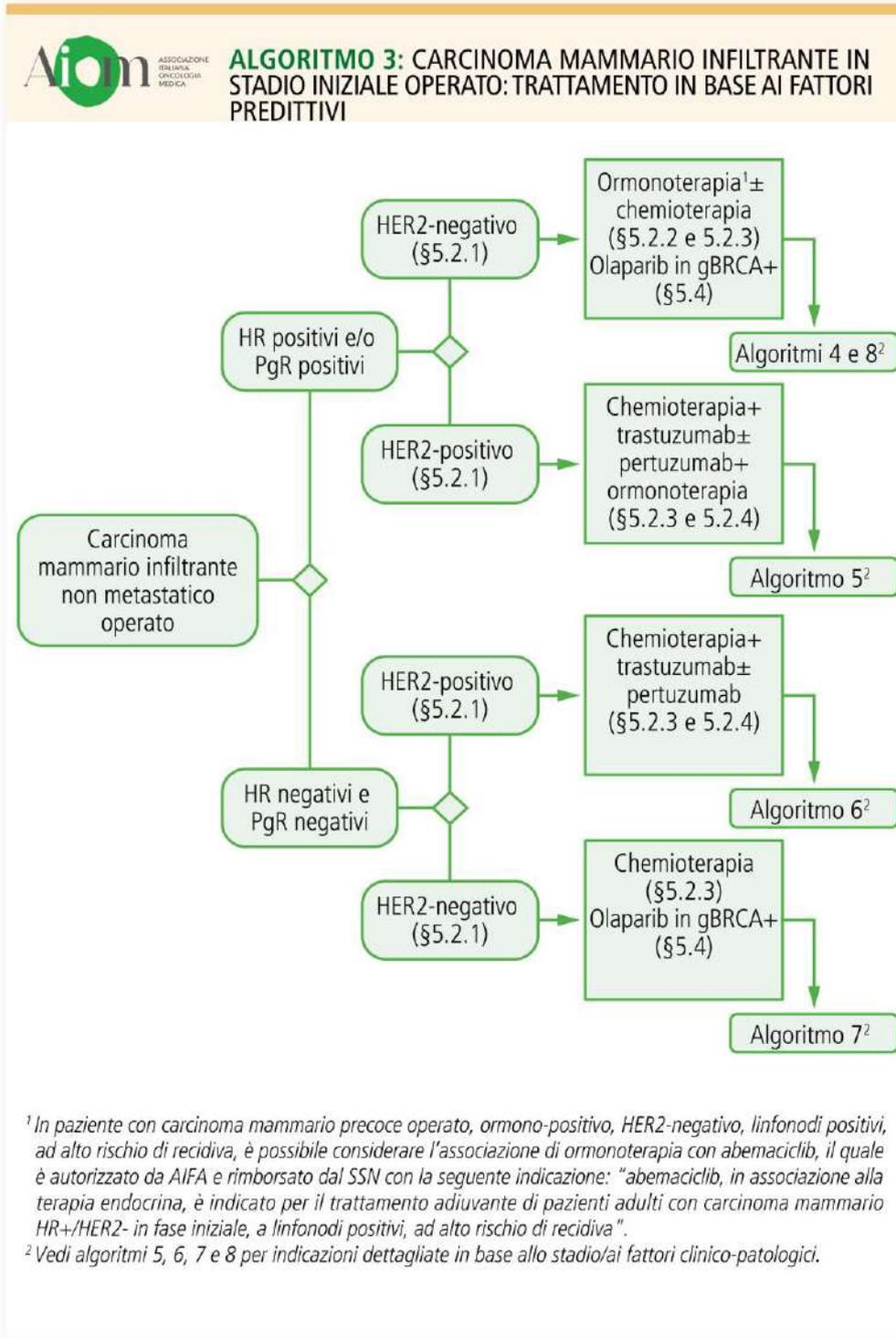
La Linea guida AIOM “Carcinoma mammario in stadio precoce” ha lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: la prevenzione (capitolo 2); l’inquadramento diagnostico (capitolo 3); il trattamento del carcinoma mammario in situ e microinvasivo (capitolo 4); il trattamento del carcinoma mammario infiltrante operabile (capitolo 5) e la terapia sistemica neoadiuvante nel carcinoma mammario operabile o localmente avanzato non operabile (paragrafo 5.3); la gestione del follow-up (capitolo 7); il trattamento della recidiva locoregionale (capitolo 8); il carcinoma mammario nella donna anziana (capitolo 9) o altre situazioni cliniche particolari (capitolo 10), come il carcinoma mammario bilaterale, maschile o in gravidanza. Verranno infine fornite raccomandazioni in merito al counseling genetico (capitolo 11). Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui la Linea guida si rivolge è rappresentata da soggetti con sospetto clinico o con diagnosi di neoplasia mammaria. Per la valutazione di rilevanti condizioni cliniche (ad es. comorbidità) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto. Infine, si specifica che nel testo della Linea guida sono presenti affermazioni che non hanno richiesto lo sviluppo di quesito clinico in quanto relative alla pratica clinica comune e pertanto da considerare assodate.

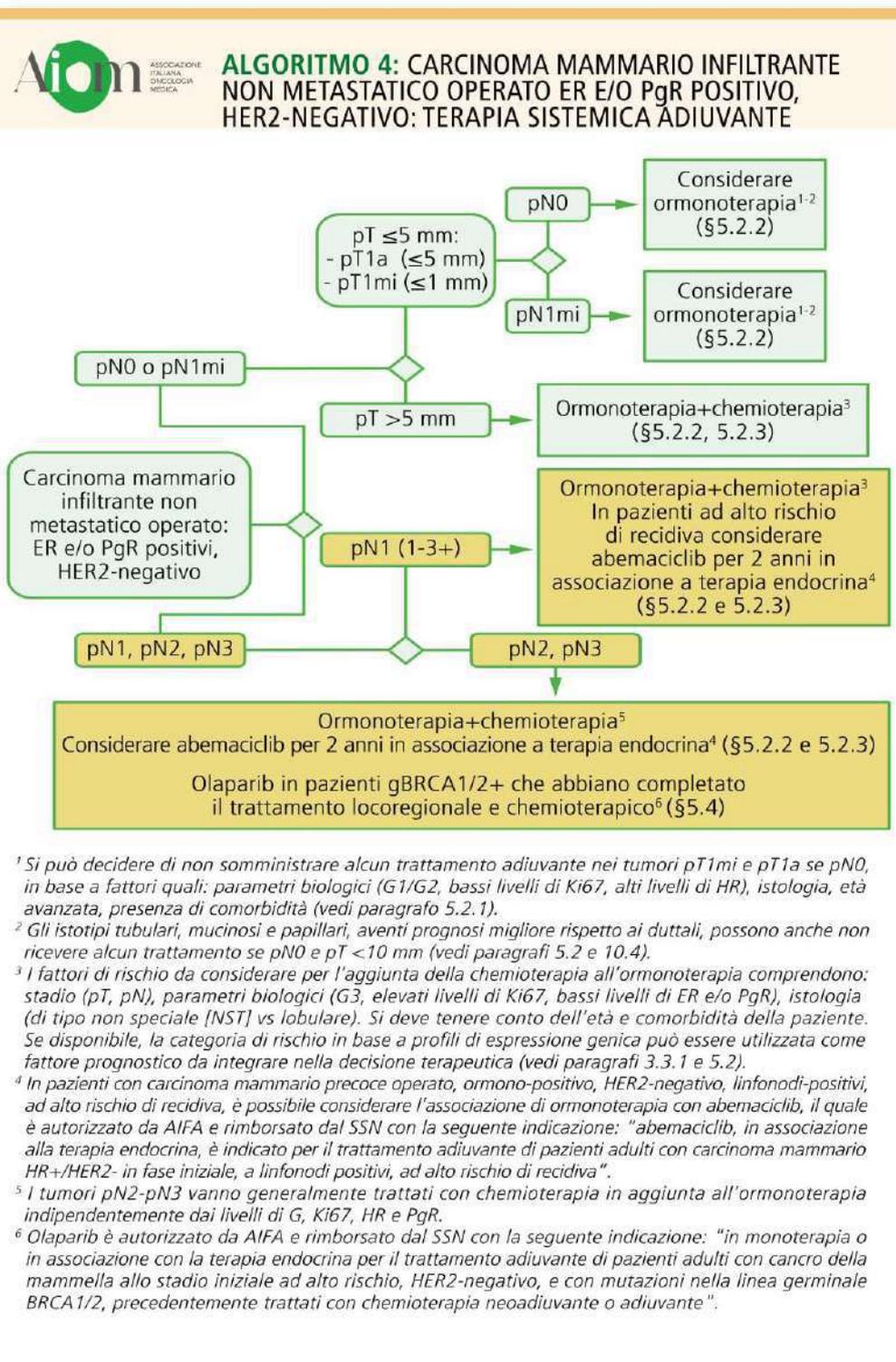
ALGORITMI

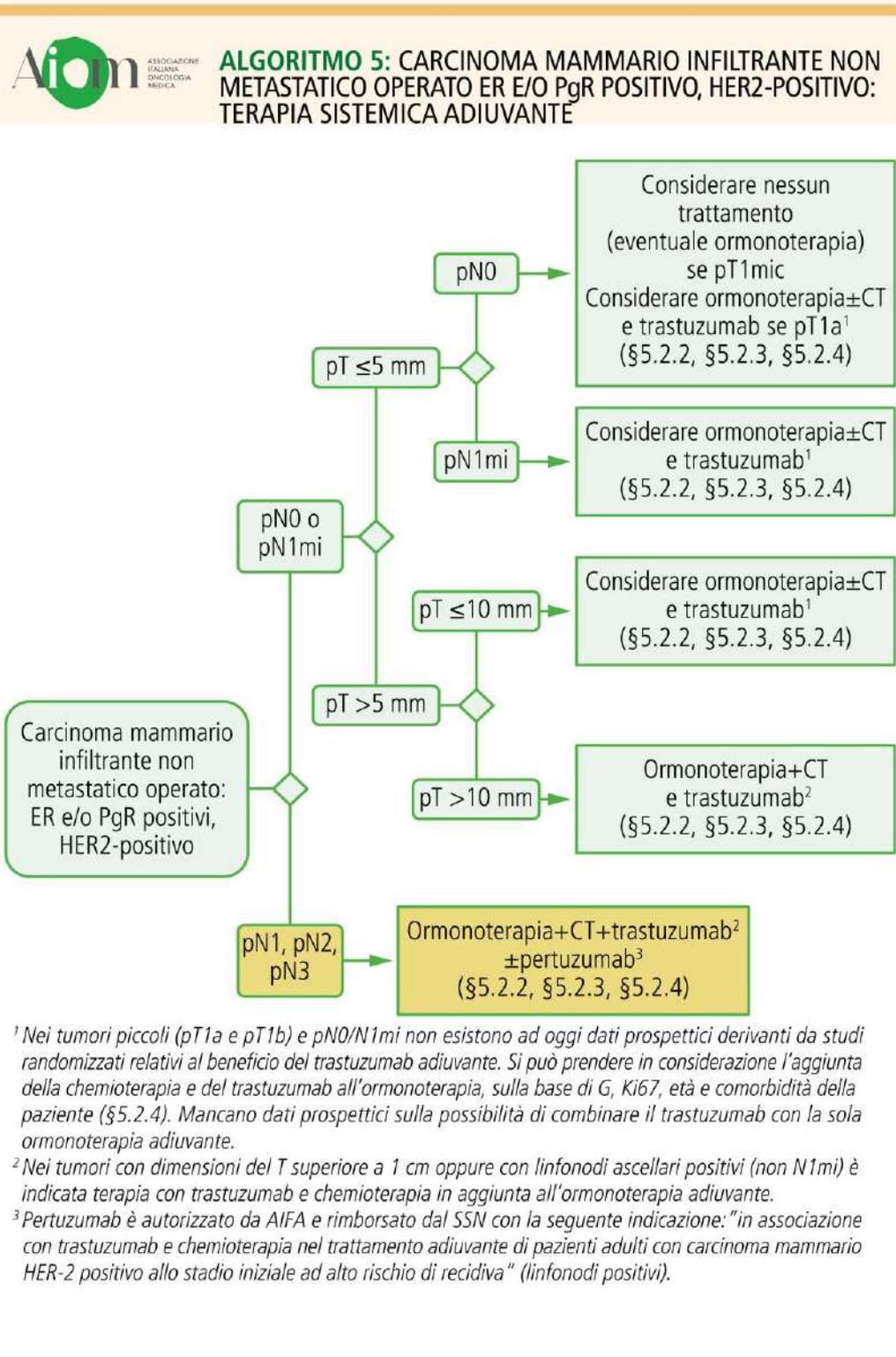
Vengono considerati nelle raccomandazioni e nei diagrammi di flusso diagnostico-terapeutici farmaci autorizzati e rimborsati dall’AIFA. Nel caso di farmaci in fascia C non negoziata (Cnn) ne viene data esplicita informazione.

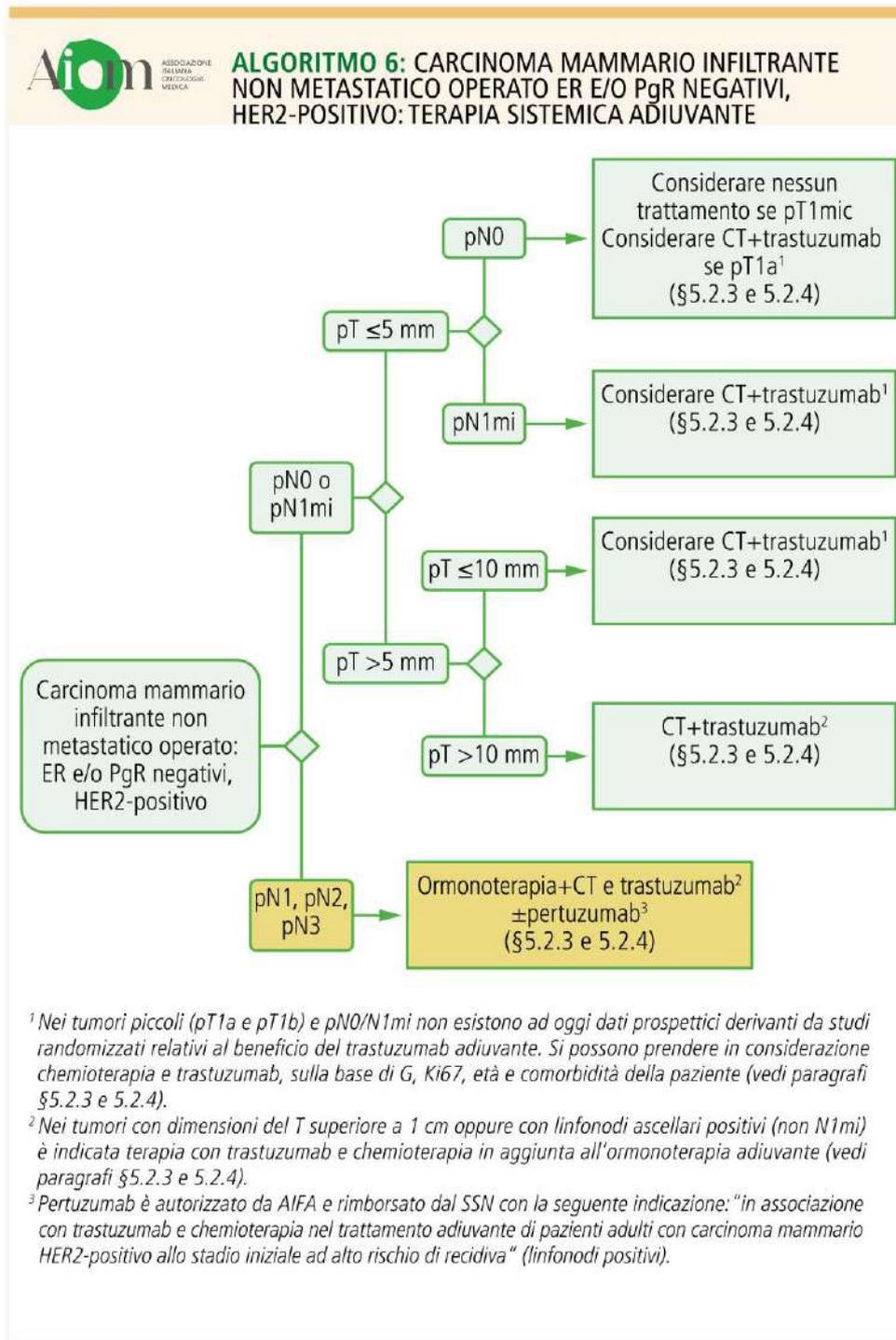


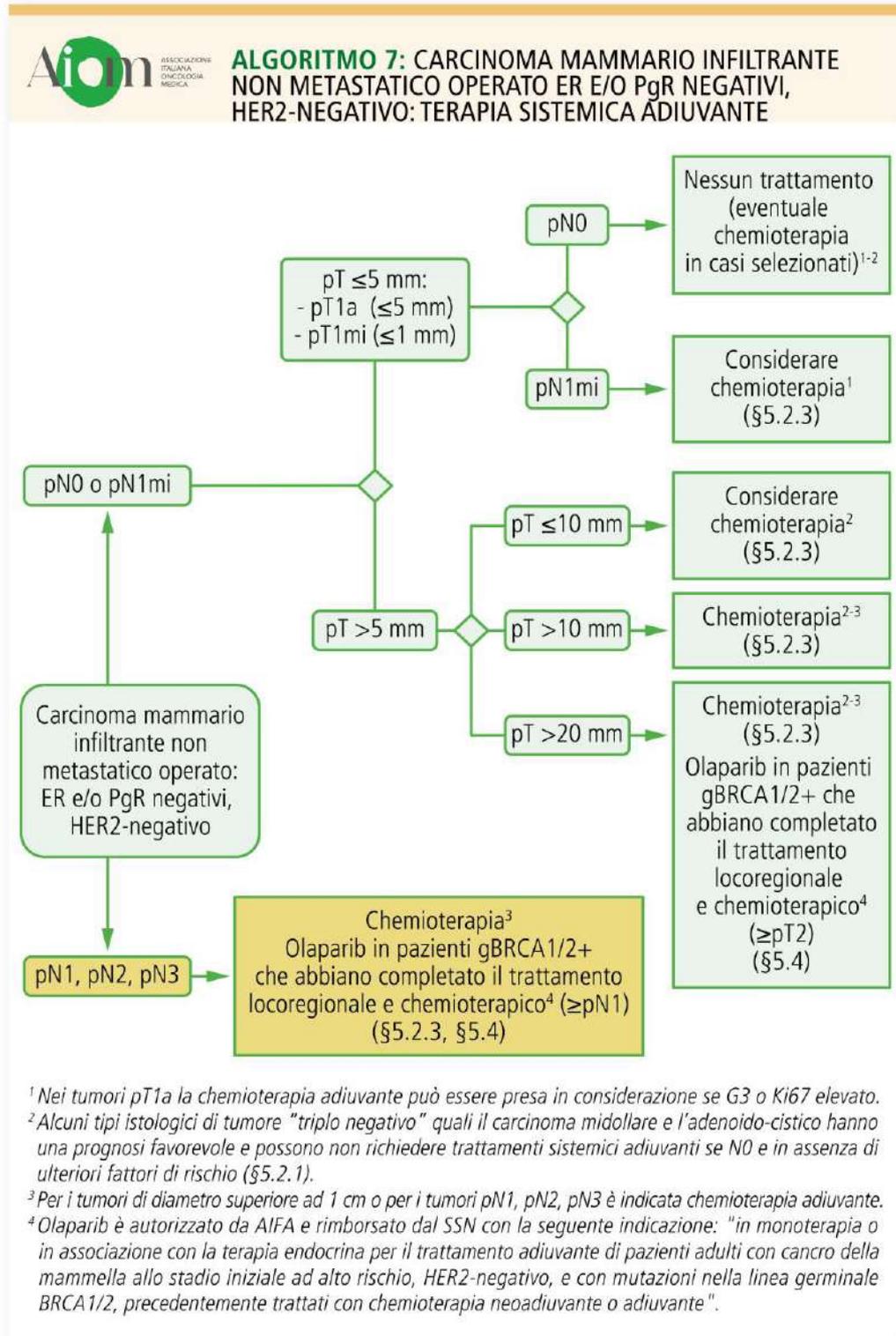


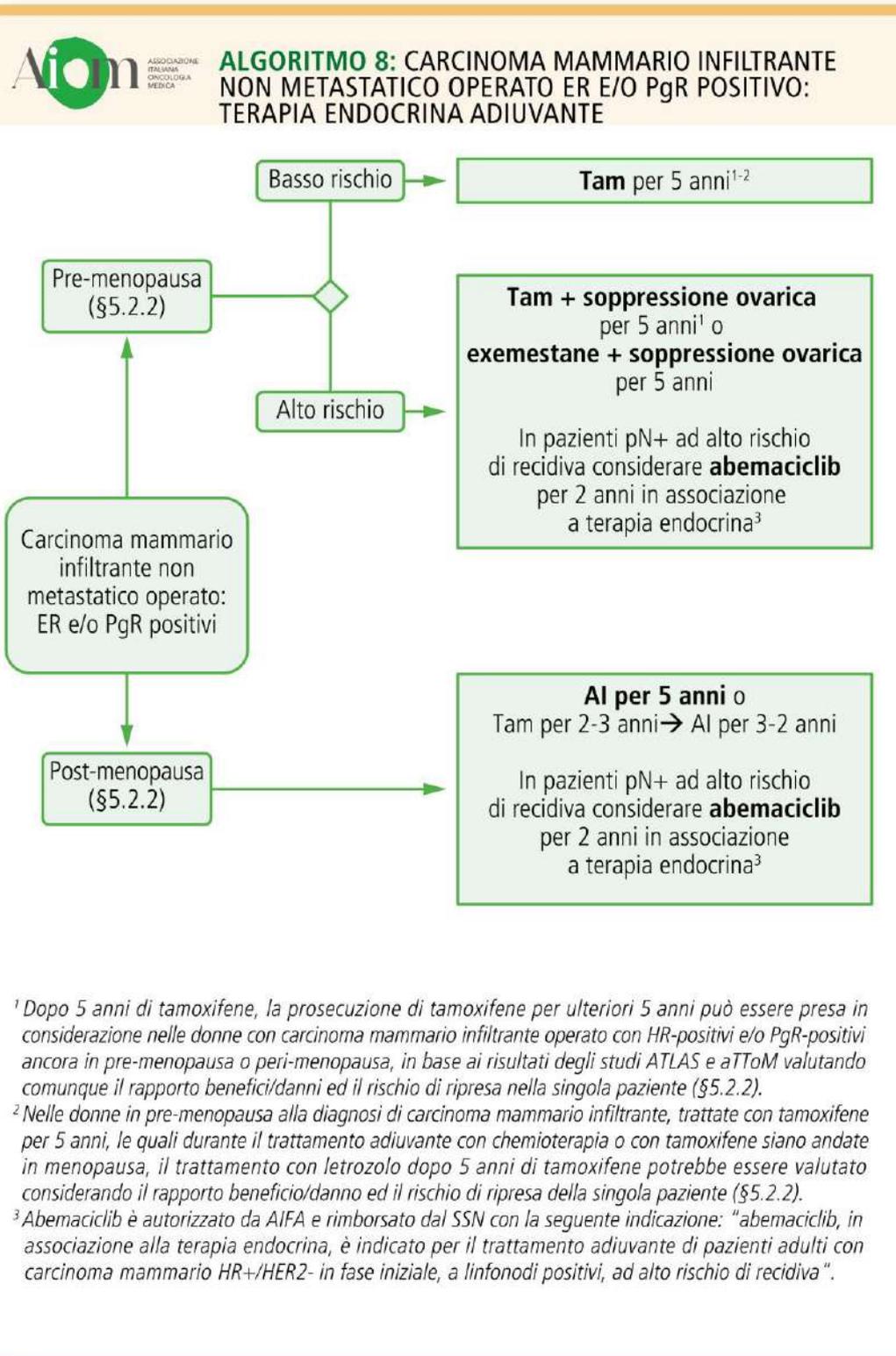


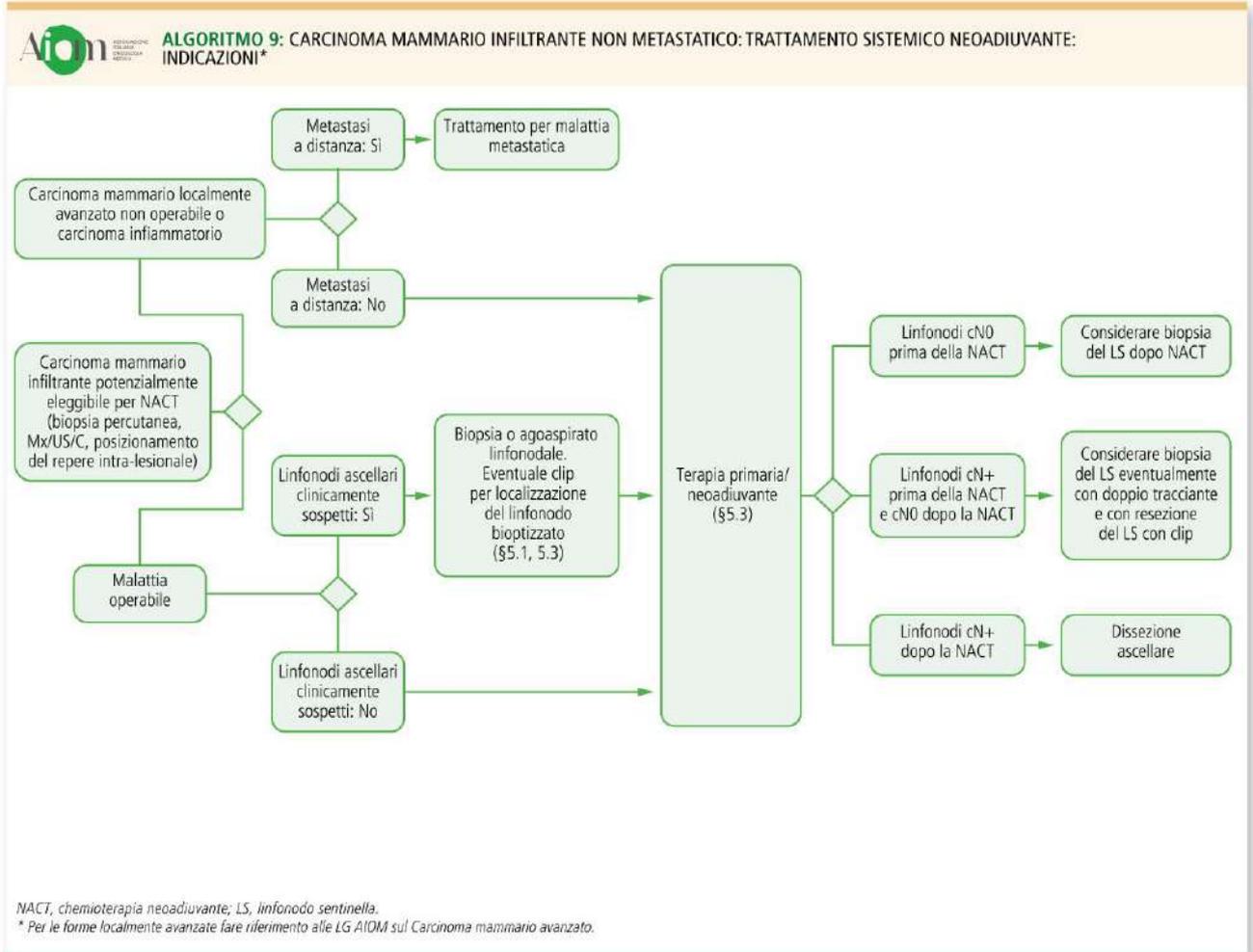


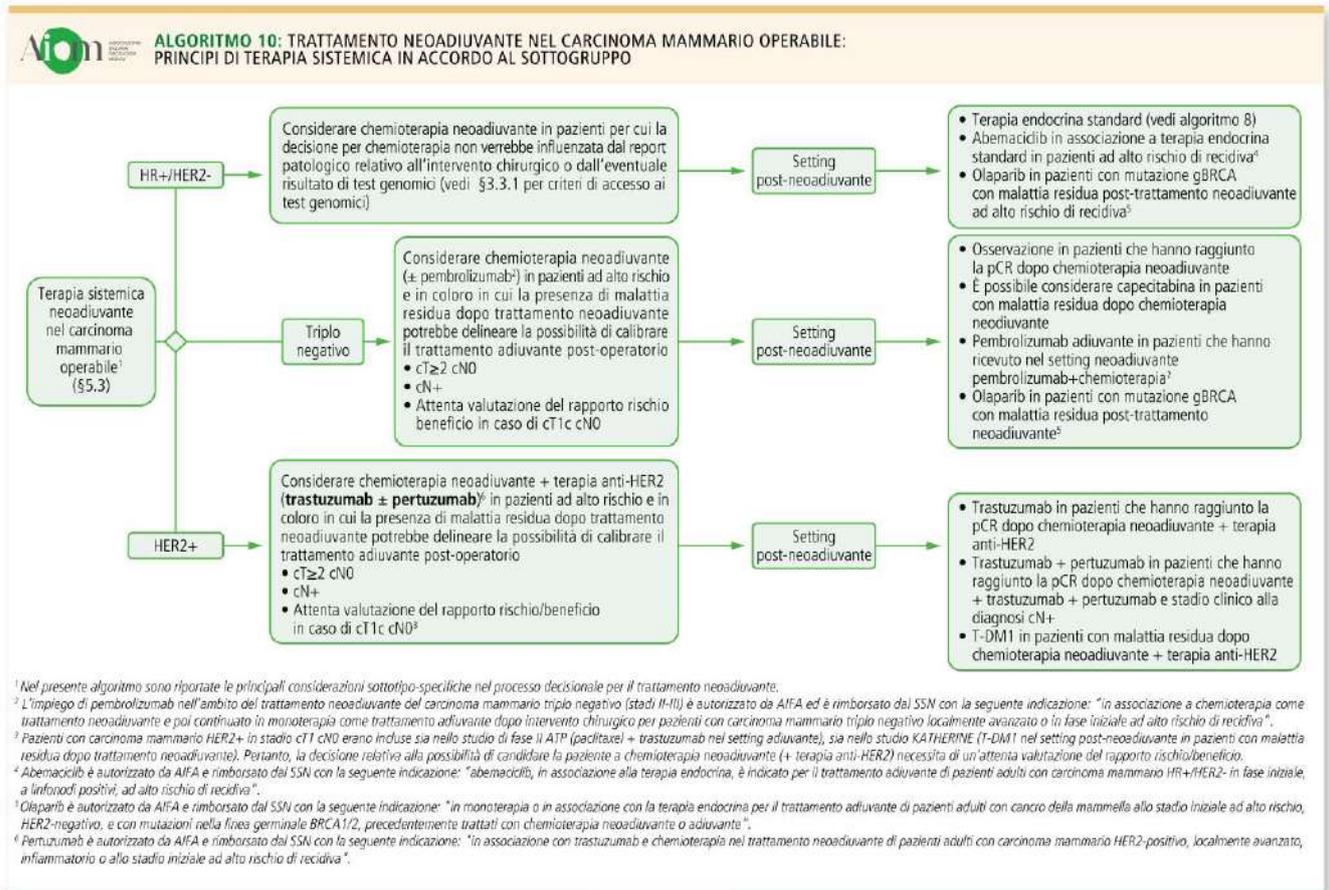


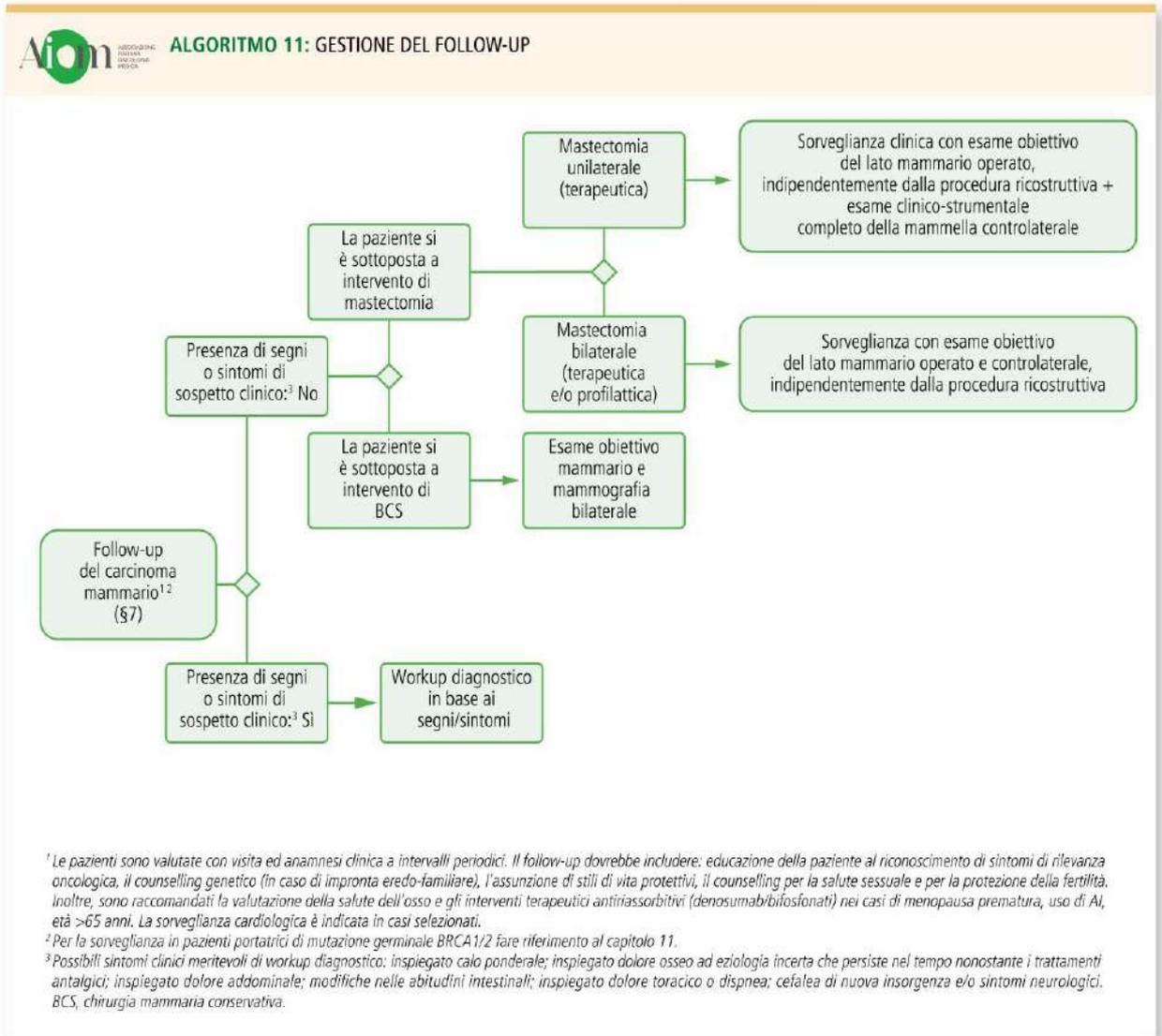












1 Dati epidemiologici

1.1 Incidenza

Secondo AIRTUM, sono stati stimati nel 2020 in Italia circa 55.000 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile. Non considerando i carcinomi cutanei, il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (30%) è un tumore mammario¹. Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, i tumori della mammella rappresentano il tumore più frequentemente diagnosticato in tutte le fasce d'età (0-49 anni: 41%, 50-69 anni: 35%, +70 anni: 22%)^{1,2}. Il trend di incidenza del tumore della mammella in Italia appare in leggero aumento (+0,3% per anno) fino al biennio 2019-2020¹.

1.2 Mortalità

Nel 2021 sono stati stimati circa 12.500 decessi per carcinoma mammario in Italia, rappresentando la prima causa di morte per tumore nelle donne¹. Si conferma una diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (meno 6% dal 2015 al 2020), attribuibile alla maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce e ai progressi terapeutici¹.

1.3 Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore della mammella in Italia è pari all'88%¹.

1.4 Prevalenza

Complessivamente in Italia vivono oltre 834.200 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 al 23% di tutti i casi prevalenti (uomini e donne)¹.

2 Fattori di rischio e prevenzione

2.1 Fattori di rischio

I principali fattori di rischio sono rappresentati da: **età**, **fattori riproduttivi** correlati con maggiore esposizione estrogenica, **fattori ormonali** (ad es. terapia ormonale sostitutiva), **fattori dietetici** (elevato consumo alcolico e di grassi animali, basso consumo di fibre) e **metabolici** (obesità, sindrome metabolica), **pregressa radioterapia** (a livello toracico e specialmente se prima dei 30 anni d'età), **precedenti displasie o neoplasie mammarie, familiarità ed ereditarietà** (BRCA1/2, o altri fattori ereditari quali mutazione ATM, PALB2, p53 [sindrome di Li-Fraumeni], PTEN [sindrome di Cowden], STK11/LKB [sindrome di Peutz-Jeghers]).

2.2 Screening

SCREENING NELLA POPOLAZIONE GENERALE: In Italia, i programmi di screening mammografico prevedono l'esecuzione di una mammografia ogni 2 anni nelle donne tra i 50 e i 69 anni, ed in alcune regioni fino all'età di 74 anni. In alcune regioni è stata inoltre adottata l'estensione dello screening a donne tra 45 e 49 anni con mammografia annuale.

La modalità organizzata di screening di popolazione è preferibile rispetto a quella spontanea e la mammografia digitale (*digital mammography*, DM) è da preferire alla mammografia analogica (film-screen)^{3,4}.

Nel corso del 2019 sono state pubblicate le nuove Linee guida europee per lo screening mammografico⁵ redatte dalla European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC⁶), riportate nella tabella 2.1.

Le donne dovrebbero comunque essere adeguatamente informate circa la possibilità di andare incontro a falsi positivi o a sovradiagnosi, intesa come diagnosi e trattamento di un tumore che non si sarebbe reso clinicamente evidente nel corso della loro vita in assenza di screening^{7,8}.

Tabella 2.1 Raccomandazioni secondo le Linee guida ECIBC

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

Le Linee guida ECIBC raccomandano di utilizzare come modello di screening quello “organizzato” rispetto a quello “spontaneo-opportunistico”.

L'utilizzo della tomosintesi (*digital breast tomosynthesis*, DBT) nello screening della popolazione generale è tuttora oggetto di studi.

Un report che raggruppava alcuni dei risultati sopracitati ha riportato che la DBT garantisce un aumento del detection rate da 0,5 a 2,7 per 1000 donne sottoposte a screening e una riduzione del tasso di richiamo da 3,6 a 0,8 per 100 donne sottoposte a screening. Per le donne asintomatiche con un rischio moderato, le linee guida dell'ECIBC suggeriscono di non utilizzare sia la DBT sia la DM nel contesto di un programma di screening organizzato (raccomandazione condizionale, livello di evidenza molto basso). Il Guidelines Development Group (GDG) dell'ECIBC ha convenuto che l'equilibrio tra benefici e danni è probabilmente a favore della DBT, ma la certezza delle prove è molto bassa. Sulla base di multipli studi analizzati⁹⁻¹², la DBT ha infatti dimostrato un tasso di diagnosi più elevato, tuttavia non superiore a 206/100.000. L'incoerenza dei risultati circa il rilevamento dei cancro-intervallo (che non seguono la direzione prevista dei risultati) suggerisce che un'ampia percentuale di tumori rilevati può essere effettivamente considerata una sovradiagnosi.

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 BRCA2, i controlli strumentali vengono da pratica clinica iniziati all'età di 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane.

La risonanza magnetica (RM) mammaria con mezzo di contrasto (MdC) con cadenza annuale di screening, trova indicazione nelle donne ad alto rischio¹³ definite come segue:

- mutazione *BRCA1* o *BRCA2*; altre mutazioni che determinano un rischio più elevato di sviluppare un carcinoma della mammella (vedi paragrafo 2.1);
- rischio lifetime 20-25% secondo i comuni modelli di predizione del rischio (modelli di Gail e Tyrer-Cuzzyck di predizione del rischio di carcinoma mammario – Allegato 5);
- 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 *BRCA1*¹⁴. Ciò induce ad evitare la mammografia se si esegue la RM, nelle donne con età inferiore a 35 anni, anche in considerazione dell'aumentato rischio di carcinogenesi radioindotta correlata alla ridotta azione oncosoppressiva¹⁵. Se si esegue la RM, anche l'ecografia non apporta guadagno diagnostico¹⁶, anche se eseguita a cadenza semestrale¹⁷. La combinazione di mammografia ed ecografia è invece opportuna nelle donne ad alto rischio che non possono eseguire la RM.

Sulla base delle evidenze disponibili^{18,19}, le donne sottoposte a radioterapia toracica prima dei 30 anni di età con dose cumulativa ≥ 10 Gy dovrebbero essere invitate a partire dai 25 anni o almeno da 8 anni dopo la radioterapia toracica a partecipare a un programma di sorveglianza dedicato comprensivo di:

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

(eventualmente tomosintesi) annuale o biennale o per la prosecuzione dello screening intensivo con mammografia e RM annuali.

2.3 Chemioprevenzione

I dati della più recente revisione sistematica, che ha valutato i risultati provenienti da 8 studi randomizzati di fase III (n=54.651) su tamoxifene, raloxifene ed inibitori dell'aromatasi (anastrozolo ed exemestane) verso placebo e da un trial di confronto tra tamoxifene e raloxifene (n=19.747), suggeriscono l'efficacia della chemioprevenzione in donne a diversi livelli di rischio²⁰. In particolare, sia i SERMs sia gli inibitori dell'aromatasi erano associati con un minor rischio di neoplasia mammaria di tipo invasivo dopo 3-5 anni di assunzione rispetto al placebo, con tamoxifene caratterizzato da maggiore effetto rispetto a raloxifene nell'ambito del confronto diretto. La riduzione del rischio era significativa per tumori a recettori ormonali positivi ma non a recettori ormonali negativi.

In una metanalisi relativa al solo utilizzo dei SERMs (tamoxifene, raloxifene, arzoxifene e lasofoxifene) si è evidenziato un aumento significativo degli eventi tromboembolici accanto ad una riduzione significativa del 34% nell'incidenza di fratture²¹.

L'uso degli inibitori dell'aromatasi in chemioprevenzione si è dimostrato efficace in due trial di fase III placebo controllati²²⁻²⁴, con vantaggio confermato anche nelle donne con pregressa diagnosi di DCIS controlaterale trattate con mastectomia²³. Nel complesso non sono emerse differenze significative in eventi avversi severi, in particolare non si è osservato un aumento significativo di fratture, nonostante sia stato evidenziato un trend (non significativo) al maggior rischio di tromboembolia polmonare, TIA ed infarto, oltre ad eccesso di sintomi quali vampate di calore, dolori articolari e muscolo-tendinei, diarrea. L'incidenza di osteoporosi non è stata valutata sistematicamente, e la valutazione del rapporto costo/beneficio appare difficile²³.

Recentemente è stato pubblicato uno studio su 500 donne affette da iperplasia atipica, carcinoma lobulare o duttale in situ, trattate con tamoxifene 5 mg/die verso placebo per 3 anni, che ha dimostrato un effetto significativo in termini di prevenzione del carcinoma mammario (number-needed-to-treat=22 in 5 anni), soprattutto in donne in post-menopausa e con bassi livelli di estradiolo²⁵.

Sulla base di tali studi il NICE ha pubblicato nel giugno 2013 ed aggiornato nel novembre 2019 le proprie linee guida (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>) indicando che **il trattamento preventivo con tamoxifene in pre-menopausa e con anastrozolo in post-menopausa, tranne che in presenza di severa osteoporosi, dovrebbe essere offerto a donne con elevato rischio (incluse donne con mutazione BRCA1/2, TP53 e le condizioni rare che comportano un aumento del rischio di carcinoma mammario) 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-Cuzick²⁶.**

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.

Nelle donne a rischio in età pre-menopausale andrebbe proposto solo il tamoxifene a 20 mg/die per 5 anni a partire dai 35 anni dopo aver completato il proprio desiderio di gravidanza.

Recenti scoperte hanno mostrato che l'inattivazione di RANK nell'epitelio mammario di topi BRCA1-mutati ritardava l'insorgenza e la progressione neoplastica ponendo le basi per studi di chemoprevenzione con denosumab in questa popolazione²⁷. Lo studio randomizzato BRCA-P, che utilizza un dosaggio di 120 mg di denosumab semestrale verso placebo in donne sane BRCA1-mutate, è attualmente in corso allo scopo di verificare la riduzione dell'incidenza di tumori mammari ed ovarici.

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

- In Italia, con la determina del 29/11/2017, **AIFA ha inserito il tamoxifene nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale** istituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il **trattamento preventivo del carcinoma mammario in donne ad**

alto rischio (donne con rischio di sviluppare un tumore della mammella nei futuri 5 anni $\geq 1,66\%$ secondo il modello di Gail (vedi Allegato 5) **o con un rischio $>8\%$ a 10 anni nella decade 40-50 o $>30\%$ lifetime secondo il modello Tyrer-Cuzick** (vedi Allegato 5).

Inoltre, con la medesima determina del 29/11/2017 AIFA ha inserito **raloxifene nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per il trattamento preventivo del carcinoma mammario in donne in post-menopausa ad alto rischio** (rischio di sviluppare un carcinoma mammario 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 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 più utilizzata classificazione anatomico-patologica dei tumori della mammella dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO)²⁸ risale al 2019 (tumourclassification.iarc.who.int) e prevede i tipi istologici riportati nella tabella 3.1.

Il **carcinoma invasivo o infiltrante di istotipo non speciale** (non special type, NST), comunemente noto come carcinoma duttale di tipo non altrimenti specificato (NAS), comprende il gruppo più ampio di carcinomi invasivi della mammella (70-80%) e rappresenta una definizione di default che identifica un gruppo eterogeneo di carcinomi che non presentano caratteristiche sufficienti per poterli classificare come tipi istologici speciali (così come avviene invece per altri tumori, ad es. 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 mm², piuttosto che riportare come denominatore della conta mitotica 10 campi ad alto ingrandimento.
3. Il carcinoma midollare non è più riconosciuto come entità a sé stante, ma viene considerato come un carcinoma NST con ricca componente linfocitaria.
4. Il capitolo dei carcinomi neuroendocrini è rinominato come “neoplasie neuroendocrine” (NEN) che comprendono: i) il tumore neuroendocrino (NET); ii) il carcinoma neuroendocrino (NEC). Tale modifica è stata proposta per poter maggiormente adeguare la classificazione di queste lesioni a quella comunemente adottata in altri organi, come ad esempio il tratto gastrointestinale. Per NET si intende una lesione che ha caratteristiche morfologiche tipiche di una proliferazione neuroendocrina che presenta crescita a nidi o a trabecole ed esprime marcatori neuroendocrini in maniera diffusa, ed è comunemente di basso grado (G1, G2). Sono lesioni che tipicamente esprimono il recettore degli estrogeni, hanno un basso Ki67 e mostrano negatività per HER2. Sebbene venga usato il termine

“tumore” e non “carcinoma”, la loro gestione multidisciplinare non differisce dagli altri carcinomi della mammella.

I NEC sono lesioni neoplastiche scarsamente differenziate, presentano grado G3 e riconoscono quali entità il NEC a piccole cellule e il NEC a grandi cellule. Rimane la possibilità di classificare un carcinoma come “NST con differenziazione neuroendocrina” quando non rientra nelle caratteristiche morfologiche sopra riportate pur esprimendo focalmente marcatori neuroendocrini.

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)²⁸

TUMORI EPITELIALI
Carcinoma mammario infiltrante
TUMORI EPITELIALI DELLA MAMMELLA
Carcinoma infiltrante di istotipo non speciale (NST)/Carcinoma duttale infiltrante NAS^
Carcinoma lobulare
Carcinoma tubulare
Carcinoma cribriforme
Carcinoma mucinoso
Cistoadenocarcinoma mucinoso
Carcinoma infiltrante micropapillare
Adenocarcinoma apocrino
Carcinoma metaplastico
<i>Tumori rari del tipo ghiandole salivari</i>
Carcinoma a cellule aciniche
Carcinoma adenoideo cistico
Carcinoma secretorio
Carcinoma mucoepidermoide
Adenocarcinoma polimorfo
Carcinoma a cellule alte con polarità invertita

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

Adenomi

Adenoma tubulare NAS
Adenoma lattazionale
Adenoma duttale NAS

Tumori epiteliali-mioepiteliali

Adenoma pleomorfo
Adenomioepitelioma NAS
Adenomioepitelioma con carcinoma
Carcinoma epiteliale-mioepiteliale

Neoplasie papillari

Papilloma intraduttale
Carcinoma duttale in situ
Carcinoma papillare incapsulato
Carcinoma papillare incapsulato con invasione
Carcinoma solido-papillare in situ
Carcinoma solido-papillare con invasione
Adenocarcinoma intraduttale papillare con invasione

Neoplasia lobulare non invasiva

Iperplasia lobulare atipica
Carcinoma lobulare in situ NAS
Carcinoma lobulare in situ classico
Carcinoma lobulare in situ florido
Carcinoma lobulare in situ pleomorfo

Carcinoma duttale in situ (CDIS)

Carcinoma intraduttale, non-infiltrante, NAS, CDIS di basso grado
CDIS di grado nucleare intermedio
CDIS di alto grado nucleare

TUMORI FIBROEPITELIALI E AMARTOMI DELLA MAMMELLA

Amartoma

Fibroadenoma
Tumore filloide

TUMORI DEL CAPEZZOLO

Adenoma del capezzolo
Tumore siringomatoso
Malattia di Paget del capezzolo

TUMORI MESENCHIMALI DELLA MAMMELLA

Tumori vascolari
Tumori fibroblastici e miofibroblastici
Tumori dei nervi periferici
Tumori del muscolo liscio
Tumori del tessuto adiposo
Altri tumori mesenchimali e condizioni simil-tumorali

TUMORI EMOLINFOPOIETICI DELLA MAMMELLA

Linfomi

TUMORI DELLA MAMMELLA MASCHILE

Carcinoma invasivo
Carcinoma in situ

TUMORI METASTATICI

SINDROMI GENETICHE TUMORALI

[^] Carcinoma oncocitico; carcinoma ricco in lipidi; carcinoma ricco in glicogeno; carcinoma sebaceo.

Per alcune di queste forme possono esistere varianti istologiche²⁹ o forme miste con l'associazione di due o più tipi istologici. Indispensabile è la determinazione del grado di differenziazione secondo Elston ed Ellis³⁰ che deve essere effettuata per tutti gli istotipi invasivi.

* **LESIONI PROLIFERATIVE INTRADUTTALI** (consultare Allegato 1).

** **NEOPLASIA LOBULARE** (consultare Allegato 1).

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

3.3 Classificazione molecolare

Il carcinoma della mammella è una malattia eterogenea e pazienti con tumori apparentemente simili per caratteristiche clinicopatologiche possono presentare un decorso clinico diverso. In seguito alle indagini di analisi di espressione genica mediante metodica di “microarray”, che hanno identificato una “intrinsic gene list” di 496 geni^{31,32}, sono stati individuati quattro sottotipi di carcinomi invasivi³³:

- “**Luminali A**”: neoplasie con marcata espressione dei recettori ormonali.

- “**Luminali B**”: neoplasie che, pur esprimendo i recettori ormonali, hanno un rischio di recidiva elevato, presentano più elevato indice proliferativo correlato ad alta espressione dei geni di proliferazione.
- “**HER2-enriched**”: caratterizzati dalla presenza di espressione di HER2.
- “**Basal-like**”: neoplasie caratterizzate dall’assenza di espressione dei recettori ormonali e di HER2 e da un’ aumentata espressione delle citocheratine basali (ad es. 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^{32,33}.

All’interno di questi sottotipi esiste un’elevata eterogeneità. Ad esempio, 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)³⁴. Un lavoro recentemente pubblicato ha ulteriormente chiarito come i sottotipi immunomodulatory e mesenchymal stem-like siano in realtà determinati dall’infiltrato linfocitario/infiammatorio e non da caratteristiche intrinseche di espressione genica relativa alle cellule tumorali³⁵.

Nella pratica clinica^{36,37}, 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 genica³⁸, come riassunto nella tabella 3.2.

Tabella 3.2 Caratteristiche immunofenotipiche dei principali sottogruppi fenotipici di carcinoma mammario

Gruppo immunofenotipico		Caratteristiche immunofenotipiche
Luminali A		HR + PgR + ^a HER2 - Ki67 basso ^b
Luminali B	HER2-	HR + HER2 - PgR - ^a e/o Ki67 alto ^b
	HER2+	HR + HER2 + PgR +/- Ki67 alto/basso
HER2+ (non luminali)		HR - PgR - HER2 +
Basal-like (triplo negativo)^c		HR - PgR - HER2 -

a. Cutoff suggerito 20%.

b. Cutoff suggerito 20%, tuttavia lo score di Ki67 dovrebbe essere interpretato sulla scorta dei valori del laboratorio locale.

c. 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.

3.3.1 Classificatori prognostici genomici

Per definire con maggiore precisione la prognosi e selezionare il miglior trattamento per la singola paziente si sono studiate delle firme genomiche con un numero limitato di geni, oggi disponibili in commercio. Vi sono cinque test che presentano la maggiore validazione clinica, ovvero Prosigna[®], MammaPrint[®], Oncotype DX[®], Breast Cancer Index[®] ed Endopredict[®], tutti eseguibili a partire da tessuto paraffinato.

Nonostante la robusta validazione retrospettiva in trial clinici randomizzati prospettici, dati di validazione su base prospettica sono disponibili per due di queste firme (Oncotype DX[®] e MammaPrint[®]), raggiungendo pertanto livello di evidenza IA³⁹ (vedi Allegato 6). Sono stati infatti condotti tre studi prospettici randomizzati su ampia casistica (TAILORx, MINDACT, RxPONDER), riassunti nella tabella 3.3, 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, il TAILORx ed il RxPONDER, hanno valutato il test **Oncotype DX**[®] e classificano i tumori con recettori ormonali positivi in base al valore di “RECURRENCE SCORE” in tre gruppi⁴⁰. Nel TAILORx sono state arruolate pazienti con linfonodi ascellari negativi⁴¹, mentre nello studio RxPONDER pazienti con 1-3 linfonodi ascellari positivi⁴².

Il terzo studio, il MINDACT, utilizza il test **MammaPrint**[®] che analizza 70 geni e classifica i tumori in basso ed alto rischio di ripresa⁴³. In quest’ultimo studio sono state arruolate anche pazienti con tumori triplo negativi ed HER2-positivi e con interessamento di 1-3 linfonodi ascellari.

Tabella 3.3 Principali caratteristiche dei trial clinici randomizzati sui test genomici

Studio (n)	Test genomico	Popolazione randomizzata	Risultati endpoint primario	Altri risultati
TAILORx (1626 ^a) ⁴¹	Oncotype DX [®]	HR+/HER2-N0 RS 11-25	Non-inferiorità (DFS) di ET vs CT+ET	Tassi sovrapponibili di D-DFS, L-DFS, OS tra ET vs CT+ET donne <50 anni ed RS 16-25: CT+ET >ET (D-DFS)
MINDACT (1550 ^b) ⁴³	MammaPrint [®]	HR+/HER2-N0-1 Alto rischio clinico + basso rischio genomico	Non-inferiorità (MFS) di ET vs CT+ET	
SWOG S1007 RxPONDER (5083) ⁴²	Oncotype DX [®]	HR+/HER2-N1 RS ≤25	Test di interazione tra gruppo di trattamento e RS non significativo.	Donne pre-menopausa: CT+ET associate a iDFS più favorevoli rispetto a ET Donne post-menopausa: nessuna differenza significativa in iDFS tra ET e CT+ET

a. Numero di pazienti randomizzate a ricevere ET vs CT+ET.

b. Numero di pazienti ad alto rischio clinico + basso rischio genomico randomizzate a ricevere ET vs CT+ET.

Abbreviazioni: CT, chemioterapia; ET, terapia endocrina; HR, recettori ormonali; MFS, metastasis-free survival; iDFS, invasive disease-free survival; RS, recurrence free survival.

Durante la conferenza di St. Gallen del 2021⁴⁴ il panel degli esperti ha supportato il valore dei test genomici come strumento utile nella decisione nella stragrande maggioranza dei casi in cui la chemioterapia viene presa in considerazione per i tumori HR-positivi, HER2-negativi, indipendentemente dal grado o dallo stato menopausale della paziente (e nel carcinoma mammario maschile), e in entrambi i casi N0 o con stadio clinico N1, ma non in stadio N2 o superiore dove la chemioterapia è standard.

L'uso delle firme genomiche 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 di dirimere il dubbio circa la necessità di chemioterapia adiuvante. Pazienti che non sono candidate alla chemioterapia adiuvante a seguito di comorbidità o stadio/rischio del tumore, o pazienti che “ovviamente” necessitano di chemioterapia (carcinomi della mammella stadio III) non necessitano di test genomici. I test sono utili nella zona “grigia”, ossia tumori tra 1 e 3 cm, pN0 o con massimo 3 linfonodi coinvolti e indice di proliferazione intermedio. I test multigenici non devono comunque essere il solo fattore considerato nel prendere decisioni di procedere con la chemioterapia o evitarla.

In data 07/07/2021 è stato pubblicato in GU (21A04069, GU Serie Generale n. 161 del 07/07/2021) il Decreto “**Modalità di riparto e requisiti di utilizzo del fondo per i test genomici per il carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce**” del 18/05/2021 che specifica che è istituito un fondo, con una dotazione di 20 milioni di euro annui, destinato al rimborso diretto, anche parziale, delle spese sostenute per l'acquisto da parte degli ospedali, sia pubblici sia privati convenzionati, di test genomici per il carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce. A decorrere dall'anno 2021, le suddette risorse sono ripartite tra le regioni e le province autonome tenendo conto del numero dei test da somministrare in relazione alla popolazione femminile residente, alla potenziale incidenza e prevalenza del carcinoma mammario e alla stratificazione clinico-patologica secondo la tabella riportata nell'Allegato 7 di queste linee guida.

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

- I test genomici sono indicati nei casi incerti quando è necessaria l'ulteriore definizione della effettiva utilità della chemioterapia adiuvante post-operatoria, in aggiunta all'ormonoterapia, per le pazienti affette da carcinoma mammario in fase iniziale (stadio I-IIIa) HR+/HER2- identificate dopo stratificazione clinica, istopatologica e strumentale radiologica. I test genomici NON sono indicati nei casi in cui la paziente correttamente informata abbia negato il consenso alla eventuale chemioterapia

adiuvante né quando, a giudizio clinico dell'oncologo, le caratteristiche e le condizioni cliniche della paziente facciano escludere la possibilità della chemioterapia.

- I test genomici NON sono altresì indicati per pazienti, sempre con carcinoma in fase iniziale HR+/HER2-, identificate dopo stratificazione clinico-patologica (tabella 3.4) come a BASSO rischio di ricorrenza, e perciò candidate alla ormonoterapia senza chemioterapia adiuvante post-operatoria, o ad ALTO rischio di ricorrenza, e perciò candidate all'associazione ormonoterapia + chemioterapia adiuvante post-operatoria.

Tabella 3.4 Definizione di BASSO e ALTO rischio (21A04069, GU Serie Generale n. 161 del 07/07/2021)

BASSO RISCHIO	ALTO RISCHIO
Le seguenti 5 caratteristiche:	Almeno 4 delle seguenti caratteristiche:
G1	G3
T1 (a-b)	T3-T4
Ki67 <20%	ER <30%
N0	Ki67 >30%
<i>*In caso di T1a non è indicato l'accesso al test in presenza di almeno altri 2 parametri favorevoli</i>	<i>N+ (>3 linfonodi NON indicazione al test)</i>

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

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

3.4 Classificazione secondo il sistema TNM

L'estensione della malattia viene descritta con criteri classificativi tradizionali ed il sistema TNM è il più frequentemente adottato. Dal gennaio 2018 è in uso il sistema di classificazione TNM rivisto dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC 8a edizione) (tabelle 3.5 e 3.6)^{45,46}.

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 2). Inoltre, nei tumori HR+/HER2- è previsto, in caso di utilizzo di signature prognostica con risultato di basso rischio, il cambio di stadio verso uno a migliore prognosi.

Tabella 3.5 Classificazione AJCC 2017 (8a 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^(a) 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 e 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)^(b) 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^(c)</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)^(d) 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</p>

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^(e)

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^(e)

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^(f) nei linfonodi mammari interni, con o senza conferma istologica, in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

pN3: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari (livello III ascellare) omolaterali; o metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali evidenti all'indagine strumentale in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari positivi livello I-II; o metastasi in più di 3 linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche evidenziate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili^(f); 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

- (a) 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.
- (b) La sola invasione del derma non permette la classificazione del tumore come T4.
- (c) Il carcinoma infiammatorio è caratterizzato da alterazioni cutanee tipiche che coinvolgono un terzo o più della cute mammaria. È importante sottolineare che la diagnosi di carcinoma infiammatorio è fondamentalmente clinica. Le alterazioni della cute possono essere dovute al linfedema causato dagli emboli tumorali nei vasi linfatici, ma il riscontro istologico di tali emboli non è necessario per la diagnosi di carcinoma infiammatorio. Emboli tumorali nei linfatici non associati alle alterazioni cutanee dovrebbero essere categorizzati secondo il diametro tumorale.
- (d) 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.
- (e) 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
- (f) Clinicamente rilevabili = rilevati mediante studi di diagnostica per immagini (esclusa la linfo-scintigrafia) 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 3.6 Classificazione in stadi del carcinoma mammario – AJCC 2017 (8a edizione)

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1*	N0	M0
Stadio IB	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 IIA e classificati come stadio IB.

-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 es. ypT0 ypN0 cM0).

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 sull'analisi della presenza di RNA per la CK18 espressa elettivamente dai carcinomi mammari. OSNA definisce 3

categorie diagnostiche: OSNA-: linfonodo negativo e con presenza di livelli di RNA riconducibili a “cellule tumorali isolate; OSNA+: presenza di micrometastasi; OSNA++: presenza di macrometastasi. Il valore diagnostico di tale test è stato provato in alcuni studi^{47,48}.

Come sopra accennato, in questa versione della classificazione AJCC viene raccomandata inoltre la raccolta di informazioni relative 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^{46,49}. Inoltre, per i tumori HR+/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 ribadisce come evidenze di livello IA siano ad oggi disponibili per l’Oncotype DX[®] e MammaPrint[®].

Sono fornite tabelle nell’Allegato 3 (a cui si rimanda) sulla base delle quali, a seconda del grado e dello stato di ER/PgR/HER2, lo stadio clinico finale può subire modifiche di categoria finale⁴⁶.

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 importanti ed utili nella scelta del tipo di trattamento, riassunti nella tabella 3.7.

Tabella 3.7 Fattori prognostici importanti ed utili nella scelta del tipo di trattamento

Fattore prognostico	Note
Dimensioni del tumore	Anche nei tumori pT1a e pT1b la valutazione del rischio non può prescindere dal considerare gli altri parametri prognostici
Stato dei linfonodi ascellari	L’impatto della presenza di cellule tumorali isolate (ITC) o di micrometastasi nel linfonodo sentinella sulla prognosi non sembra essere rilevante ^{47,48,50,51}
Grado istologico	Un grado istologico elevato (G3) è considerato un fattore prognostico sfavorevole
Attività proliferativa (Ki67)	È stata riportata buona riproducibilità della valutazione del Ki67 quando l’espressione è <5% o >30%

Tipo istologico	Fare riferimento al paragrafo 10.4 (Istotipi speciali/rari). <u>Istologia lobulare</u> : la maggior parte dei pazienti con carcinoma lobulare infiltrante non sembra beneficiare di chemioterapia fatta eccezione per pazienti ad alto rischio che potrebbero invece richiedere un approccio terapeutico citotossico; rispetto all'istologia duttale infiltrante (NST), non sono state osservate differenze in termini di beneficio dalla terapia ormonale (inclusi CDK 4/6) e terapia anti-HER2. L'utilità clinica dei predittori genomici appare poco chiara
Invasione vascolare	Non universalmente accettata come fattore prognostico, ma in diversi studi è stata riportata essere associata a prognosi più sfavorevole in termini di DFS e OS ⁵²⁻⁵⁴
Stato di HER2^a	È estremamente importante che la determinazione venga effettuata in laboratori accreditati. I due metodi più utilizzati sono l'immunoistochimica e l'ibridazione in situ. <i>Si veda l'Allegato 2 per le raccomandazioni ASCO/CAP più aggiornate per la determinazione dello stato di HER2 con immunoistochimici e ISH</i>
Stato dei recettori ormonali^b	Le attuali raccomandazioni dell'ASCO per la determinazione immunoistochimica dei recettori ormonali considerano positivi i tumori con almeno 1% di cellule positive ⁵⁵
Multifocalità	Presenza di più focolai di tumore separati da parenchima sano ("nodi satelliti" del nodo principale: lesioni che distano meno di 5 mm da esso e sono separate da parenchima sano). Secondo il TNM il T viene dato sulla base delle dimensioni del focolaio maggiore quando più tumori sono presenti nella stessa mammella. È stato dimostrato che la multifocalità ha un'impatto su metastasi linfonodali, aumento delle recidive locali e aumento del rischio di morte cancro-correlata ⁵⁶ , tuttavia questo aspetto rimane controverso
Età della paziente	<35 anni: prognosi più sfavorevole
Profili di espressione genica	Luminali A, luminali B, HER2-enriched, basal-like
Linfociti infiltranti il tumore (TILs)	Maggiori livelli di TILs sono associati a prognosi più favorevole ^{57,58} . I carcinomi mammari triplo negativi e HER2-positivi sono i sottogruppi di carcinomi della mammella che mostrano il maggior grado di arricchimento dello stroma da parte di TILs ⁵¹ . Livello di evidenza IB (vedi Allegato 6) come indicatore prognostico in pazienti trattati con chemioterapia in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo ⁵⁸⁻⁶² . La determinazione dei TILs segue le raccomandazioni del TIL Working Group ⁶¹
Classificatori genomici se disponibili	<i>Vedere paragrafo 3.3.1</i>

- a. Recentemente, sono stati riportati dati promettenti di attività antitumorale e di efficacia di nuove strategie anti-HER2 (nuovi anticorpi monoclonali farmaco-coniugati trastuzumab deruxtecan⁶³⁻⁶⁵ e trastuzumab duocarmazine⁴¹) in pazienti con **neoplasia "HER2-low"**. Nell'ambito di tali studi, il carcinoma mammario HER2-low si definiva come: IHC score 2+ in assenza di amplificazione del gene HER2 in ISH o IHC score 1+ (ISH negativa o non eseguita). Si sottolinea come al momento la categoria di tumori HER2-low abbia rilevanza terapeutica nella malattia avanzata e non nella malattia in fase precoce.
- b. Alcuni studi suggeriscono che i **tumori "ER-low"** con espressione di ER compresa tra l'1% e il 9%, che rappresentano <2% di tutti i tumori HR-positivi, hanno una prognosi meno favorevole rispetto ai tumori HR-positivi con espressione >10%, spesso presentano anche firme genomiche di tipo "basal-like" e rispondono alla chemioterapia neoadiuvante in maniera simile ai carcinomi a fenotipo triplo negativo⁶⁶⁻⁶⁸. Tuttavia, altri studi retrospettivi suggeriscono che gli esiti per i tumori con espressione di ER dall'1% al 9% sono intermedi tra quelli veramente HR-negativi ed HR-positivi >10%⁶⁸. Il panel di esperti di St. Gallen ha discusso tale tematica nell'ultima Consensus Conference del 2021 e non si è trovato ancora una volta concorde sulla soglia ottimale di ER per l'inizio della terapia endocrina⁴⁴.

I fattori predittivi di risposta a terapie a bersaglio che hanno un'applicazione in fase precoce sono riassunti nella tabella 3.8.

Tabella 3.8 Fattori predittivi di risposta alle terapie a bersaglio in fase precoce e relativa applicazione

Stato di HER2	Terapia a bersaglio molecolare anti-HER2
Stato dei recettori ormonali	Terapia endocrina
Espressione di PD-L1	<i>ASSENZA di ruolo predittivo nei confronti dell'attività antitumorale e dell'efficacia dell'immunoterapia nel setting neoadiuvante^{69,70}</i>
Variante patogenetica germinale dei geni BRCA1 e BRCA2	PARP-inibitori

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 ed 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 mammario⁷¹. Nello specifico, per le indicazioni relative alla RM mammaria si faccia riferimento al paragrafo 3.3 (le indicazioni in termini di screening sono invece riportate nel paragrafo 2.2).

Numerosi studi⁷² consentono di indicare la **tomosintesi (DBT)** come esame di prima istanza per le donne sintomatiche e per lo studio dei reperti mammografici sospetti rilevati in corso di screening, in quanto hanno dimostrato che la DBT ha un'accuratezza diagnostica almeno equivalente alle proiezioni mammografiche aggiuntive della mammografia digitale riducendo allo stesso tempo la dose radiante. In donne sintomatiche, l'accuratezza diagnostica è migliorata dalla DBT, riducendo il numero di biopsie non necessarie.

La **CESM (Contrast-enhanced spectral mammography)** ha mostrato un'ottima accuratezza nella diagnosi della neoplasia mammaria, con una sensibilità e specificità pari a 0,89 e 0,84, rispettivamente⁷³. In uno studio prospettico di confronto con la RM mammaria ha dimostrato un valore predittivo positivo

migliore nella valutazione della risposta alla terapia neoadiuvante. Anche nella valutazione della risposta completa la sensibilità e la specificità della CESM erano più elevate (100% e 84%) di quelle della RM (87% e 60%)⁷⁴.

Stadiazione sistemica: lo stadio di malattia è determinante per la gestione delle pazienti con tumore mammario primitivo nella stadiazione locoregionale e a distanza:

- 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 locoregionale⁷⁵⁻⁷⁷. Pertanto, una **stadiazione pre-operatoria 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 (incluse pazienti candidate a trattamento neoadiuvante):** positività clinica dei linfonodi ascellari, tumori di grandi dimensioni (superiori ai 5 cm) e biologia aggressiva. **Stesse indicazioni sono rivolte alle pazienti sintomatiche o che presentano segni clinici o di laboratorio suggestivi per la presenza di metastasi**^{76,77}.
- La **PET/TC con FDG** è indicata solo come approfondimento diagnostico nei casi in cui le metodiche convenzionali sopra descritte risultino inconclusive⁷⁸⁻⁸⁵.

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 paragrafo 2.2)⁷¹:

1. Stadiazione pre-operatoria.

La RM mammaria ha maggiore sensibilità, rispetto all'imaging convenzionale, nella stadiazione locale del carcinoma mammario.

Indicazioni alla RM mammaria per la stadiazione pre-operatoria:

- pazienti con carcinoma lobulare invasivo (notoriamente sottostimato dalla mammografia e dall'ecografia)⁸⁶;
- discrepanza nella dimensione del tumore tra le diverse modalità (incluso l'esame clinico se la RM può modificare la strategia di trattamento);
- tumore mammario diagnosticato in una donna ad alto rischio;
- la valutazione di eleggibilità all'irradiazione parziale della mammella⁸⁷.

Può inoltre essere utile laddove vi sia il sospetto di lesione multifocale/multicentrica, per valutare l'estensione linfonodale locoregionale e l'infiltrazione del muscolo pettorale.

Nonostante queste premesse gli studi randomizzati che hanno valutato l'esito chirurgico della RM pre-operatoria hanno dato risultati contrastanti⁸⁸⁻⁹¹ e le metanalisi soffrono dei limiti degli studi inclusi.

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 e l'ecografia mammaria^{92,93}.

3. Diagnosi differenziale di lesioni pericicatriziali.

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

5. Risultati equivoci alla mammografia/ecografia se non possibile la biopsia.

6. Sospetto clinico o all'imaging convenzionale in donne con protesi mammarie.

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

4.1 Carcinoma duttale in situ

Il carcinoma duttale in situ (DCIS) è una lesione pre-invasiva che rappresenta un precursore non-obbligato del carcinoma infiltrante della mammella. La sua incidenza è aumentata di 4 volte dall'introduzione degli screening mammografici così che attualmente il DCIS rappresenta circa il 25% di tutti i carcinomi della mammella sottoposti a trattamento⁹⁴.

Dal punto di vista istologico vengono definiti diversi istotipi (ad es. cribriforme, micropapillare, papillare, comedonico), ma solo il grado nucleare (definito come basso, alto, intermedio) ha un impatto prognostico. In un ampio studio di popolazione condotto su 13.606 donne con diagnosi di DCIS nell'ambito del National Health Service Breast Screening Program (NHSBSP), l'incidenza di carcinoma mammario invasivo è risultata essere 8,82 per 1000 donne per anno⁹⁵.

4.1.1 Terapia locale

Chirurgia

Non esistono studi randomizzati di confronto tra la mastectomia e la chirurgia conservativa associata a radioterapia, tuttavia, poiché la conservazione mammaria si è dimostrata equivalente alla mastectomia nel carcinoma infiltrante in almeno 6 studi prospettici-randomizzati⁹⁶⁻¹⁰¹, questo approccio è risultato indicato anche per la malattia in situ. La ricerca del trattamento locale più opportuno per il carcinoma in situ risulta strategica poiché, mentre la malattia è spesso multifocale, circa il 40% delle recidive risulta essere invasivo¹⁰².

Una recente analisi di 140.614 pazienti incluse nel National Cancer Database USA ha evidenziato che il ritardo all'intervento chirurgico è indipendentemente predittivo per lo sviluppo di una componente infiltrante (circa 1,5% ogni mese) e che per ogni 30 giorni di ritardo aumenta il rischio relativo per la sopravvivenza (HR 1,07)¹⁰³. Una recente review sistematica ha evidenziato che lo stato pre-menopausale, margini positivi di resezione e alto grado istologico sono tutti fattori predittivi per il rischio di carcinoma invasivo dopo trattamento del carcinoma in situ¹⁰⁴.

Il ruolo della mastectomia appare assodato:

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

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

- DCIS micropapillare;
- DCIS con sanguinamento sospetto dal capezzolo;
- desiderio della paziente.

Da pratica clinica la **mastectomia nipple sparing è comunemente impiegata in assenza di:**

- secrezione ematica dal capezzolo, microcalcificazioni in prossimità del complesso areola-capezzolo e malattia del margine retro-areolare.

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

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 6 studi, comprensivi di 1 metanalisi⁹² e studi retrospettivi¹⁰⁵⁻¹⁰⁹ (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Una revisione sistematica con metanalisi basata su 20 studi comprendenti 7883 pazienti con un follow-up mediano di 6,5 anni ha evidenziato che⁹²:

- l'incidenza di recidive locali in caso di intervento conservativo seguito da radioterapia è associata allo stato dei margini (positivo o negativo);
- una distanza minima di 2 mm dal margine di resezione è associata a riduzione delle recidive locali rispetto ad un margine di 0-1 mm;
- un margine minimo superiore a 2 mm non è significativamente associato ad una riduzione delle recidive locali in pazienti che ricevono radioterapia;
- la metanalisi non è riuscita a raggiungere un'analisi definitiva nel gruppo con margini 1-1,9 mm.

Recentemente una Consensus guideline congiunta (SSO-ASTRO-ASCO) ha adottato l'uso di 2 mm dal margine inchiostro come standard adeguato al DCIS trattato con radioterapia adiuvante. 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 trattamento¹¹⁰. In caso di margini positivi la raccomandazione è quella di considerare l'allargamento chirurgico prima della radioterapia¹¹¹.

- Due recenti studi retrospettivi, su 1491 pazienti trattate presso l'**MD Anderson Cancer**¹⁰⁵ e su 2996 donne operate al **Memorial Sloan-Kettering Cancer Center**¹⁰⁶, 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 ri-escissione¹⁰⁷. 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 ha evidenziato che il rischio di recidiva locale è significativamente inferiore in pazienti in post-menopausa e con recettori per gli estrogeni positivi; il margine chirurgico inferiore ad 1 mm rappresenta invece il principale fattore di rischio indipendente per recidiva locale¹⁰⁹.

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

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

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) un margine di resezione ≥ 2 mm in caso di intervento conservativo seguito da radioterapia post-operatoria dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione ^{92,105-109}	Forte a favore
√	Margini di resezione più ampi non sono associati ad un aumento del controllo locale; in caso di margini tra 1 e 2 mm il trattamento deve essere valutato singolarmente dal panel multidisciplinare	
COI: nessun conflitto dichiarato		

Il ruolo della chirurgia a livello ascellare è controverso. In particolare, la dissezione linfonodale ascellare non viene presa in considerazione in assenza di evidenza di carcinoma invasivo o comprovata presenza di metastasi linfonodali ascellari. Nonostante la probabilità di positività del linfonodo sentinella per DCIS sia inferiore all'1%, dato che in una piccola proporzione di pazienti con DCIS puro vi è riscontro di carcinoma invasivo all'esame istologico definitivo del pezzo operatorio, l'esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella, nonostante non sia raccomandata routinariamente, può essere presa in considerazione nei casi apparenti di DCIS puro per i quali è stato pianificato un intervento chirurgico di mastectomia o in caso di una localizzazione anatomica che precluderebbe, dal punto di vista tecnico, l'eventuale esecuzione futura della procedura di biopsia del linfonodo sentinella¹¹².

Radioterapia

Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) di grado alto/intermedio il ruolo della radioterapia dopo chirurgia conservativa come prima opzione rispetto alla sola chirurgia conservativa è ampiamente assodato nella pratica clinica allo scopo di ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante)¹¹³, senza impatto sulla sopravvivenza¹¹³. È importante sottolineare come la recidiva locale infiltrante, al contrario di quella in situ, sia associata ad un aumento del rischio di mortalità per carcinoma mammario¹¹⁴. 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 trattamento¹¹⁰.

Nell'ambito dello studio randomizzato di fase III BIG 3-07/TROG 07.01, 1608 donne con DCIS non a basso rischio, unilaterale, trattate con chirurgia conservativa sono state randomizzate a ricevere nessun boost versus boost sul letto tumorale (16 Gy in 8 frazioni). L'analisi dell'endpoint primario ha rivelato che un boost sul letto tumorale dopo WBI riduce il rischio di recidiva locale con un aumento della tossicità di grado 2 o superiore¹¹⁵. Si rimane in attesa dei risultati dello studio BONBIS, che sta similmente valutando il beneficio del boost sul letto tumorale (16 Gy) dopo WBI convenzionalmente frazionata.

Le norme per una buona pratica clinica nell'ambito del carcinoma mammario in situ sono riportate nella tabella 4.1.

Tabella 4.1 Norme per una buona pratica clinica nella gestione del DCIS

La RM mammaria ha un'alta sensibilità per DCIS, in particolar modo in caso di lesioni ad alto grado. Tuttavia, non è stato dimostrato che il suo impiego possa migliorare i risultati "long-term", e pertanto non è raccomandata come esame di routine ¹⁰⁷ .
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 "fini", lineari e "bracing", è associata ad un rischio aumentato di recidiva locale di 5,2 volte ^{108,109} .
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 microcalcificazioni deve essere documentata da una RX intraoperatoria del pezzo operatorio in due proiezioni.
Una mammografia post-escissione dovrebbe essere effettuata, in caso di dubbio sull'adeguatezza della resezione, prima della radioterapia.
Sebbene il diametro del DCIS nei casi diagnosticati mediante lo screening mammografico sia basso, l'uso liberale di tecniche oncoplastiche ha reso possibile l'impiego della chirurgia conservativa in molti casi, con un generale miglioramento dei margini di resezione. A tale proposito, per casi più complessi, è riportato l'uso di più fili guida ai margini della lesione ("bracketing") per permettere al chirurgo un'ampia ma precisa individuazione dell'area malata.
La biopsia del linfonodo sentinella in caso di diagnosi di DCIS pre-operatoria non è generalmente indicata, a meno che non vi sia il forte sospetto di microinvasione (ad es. per lesioni >2 cm di alto grado) o si effettui una mastectomia per lesioni estese, ovvero in presenza di multipli focolai di microcalcificazioni, o nel caso in cui il DCIS si associ a una lesione nodulare.
È consigliabile il posizionamento di una o più clip amagnetiche sul letto operatorio dopo chirurgia conservativa per facilitare la localizzazione dell'area di resezione.
In caso di mastectomia è consigliabile privilegiare l'intervento di <i>mastectomia conservativa skin o nipple sparing</i> , associate a ricostruzione immediata (qualora la paziente sia interessata alla ricostruzione).
L'orientamento del pezzo operatorio con due o tre reperi posizionati dal chirurgo, ovvero con inchiostramento colorato di alcune facce per direzionare l'orientamento, è essenziale per una corretta analisi istologica del caso.

Attualmente 3 studi clinici prospettici randomizzati di fase III stanno valutando se è possibile trattare efficacemente DCIS a basso rischio con terapie non chirurgiche (LORD, LORIS e COMET trials)¹¹⁶⁻¹¹⁸. Al momento tuttavia non ci sono dati che supportino una de-escalation delle terapie chirurgiche per il DCIS.

→ DCIS a basso grado

Attualmente 4 studi clinici prospettici stanno valutando la possibilità di sorveglianza attiva in caso di DCIS a basso grado (LORD, LORIS, COMET e LORETTA trials)¹¹⁶⁻¹¹⁹

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

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi, compresi lo studio randomizzato di fase III RTOG 9804¹²⁰ e 3 studi prospettici singolo-braccio¹²¹⁻¹²³ (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Il rischio assoluto di ricaduta intramammaria dopo sola chirurgia conservativa è molto variabile e dipende dalle caratteristiche sia della paziente che del tumore, essendo influenzato da variabili come l'età della paziente, il grado nucleare del tumore, la presenza di necrosi, le dimensioni del tumore primitivo e l'ampiezza dei margini di resezione. È stato stimato che, ipotizzando un beneficio del 50% in termini di riduzione relativa delle ricadute ed un basso rischio assoluto di ricaduta (ad es. 10%) dopo sola chirurgia conservativa, il numero di pazienti che devono essere trattate per prevenire una singola ricaduta locale è alto (N=20)¹²⁴. 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 omesso¹²⁴.

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

rispetto a quello ottenibile con la sola chirurgia conservativa. Ad oggi, però, questa esperienza non è stata validata da studi prospettici¹²⁰.

- Nello studio **RTOG 9804** sono state selezionate solo le pazienti con lesione singola con dimensioni massime di 2,5 cm, di grado nucleare basso o intermedio, completamente resecata e con mammografia post-chirurgica negativa. Le pazienti sono state randomizzate, dopo l'escissione chirurgica, a osservazione o radioterapia post-operatoria¹²⁰. Solo la radioterapia sulla mammella e l'uso del tamoxifene sono risultati essere indipendentemente associati ad una riduzione del rischio di recidiva locale, confermando il beneficio della RT adiuvante anche nel sottogruppo di pazienti a prognosi favorevole¹²⁰.

Altri 2 studi clinici hanno tentato di selezionare a priori un gruppo di pazienti a basso rischio di ricaduta nelle quali omettere la RT post-operatoria.

- 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 previsto¹²³.

- In un secondo studio prospettico, non randomizzato, sono state arruolate 665 pazienti con DCIS di grado basso/intermedio $\leq 2,5$ cm di diametro o di alto grado ≤ 1 cm di diametro e sottoposte a trattamento con escissione locale \pm tamoxifene^{121,122}. 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%. 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.

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

Bilancio beneficio/danno: Nel complesso, il panel ha valutato che il bilancio beneficio/danno appare probabilmente a favore dell'omissione della radioterapia dopo chirurgia conservativa nelle pazienti con DCIS di basso grado.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) di basso grado l'omissione della radioterapia dopo chirurgia conservativa può essere presa in considerazione, dopo aver adeguatamente informato la paziente del rischio aumentato di recidiva locale di malattia ¹²⁰⁻¹²³	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

4.1.2 Terapia sistemica

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

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

Tamoxifene

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

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 record (4 studi)¹²⁵⁻¹²⁹ (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

- Lo studio **NSABP B-24** ha arruolato 1804 donne con DCIS con randomizzazione tra chirurgia conservativa + RT + tamoxifene per 5 anni vs chirurgia conservativa + RT + placebo per 5 anni^{125,126}. L'analisi più aggiornata dello studio¹²⁶, 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%). In termini di recidiva non-invasiva, l'aggiunta di tamoxifene al trattamento locoregionale ha determinato una riduzione non significativa del rischio di evento¹²⁷. Si precisa che nello studio NSABP B-24 i dati inerenti al vantaggio dall'impiego di tamoxifene nella popolazione con DCIS con recettori estrogenici positivi provengono da un'analisi retrospettiva effettuata sul 41% della popolazione originaria e come tale fortemente limitata¹²⁷. 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 e a 14,5 anni.

- In una recente **analisi congiunta** dei due studi condotti sul DCIS (**NSABP B-17 e NSABP B-24**)¹¹⁴ 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 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 e del tamoxifene, o di entrambi, nel trattamento delle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa per DCIS. Lo studio ha arruolato 1701 pazienti operate ed ha analizzato i seguenti approcci terapeutici: sola chirurgia, chirurgia seguita da radioterapia, chirurgia seguita da radioterapia e tamoxifene (20 mg/die per 5 anni), chirurgia seguita da tamoxifene (20 mg/die per 5 anni)¹²⁸. In tale studio l'incidenza di carcinoma mammario nelle pazienti trattate con tamoxifene rispetto a quelle non trattate con terapia medica, a prescindere dal trattamento radioterapico, è stata rispettivamente del 18,1% vs 24,6%. In particolare l'incidenza di carcinoma mammario ipsilaterale è stata del 15,7% delle pazienti trattate con tamoxifene rispetto al 19,6% delle pazienti non sottoposte a terapia ormonale. Tale vantaggio è stato evidenziato esclusivamente in termini di riduzione dell'incidenza di DCIS (8,6% vs 12,1%), senza nessuna differenza per quanto riguarda le recidive infiltranti (6,8% vs 6,9%). Per quanto concerne l'incidenza di carcinoma mammario controlaterale, è stata rispettivamente dell'1,9% e 4,2%, con un vantaggio a favore della terapia con tamoxifene rispetto all'assenza di terapia medica sia per le recidive infiltranti (1,5% vs 2,7%) sia per le recidive DCIS (0,3% vs 1,3%).

- I due studi (**NSABP B-24 e UK/ANZ**) sono stati valutati in **un'analisi combinata**¹²⁹ che ha concluso che il trattamento con tamoxifene dopo chirurgia conservativa e radioterapia determina una riduzione statisticamente significativa del rischio di insorgenza di carcinoma mammario infiltrante omolaterale (3% vs 4,97%; RR 0,61; IC95% 0,41-0,92; p=0,02) e di DCIS controlaterale (0,57% vs 1,5%; RR 0,40; IC95% 0,16-0,96; p=0,04) e che tale beneficio è indipendente dall'età, senza tuttavia impattare sulla sopravvivenza globale né sulla mortalità specifica per carcinoma mammario. Da sottolineare una possibile

eterogeneità concettuale legata alla diversa durata del follow-up e alla conduzione degli studi in periodi differenti.

Limiti: I due studi randomizzati NSABP B-24 e UK/ANZ DCIS sono stati condotti in diversi periodi temporali, e hanno inoltre una diversa durata del follow-up; esistono quindi le basi per postulare un'eterogeneità concettuale. Inoltre, nello studio NSABP B-24, i dati relativi al beneficio conferito dal tamoxifene in pazienti con recettori estrogenici positivi derivano da un'analisi per sottogruppi post-hoc.

Bilancio beneficio/danno: In conclusione, in relazione all'evidenza di beneficio conferito dal tamoxifene in termini di riduzione del rischio di recidiva ipsilaterale invasiva, recidiva in situ ipsi e controlaterale, neoplasia invasiva controlaterale senza impatto in termini di sopravvivenza globale o sopravvivenza specifica per carcinoma mammario e alla luce dei limiti sopramenzionati, la decisione se proporre o meno il tamoxifene quale trattamento del DCIS deve essere basata sull'analisi del rapporto tra benefici ed effetti collaterali attesi nella singola paziente.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) e recettori estrogenici positivi, dopo chirurgia conservativa e radioterapia può essere preso in considerazione il trattamento con tamoxifene ¹²⁵⁻¹²⁹	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Dati di un recente studio suggeriscono un possibile beneficio in termini di riduzione del rischio di eventi DCIS conferito da un trattamento adiuvante con tamoxifene a basse dosi (5 mg al giorno per 3 anni) in pazienti con neoplasia intraepiteliale mammaria, inclusi iperplasia duttale atipica e carcinoma duttale in situ²⁵.

Il dosaggio di tamoxifene autorizzato da AIFA come chemioprevenzione è di 20 mg/die ai sensi della determina AIFA del 29/11/2017 (vedi paragrafo 2.3).

Inibitori dell'aromatasi (AI)

Una serie di studi ha valutato l'impiego di AI rispetto al tamoxifene¹³⁰ o al placebo^{22,24} nel trattamento adiuvante del DCIS, tuttavia numerose limitazioni riguardo alla durata del follow-up, l'efficacia del trattamento ed il mancato impatto della terapia medica sulla sopravvivenza globale e cancro-specifica non consentono di raccomandare il trattamento con AI in tale contesto.

Un recente studio ha valutato il rapporto costo/efficacia dei trattamenti adiuvanti per il DCIS. Basandosi su un modello di Markov creato su 6 strategie di trattamento (osservazione, tamoxifene, AI, radioterapia o la combinazione di radioterapia con tamoxifene o AI), l'analisi suggerisce che la radioterapia da sola è costo/efficace per le pazienti con DCIS a medio rischio, e l'osservazione lo è per le pazienti con DCIS a basso rischio. Le strategie che includono tamoxifene o AI non sono ritenute costo/efficaci in quanto il peggioramento della qualità della vita supera il modesto beneficio in riduzione del rischio ipsilaterale¹³¹.

4.2 Malattia di Paget

Nel passato, la mastectomia è stata il trattamento standard in considerazione di malattia multifocale o multicentrica o di malignità occulta. Uno studio su 2631 donne con malattia di Paget (MP) estratte dal database SEER dal 2000 al 2011¹³² ha evidenziato che:

- una malattia isolata del capezzolo si verifica nel 7% dei casi;
- una malattia con DCIS associato nel 36% dei casi;
- una malattia con associata componente infiltrante nel 57% dei casi;
- la conservazione mammaria è stata effettuata nel 21%, con lieve trend in aumento negli anni per le lesioni centrali e isolate.

Pertanto, un'attenta valutazione radiologica è essenziale, con una RM per valutare foci occulti di malattia intraduttale o invasiva.

Sebbene studi iniziali con focus sul trattamento conservativo da solo siano stati associati ad un'alta incidenza di recidiva locale, un'equivalente sopravvivenza e sopravvivenza libera da malattia è stata documentata in molti studi retrospettivi che hanno comparato la mastectomia e la quadrantectomia con

radioterapia adiuvante. Il trattamento consiste, pertanto, nella quadrantectomia centrale, con tecniche di ricostruzione oncoplastica per ottenere un risultato estetico superiore, seguita da RT o dalla mastectomia, con valutazione del linfonodo sentinella se clinicamente negativo.

La decisione si basa sull'estensione di malattia in base ai rilievi clinico-radiologici pre-operatori, sulla conformazione mammaria e sul desiderio della paziente, oltre che sull'esame istologico definitivo per confermare di una resezione con margini negativi.

4.3 Carcinoma duttale in situ con microinvasione (T1mi)

Il carcinoma microinvasivo (pT1mi) rappresenta circa l'1% di tutti i cancri della mammella, ed è definito da AJCC e UICC in presenza di una componente infiltrante di dimensioni ≤ 1 mm⁴⁵. L'evidenza disponibile suggerisce che uno o più foci di carcinoma microinvasivo si verificano in circa il 10% dei casi di DCIS¹³³. Il carcinoma microinvasivo spesso si associa al DCIS, rilevando piccoli foci di cellule tumorali che, superata la membrana basale, infiltrano lo stroma. Inoltre, il carcinoma microinvasivo si associa spesso a focolai di DCIS ad alto grado^{133,134} e in circa il 49% dei casi 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%.

Trattamento

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

Chirurgia

A livello mammario il trattamento chirurgico del carcinoma microinvasivo è uguale a quello del carcinoma duttale in situ, precedentemente trattato, compresa la valutazione dei margini.

A livello dei linfonodi ascellari l'incidenza di metastasi linfonodali in presenza di carcinoma microinvasivo varia dallo 0 al 20% nelle varie casistiche¹³⁵⁻¹³⁹, ma nella maggior parte degli studi è inferiore al 7% e si associa quasi esclusivamente a micrometastasi in assenza di malattia linfonodale multipla. La ricerca del linfonodo sentinella in presenza di carcinoma mammario microinvasivo è raccomandabile e segue le medesime indicazioni chirurgiche ascellari della forma infiltrante.

Trattamento sistemico adiuvante

La prognosi delle pazienti affette da carcinoma microinvasivo è buona, a prescindere dallo stato linfonodale, e una recente esperienza italiana su 257 pazienti ha rilevato una sopravvivenza del 95% ad un follow-up mediano di 11 anni¹³⁹. Non ci sono dati riguardo all'impiego di trattamenti sistemici adiuvanti in presenza di carcinoma microinvasivo.

Può essere preso in considerazione un trattamento endocrino in caso di positività dei recettori ormonali. In tutti gli altri casi, in 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 e non esiste alcuno studio prospettico randomizzato che confronti la chirurgia conservativa seguita da RT con la mastectomia.

4.4 Neoplasia lobulare in situ/carcinoma lobulare in situ

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

Nell'ultima edizione del WHO 2019, il termine “neoplasia lobulare” (LN) si riferisce all'intero spettro delle lesioni epiteliali atipiche originate dall'unità lobulare del dotto terminale e caratterizzate da una proliferazione monomorfa di cellule non coese.

L'iperplasia lobulare atipica (ILA) si distingue dal carcinoma lobulare in situ (LCIS) sulla base della percentuale di acini espansi (<50%) da parte delle cellule con le caratteristiche suddette. Il rischio assoluto di cancro al seno associato a ILA è stimato intorno all'1% all'anno ed è sostanzialmente costante nel tempo (incidenza cumulativa = 30% a 25 anni¹⁴⁰).

La LN è stata riclassificata (WHO 2019) in tre forme: classica, florida e pleomorfa. Queste ultime due forme sono associate a un'elevata prevalenza (fino all'87%) di carcinoma invasivo associato, per la maggioranza (84-100%) carcinoma lobulare invasivo.

La LN non è più stadiata come pTis secondo la versione AJCC 8a⁴⁵ in quanto viene considerata un marcatore di rischio più che un precursore di neoplasia infiltrante (vedere paragrafo 3.4 e Allegato 4).

La breast cancer specific survival (BCSS) a 10 e 20 anni per le donne con LN in situ è del 98,9% e 96,3%¹⁴¹.

Trattamento

Una recente analisi del National Cancer Database su 30.105 pazienti trattate dal 2004 al 2013 ha evidenziato come solo il 5% delle donne con diagnosi su core biopsy di LN non effettui una qualche forma di intervento chirurgico, mentre la mastectomia unilaterale o bilaterale, sebbene rappresenti un trattamento inappropriato, è ancora impiegata in circa il 9% dei casi negli USA¹⁴². La letteratura scientifica degli ultimi anni^{143,144} suggerisce che la percentuale di upgrade a carcinoma invasivo o DCIS dopo una diagnosi iniziale di LN su core biopsy è piuttosto contenuta (circa 8%).

Anche i dati di un Registro prospettico multi-istituzionale (TBCRC 020) negli USA indicano che l'upgrade è minimo e suggeriscono che l'escissione chirurgica di routine non è indicata per pazienti con LN “pura” e risultati radiologici concordanti¹⁴⁵, in linea con la Consensus guideline dell'American Society of Breast Surgeons¹⁴².

In caso di presenza di LN ai margini di un'escissione chirurgica per carcinoma o per altro motivo, non vi è evidenza che una ri-escissione sia necessaria in quanto non è associata ad un aumento delle recidive locali dopo chirurgia conservativa¹⁴².

Successivamente alla diagnosi di LN, le opzioni possibili sono:

1. Sorveglianza: la diagnosi di LN, anche multifocale, non richiede di norma una chirurgia profilattica mono o bilaterale (tranne che in particolari condizioni di alto 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. 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 paragrafo 2.3.

Variante pleomorfa di neoplasia lobulare in situ

Nell'ambito della LN è stata identificata una variante istologica infrequente (circa il 7% dei casi), denominata LN pleomorfo (PLCIS), con comportamento biologico più aggressivo (vedi paragrafo 3.1)^{145,146}, caratterizzata dal frequente riscontro di necrosi centrale, calcificazioni e overespressione di HER2¹⁴⁷. Rispetto al classico LCIS, la variante pleomorfa sembrerebbe avere una potenzialità di evoluzione verso il carcinoma infiltrante simile a quella del DCIS.

Sebbene la letteratura sia limitata e manchino dati di follow-up a lungo termine, è stato suggerito da alcuni autori di trattare il PLCIS alla stessa stregua del DCIS di alto grado¹⁴⁶ informando la paziente delle opzioni terapeutiche e delle limitate esperienze al riguardo. La diagnosi di PLCIS alla core-biopsy necessita di norma di un'escissione chirurgica della lesione index, poiché in circa il 20-36% dei casi l'istologia definitiva consente un upgrade diagnostico ad un cancro invasivo¹⁴⁵. L'obiettivo chirurgico è quindi quello dell'escissione completa con margini negativi, come per il DCIS, ma la RT non è in questi casi impiegata.

5 Trattamento del carcinoma infiltrante operabile

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

La chirurgia dovrebbe essere intrapresa entro 30-40 giorni dalla microbiopsia effettuata presso il Centro o dalla presa in carico. L'impatto del ritardo terapeutico sulla prognosi dopo diagnosi di carcinoma invasivo ha ricevuto in letteratura molta attenzione negli ultimi anni, e una review sistematica e metanalisi sulla mortalità associata ha evidenziato un aumentato rischio per ogni mese di ritardo nell'ordine di un fattore 1,08¹⁴⁸.

5.1 Trattamenti locoregionali (algoritmo 2)

5.1.1 Chirurgia mammaria

La chirurgia dei tumori della mammella dovrebbe essere effettuata in Centri di Senologia multidisciplinari, accreditati dai sistemi sanitari regionali o certificati, di alto volume (>150 casi)^{149,150}, perché questo è associato ad un aumento delle terapie conservative, a una diminuzione delle ri-escissioni, dei trattamenti inappropriati, delle riammissioni in ospedale e del ritardo dell'inizio delle terapia adiuvanti¹⁵¹⁻¹⁵⁴, e ad un aumento della sopravvivenza¹⁵⁵.

Sebbene il tipo di intervento a livello mammario (chirurgia radicale vs conservativa) dipenda da vari fattori (localizzazione e rapporto tumore/dimensioni della mammella, caratteristiche mammografiche, preferenza della paziente e presenza o meno di controindicazioni alla radioterapia), **nelle pazienti con carcinoma invasivo stadio I-II (e in casi selezionati più avanzati) la chirurgia conservativa associata alla radioterapia della mammella (*whole breast irradiation*) rappresenta il trattamento di prima scelta. La mastectomia trova applicazione quando l'approccio conservativo non è indicato o non è tecnicamente possibile, ovvero in caso di desiderio della paziente dopo approfondita discussione**^{96,97,156}.

Studi randomizzati hanno infatti dimostrato che nel carcinoma mammario operabile non è evidente un vantaggio in sopravvivenza globale con mastectomia rispetto alla chirurgia conservativa associata alla

radioterapia della mammella anche ad un follow-up relativamente lungo^{96,97,156}. Studi osservazionali più recenti¹⁵⁷⁻¹⁶² hanno evidenziato un aumento della sopravvivenza e della breast cancer-specific survival a 5-10 anni con il trattamento conservativo e la radioterapia per donne con tumori allo stadio I-III, incluse pazienti in stadio più avanzato rispetto agli stadi precoci e in caso di biologia triplo negativa¹⁶².

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

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

Margini di resezione e controllo locale

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

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l’acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi, inclusa una metanalisi di 33 studi¹⁶³⁻¹⁶⁵ (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

- 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 a una riduzione delle recidive locali ($p=0,9$)¹⁶⁴.

Successivamente, una **Consensus Conference congiunta tra Society of Surgical Oncology e 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 sanitari¹⁶⁵.

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

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

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nelle pazienti con carcinoma invasivo della mammella trattate con chirurgia conservativa e successiva radioterapia, un margine di resezione con “no ink on tumor”, rispetto a margini di resezione più ampi, dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione, perché garantisce un buon controllo locale, diminuisce l’incidenza di ri-escissioni e contribuisce a migliorare l’outcome estetico ^{163,164}	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.1.2 Special topics

Localizzazione delle lesioni non palpabili

L’incidenza delle lesioni non palpabili sta aumentando progressivamente, anche grazie ai programmi di screening. Per questi tumori, un’efficace localizzazione è importante per garantire la resezione totale della lesione minimizzando nel contempo l’asportazione di un’eccessiva quantità di tessuto mammario normale e permettendo eventuali accessi chirurgici compatibili con un ottimale risultato estetico:

- La **localizzazione con filo guida** rappresenta la procedura più frequentemente utilizzata, tuttavia questa è gravata da alcune limitazioni: dislocazione o rottura del filo guida, discomfort della paziente che deve effettuare un’altra procedura pre-operatoriamente con un aumento delle difficoltà logistiche.
- **Radioguided occult lesion localization (ROLL) e seed radioattivo** sono risultate essere ugualmente efficaci in termini di localizzazione ed asportazione della neoplasia, con un possibile effetto positivo in termini di riduzione del tasso di positività dei margini e di ri-escissioni¹⁵⁰.

- Procedure innovative di localizzazione (tra cui le clip magnetiche o i tags a radiofrequenza)^{166,167}: l'evidenza disponibile suggerisce risultati promettenti associati alle tecnologie di localizzazione senza filo non radioattive in termini di fattibilità, efficacia ed efficienza¹⁶⁸.

Chirurgia mammaria in donne giovani (<40 anni)

Generalmente, l'approccio chirurgico in pazienti giovani non varia da quello suggerito per pazienti con età >40 anni. In caso di tumori triplo negativi o di neoplasia insorta prima dei 36 anni, vi è indicazione ad offrire il test genetico per la ricerca delle varianti patogenetiche dei geni BRCA1/2. Per quanto riguarda la gestione chirurgica in presenza delle varianti patogenetiche dei geni BRCA1/2 fare riferimento al capitolo 11 (Counseling genetico).

Ri-escissione chirurgica per margini positivi

Benché la ri-escissione per margine positivo sia raccomandata, i risultati istologici del secondo intervento resettivo non rilevano malattia addizionale nel 30-70% dei casi.

Tumori T2, positività linfonodale, istologia lobulare, multifocalità, alto grado, positività HER2, focalità ed estensione del margine positivo, rappresentano fattori identificati per una selezione delle pazienti da sottoporre ad una ri-escissione¹⁶⁹ (vs RT), in caso di margini positivi o focalmente positivi.

Per una valutazione di molti di questi fattori, la presentazione al patologo del pezzo operatorio con corretto orientamento (con punti di sutura) e inchiostramento dei margini risulta essenziale.

Chirurgia mammaria per tumori multifocali o multicentrici

La Consensus Conference di St. Gallen⁴⁴ ha suggerito che **la presenza di multicentricità non rappresenta in assoluto una controindicazione alla chirurgia conservativa**, nel caso in cui la resezione sia completa con margini negativi, sulla scorta dell'evidenza disponibile che suggerisce che in pazienti con carcinoma mammario multiplo (multifocale o multicentrico) la mastectomia non si associa a tassi più favorevoli di recidiva locoregionale¹⁷⁰ e tasso soddisfacente di margini di escissione negativi in un singolo intervento¹⁷¹.

Chirurgia oncoplastica

La chirurgia oncoplastica può garantire, anche in caso di resezioni più estese, un buon risultato estetico. È inoltre associata ad una significativa diminuzione del tasso di margini positivi di escissione, e ad una diminuzione delle ri-escissioni¹⁷², senza un impatto negativo sull'incidenza di recidive locoregionali¹⁷³ e sulle complicanze chirurgiche.

La chirurgia oncoplastica è oncologicamente sicura anche per tumori di dimensioni superiori a 2 cm, se la consultazione pre-operatoria permette di valutare la sua applicabilità¹⁷⁴, e per tumori multicentrici e multifocali sincroni¹⁷⁵.

Chirurgia mammaria dopo terapia sistemica neoadiuvante

I principi che guidano il trattamento chirurgico dopo terapia sistemica neoadiuvante (NAT) sono riassunti nella tabella 5.1.

Tabella 5.1 Principi di trattamento chirurgico dopo terapia sistemica neoadiuvante (NAT)

Valutazione pre-NAT e in corso di NAT	Nessun caso di chemioterapia primaria dovrebbe essere intrapreso senza una formale discussione e approvazione all'interno del Meeting multidisciplinare di un Centro di Senologia
	Una valutazione multidisciplinare deve essere effettuata durante la terapia in più occasioni per la valutazione clinica della risposta
	In caso di neoplasia potenzialmente trattabile con la chirurgia conservativa dopo terapia sistemica neoadiuvante, è indispensabile il posizionamento di una clip in corrispondenza della lesione per marcare il letto tumorale in caso di risposta completa
Tassi di conversione a chirurgia conservativa	I tassi di conversione a chirurgia conservativa sono molto variabili tra studio e studio, con dati recenti che suggeriscono tassi di conversione del 50% in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo
Principi di trattamento chirurgico	Sebbene una metanalisi di 10 studi randomizzati abbia riportato un aumento dell'incidenza di recidive locali dopo terapia conservativa in questo setting, il rischio appare confinato per le donne in trial in cui la chirurgia è stata omessa ¹⁶³
	Non è necessario asportare tutta la pregressa area tumorale in caso di risposta parziale o completa
	In caso di risposta patologica parziale è necessario specificare, da parte del patologo, la valutazione del grado di risposta (Residual Cancer Burden ¹⁷⁶)
	La resezione completa dell'area delle microcalcificazioni associate alla neoplasia rimane la pratica standard, e la mancanza di enhancement alla RM post-terapia sistemica neoadiuvante non è predittiva dell'assenza di neoplasia ⁵⁸
	Un margine >2 mm non migliora il controllo locale e supporta l'estensione del "no ink on tumor" come linea guida in questo setting
	L'incidenza di complicanze chirurgiche appare equivalente tra trattamento chirurgico d'emblée e trattamento chirurgico dopo terapia sistemica neoadiuvante ¹⁷⁷
Trattamento RT	Il trattamento radiante post-NAT dovrebbe tenere in considerazione la risposta ottenuta e la situazione clinica pre-trattamento

Mastectomie conservative

La mastectomia “skin sparing” (SSM) o la mastectomia “nipple sparing” (NSM) sono considerate appropriate quando la ricostruzione immediata è presa in considerazione e presenta evidenti vantaggi estetici e psicologici^{178,179}, a fronte di tassi di recidive locali comparabili a quelli rilevabili dopo approccio tradizionale¹⁸⁰⁻¹⁸³, dato confermato anche nei casi di malattia localmente avanzata o dopo terapia sistemica neoadiuvante¹⁸⁴.

Ricostruzione immediata dopo mastectomia

La ricostruzione mammaria immediata dopo mastectomia è quasi sempre indicata, in quanto migliora la qualità della vita delle donne, non è associata a un aumento di recidive locoregionali, non interferisce con la diagnosi eventuale di queste ultime. È inserita tra gli indicatori EUSOMA di qualità per un Centro di Senologia¹⁸⁵, con un “minimo standard” del 40%.

L’accesso ad una consulenza pre-operatoria con l’équipe responsabile della ricostruzione plastica dovrebbe essere garantito per consentire alla paziente di anticipare gli esiti della ricostruzione e di determinare se la stessa è appropriata per le sue esigenze, anche in relazione ai possibili rischi e ai benefici.

Nel caso di impianti protesici, la ricostruzione può essere effettuata in due tempi (espansore-protesi), ovvero in un tempo solo (direct-to-implant, DTI), quest’ultima caratterizzata da risultati comparabili ma tuttavia correlata ad aumentato rischio di complicanze necrotiche del flap cutaneo^{186,187}. Negli ultimi anni si è delineato un interesse crescente per il posizionamento sottocutaneo, pre-pettorale della protesi¹⁸⁸.

→**Ricostruzione immediata in caso di mastectomia dopo terapia neoadiuvante:** è stata recentemente studiata con una review sistematica e metanalisi¹⁸⁷, e sebbene non sia stato riportato un aumento delle complicanze, o specificatamente di quelle relative alla ferita chirurgica, si è registrato un aumento della perdita dell’impianto protesico.

→**Ricostruzione mammaria nel setting della radioterapia post-mastectomia:** l’eventuale necessità di effettuare una radioterapia su parete toracica dopo mastectomia (PMRT) non preclude la possibilità di una

ricostruzione mammaria immediata, sia con espansore sia con protesi, benché associata a tassi maggiori di contrattura capsulare, insuccesso della ricostruzione, chirurgia di revisione e, in generale, outcome estetico inferiore^{177,189,190}. Sono stati inoltre riportati tassi maggiori di insuccesso ricostruttivo in caso di PMRT eseguita sull'espansore rispetto a quando eseguita sulla protesi^{191,192}.

Carcinoma occulto (CO) – CUP syndrome

L'incidenza di CUP syndrome della mammella è progressivamente diminuita, in relazione al miglioramento delle indagini diagnostiche e all'uso diffuso della RM, ed è oggi rara, con un'incidenza che va dallo 0,2 allo 0,8% di tutte le pazienti affette da carcinoma mammario. Le norme per una buona pratica clinica nella gestione del carcinoma occulto sono mostrate nella tabella 5.2.

Una recente metanalisi del 2016¹⁹³ e una review di 1231 pazienti del NCDB del 2017¹⁹⁴ non hanno riscontrato differenze in termini di sopravvivenza tra le pazienti per le quali è stata eseguita una mastectomia con dissezione ascellare e quelle sottoposte a sola dissezione ascellare e radioterapia.

Tabella 5.2 Norme per una buona pratica clinica nella gestione del carcinoma occulto

Donne con riscontro di metastasi linfonodali ascellari consistenti con una primitività mammaria devono ricevere un approfondimento radiologico con una RM con mdc.
Il trattamento di tale patologia è ancora controverso: l'opzione terapeutica rappresentata dall'intervento chirurgico di dissezione ascellare seguita da irradiazione della mammella in toto ¹⁹³ (l'irradiazione linfonodale delle stazioni linfonodali segue l'indicazione riconosciuta per tumore invasivo non occulto) rappresenta una opzione percorribile in quanto associata ad una comparabile sopravvivenza rispetto alla mastectomia con svuotamento ascellare, e a una bassa incidenza di recidive locali.
Recenti studi retrospettivi mostrano che le pazienti sottoposte a mastectomia o a trattamento conservativo seguito da radioterapia hanno risultati simili ^{195,196} .
Dosi più elevate di radioterapia non hanno dimostrato un controllo locale migliore, con significativo aumento della tossicità ^{193,197} .

Carcinoma lobulare infiltrante (CLI)

IL CLI pone ancora difficoltà diagnostiche e terapeutiche. Per tale motivo, la RM è stata da tempo proposta, con una prospettiva di identificazione di foci di malattia addizionali multifocali/multicentrici o controlaterali in circa il 20-30% dei casi^{198,199}. Tuttavia questo aumento di sensibilità si associa a una ridotta specificità, con una stima in eccesso del T e un certo numero di biopsie addizionali inutili¹⁹⁸, per cui una valutazione multidisciplinare gioca un ruolo essenziale in questo campo.

Sebbene storicamente il CLI sia stato associato a un maggior rischio di cancro controlaterale alla presentazione (6%)²⁰⁰, report recenti indicano che il rischio di sviluppare un tumore controlaterale metacrono è basso, circa 0,3% per anno^{200,201}, e di questi circa i due terzi appaiono essere di istologia duttale/NST piuttosto che lobulare²⁰². La comparsa di un carcinoma controlaterale in questo setting non ha un impatto sulla sopravvivenza.

L'incidenza della recidiva locale con intervento conservativo con margini negativi non è aumentata in caso di CLI, ed in serie moderne si aggira intorno allo 0,5% per anno^{200,203}.

Due studi importanti, uno su 17.481 donne estratte dal Swedish Regional Cancer Registry²⁰⁴ ed uno su 318.406 pazienti del SEER (propensity score-matched)²⁰⁵, non hanno identificato, con un follow-up a 10-20 anni, differenze di sopravvivenza tra tumori ad istologia lobulare vs duttale.

Sulla base di questi dati, la diagnosi di CLI non necessita generalmente di un approccio chirurgico più aggressivo, e una mastectomia controlaterale profilattica non è giustificata sulla base della diagnosi dell'istotipo soltanto (vedi quesito 5 GRADE).

QUESITO 5 GRADE. 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 bilancio 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 (EFS). 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; IC95% 0,32-0,98). La qualità delle evidenze a supporto dell'outcome OS era molto bassa poiché 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 alla 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 a una riduzione non significativa del rischio di insorgenza di metastasi a distanza (OR 0,71; IC95% 0,39-1,28) e a un aumento non significativo del rischio di recidiva locale (OR 1,36; IC95% 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 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 poiché 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 LIMITATA l'importanza degli effetti prevedibili non desiderabili derivanti dal trattamento chirurgico conservativo + RT rispetto alla mastectomia.

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

Qualità delle prove

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

Qualità 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 indipendentemente dall'età**, 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.

Un aumento dell'incidenza di metastasi linfonodali in caso di CLI è ben documentato. Inoltre, per la natura non coesiva delle cellule del CLI e la preservazione dell'architettura del linfonodo, vi è una spiccata tendenza ad una positività occulta alle indagini radiologiche pre-operatorie nel 24% dei casi. In caso di cN+, questo si traduce in una possibilità occulta di upstage a pN2-N3 del 38-45%^{200,206}.

5.1.3 Chirurgia ascellare omolaterale

Dissezione ascellare

La dissezione ascellare (con asportazione di almeno 10 linfonodi per la valutazione patologica accurata dell'ascella^{157,174}) è indicata:

- in presenza di linfonodi ascellari clinicamente patologici e confermati da studio cito-microistologico pre-operatorio;
- nel caso di mancato reperimento del linfonodo sentinella;
- nei tumori T4 e nel carcinoma infiammatorio^{207,208}.

In casi selezionati la dissezione ascellare può essere valutata in discussione multidisciplinare, per la presenza di un linfonodo sentinella positivo per macrometastasi all'esame istologico, secondo le caratteristiche riportate all'interno del quesito 6 (vedi quesito 6).

Biopsia del linfonodo sentinella

La biopsia del linfonodo sentinella (LS) rappresenta lo standard per la stadiazione del cavo ascellare **per le pazienti con carcinoma mammario stadio clinico I-II e linfonodi clinicamente negativi o con linfonodi clinicamente sospetti ma con successivi agobiopsia o agoaspirato negativi** in quanto comporta una forte riduzione della morbilità del trattamento in presenza di un'equivalenza dei dati di sopravvivenza rispetto alla dissezione^{97,209}. Ciò è stato confermato dai risultati di diversi studi randomizzati²¹⁰⁻²¹⁵.

La biopsia del LS è comunemente applicata anche nelle seguenti situazioni cliniche²¹⁶:

- tumori multicentrici;
- pregressa chirurgia della mammella e dell'ascella;
- in caso di recidiva tumorale ipsilaterale: una metanalisi di 7 studi su 1053 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%²¹⁷. Questa metodica è un'opzione non solo in caso di pregressa chirurgia conservativa, ma anche in caso di mastectomia con un riscontro di positività nel 14% dei casi in uno studio dell'IEO recentemente pubblicato²¹⁸.

L'omissione della biopsia del LS viene oggi valutata caso per caso, in assenza di dati dimostranti un aumento della sopravvivenza con lo staging linfonodale, per 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 comorbilità e nelle donne anziane. Al momento, tre trial in Europa e due in Asia sono stati disegnati per comparare la biopsia del LS all'osservazione in caso di tumori cT1 o cT2N0 (SOUND, INSEMA, BOOG 2013-08, SOAPET, NAUTILUS).

Metastasi nel linfonodo sentinella

Quesito 6. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-2, 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? (Algoritmo 2)

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi randomizzati (SINODAR-ONE²¹⁹ e ACOSOG Z0011^{220,221}), e una metanalisi²²² (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

- **Lo studio ACOSOG Z0011**^{220,221} ha riportato su 856 pazienti con carcinoma mammario cT1-2, con 1 o 2 linfonodi sentinella positivi all'istologia. I dati, aggiornati ad un follow-up mediano di 9,5 anni, hanno confermato che non vi è alcuna differenza tra i due gruppi in termini di sopravvivenza, sopravvivenza libera da malattia, ovvero nell'incidenza di recidive locoregionali ascellare in questo setting²²¹. Si segnala la chiusura anticipata dello studio per difficoltà di reclutamento delle pazienti (40% rispetto al target) e che l'80% delle pazienti era a basso rischio (T1, ormonoresponsive). I dati relativi alla sopravvivenza sono sovrapponibili sia nel gruppo con recettori positivi che in quello con recettori negativi. Infine, molte donne erano in post-menopausa, le micrometastasi rappresentavano circa la metà dei casi, molte pazienti sono risultate prive di follow-up e sono risultati mancanti i dati relativi alla radioterapia effettuata⁸⁸.

La necessità di conferme conclusive dello studio ACOSOG Z0011 è evidenziato dal fatto che attualmente 6 studi randomizzati sono stati attivati in Europa (POSNOG; UK - INSEMA; Germania e Austria - SERC; Francia - BOOG 2013-07; Olanda - SENOMAC; Svezia).

- Recentemente, sono stati pubblicati i dati dello **studio SINODAR ONE**²¹⁹, trial multicentrico randomizzato di non-inferiorità, italiano, in cui sono state arruolate 889 donne con carcinoma mammario unilaterale T1/2 (qualsiasi chirurgia: quadrantectomia o mastectomia) con 1 o 2 linfonodi sentinella macrometastatici. Ad un follow-up mediano di 34 mesi l'incidenza di recidive a 5 anni è stata del 3,3% nel gruppo sperimentale (solo BLS) e del 6,9% in quello standard (BLS + DA), e una sola recidiva ascellare è stata registrata in ciascun braccio di trattamento. L'OS è stata del 98,9% e del 98,8% (p=0,9).

- **Una revisione sistematica con metanalisi²²²** di 6 studi retrospettivi e 1 trial randomizzato, su 8864 pazienti, non ha riscontrato ad un follow-up mediano di 40 mesi differenze statisticamente significative in termini di OS e DFS, mentre si è registrata una diminuzione significativa dell'incidenza di recidive e di linfedema nelle pazienti trattate soltanto con LS.

Limiti: Alto rischio di attrition e performance bias nello studio RCT. Inoltre, lo studio ACOSOG Z0011 è risultato essere sottodimensionato a causa di difficoltà di accrual e caratterizzato da una proporzione non trascurabile di dati mancanti relativi al follow-up e alla radioterapia effettuata; inoltre la maggior parte dei pazienti presentava positività del BLS in termini di localizzazione di micrometastasi; infine, la maggior parte delle pazienti si presentava in stato post-menopausale. Nello studio SINODAR-ONE il 75% delle pazienti era stato sottoposto a intervento conservativo, imponendo pertanto cautela nella generalizzazione dei risultati in pazienti sottoposte a mastectomia (circa il 25% della popolazione in studio). Negli studi osservazionali è stato identificato un rischio di bias moderato (valutato con ROBINS-I) per le dimensioni “deviation from intended intervention” e “selection bias o bias due to confounding”.

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

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-2, cN0, con macrometastasi in 1-2 linfonodi sentinella, sottoposte a chirurgia conservativa, trattate con radioterapia sulla mammella e terapia sistemica, l'omissione della dissezione ascellare potrebbe essere presa in considerazione ²¹⁹⁻²²²	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Micrometastasi nel linfonodo sentinella

Quesito 7. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-2, cN0, con micrometastasi nel linfonodo sentinella, è indicato omettere la dissezione ascellare? (Algoritmo 2)

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 record (3 studi)^{48,223,224} (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Due trial randomizzati e uno prospettico hanno esaminato questo quesito.

- Lo studio prospettico multicentrico **SENOMIC**²²⁵ ha arruolato 566 pazienti con carcinoma mammario e micrometastasi del linfonodo sentinella (sottoposte a chirurgia conservativa o mastectomia) NON sottoposte a completamento con dissezione ascellare. L'analisi dell'endpoint primario EFS, ad un follow-up mediano di 38 mesi, ha mostrato tassi di EFS a 3 anni del 96,2%. Stratificando le pazienti sulla base del tipo di intervento mammario, il tasso di EFS a 3 anni è risultato essere del 93,8% vs 97,8% per coloro che sono state sottoposte a mastectomia vs chirurgia conservativa, rispettivamente. È importante sottolineare come le caratteristiche clinico-patologiche delle pazienti sottoposte a mastectomia fossero più sfavorevoli. Il rischio di eventi è risultato maggiore nelle pazienti sottoposte a mastectomia senza successiva radioterapia rispetto alle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa.

- Nel 2013 è stato pubblicato uno studio multicentrico di fase III di non-inferiorità (**IBCSG 23-01**) in cui 934 pazienti (erano previste oltre 1960 pazienti) con diagnosi di carcinoma mammario \leq cT2 e cN0 e con micrometastasi in 1 o più linfonodi sentinella sono state randomizzate a ricevere una dissezione ascellare verso nessuna dissezione ascellare⁴⁸. Recentemente questo trial è stato aggiornato con un follow-up di 10 anni e ha dimostrato un'equivalente sopravvivenza libera da malattia (76,8 vs 74,9% nel braccio di trattamento), un'incidenza di recidive ascellari praticamente sovrapponibile (1% vs 2%) ed una diminuzione (di 3 volte) di complicanze severe (linfedema e neuropatia motoria) nel gruppo con osservazione²²³.

- Un secondo trial randomizzato su 247 pazienti trattate in Spagna (**AATRM 048**) ha raggiunto risultati equivalenti ad un follow-up mediano di 5 anni²²⁴.

Alla luce di questi dati, la dissezione ascellare non risulta indicata indipendentemente dal tipo di chirurgia mammaria²²⁶ in quanto l'osservazione è stata riportata non inferiore rispetto al trattamento, sia in termini di DFS che di recidive regionali, con potenziale riduzione della morbilità.

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

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

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-2, cN0, con micrometastasi nel linfonodo sentinella, l'omissione della dissezione ascellare dovrebbe essere presa in considerazione indipendentemente dal tipo di chirurgia mammaria ^{48,223,224}	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

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

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

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

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

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

Quesito 8. Nelle pazienti candidate a terapia sistemica neoadiuvante, con linfonodi ascellari cN0, è indicata la biopsia del linfonodo sentinella al termine della terapia sistemica neoadiuvante, come sola procedura per la stadiazione linfonodale?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi^{227,228} (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

- Lo studio prospettico di coorte multicentrico **GANEA II**²²⁷ ha incluso 957 pazienti, di cui 419 pazienti cN0-pN0 trattate con solo SLN dopo NAC. Dopo un follow-up mediano di 36 mesi sono state riportate 1 recidiva ascellare, 3 recidive a distanza, 3 recidive locali (dopo sola biopsia del linfonodo sentinella sono nell'ordine dello 0,2%) e 3 nuovi eventi della mammella controlaterale. La sopravvivenza globale a 3 anni nel gruppo oggetto dello studio era 97%.

- Un secondo studio riguarda una **indagine monoistituzionale retrospettiva**²²⁸ su 399 pazienti trattate tra il 2016 e il 2019, di cui 219 cN0 prima del trattamento neoadiuvante. Nel 68% delle pazienti, l'analisi del linfonodo sentinella è stato negativo (ypN0), il 14% ha evidenziato ITC o micrometastasi, e il 18% macrometastasi. Ad un follow-up mediano di 3 anni, 2 pazienti nel gruppo inizialmente cN0 con biopsia del linfonodo sentinella negativa hanno avuto una recidiva ascellare (1%).

Limiti: Si tratta di studi non comparativi.

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

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti cN0, la biopsia del linfonodo sentinella come unica modalità di stadiazione linfonodale dopo terapia sistemica neoadiuvante dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione ^{227,228} .	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

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

Quesito 9. Nelle pazienti cN+ prima della terapia sistemica neoadiuvante, e con successiva negativizzazione clinico-radiologica post-terapia, è possibile omettere lo svuotamento ascellare se il linfonodo sentinella risulta negativo?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 7 studi: la revisione sistematica di Tee 2018²²⁹, le metanalisi di Keelan 2023²³⁰ e Cao 2021²³¹, e gli studi pubblicati da Montagna 2020²³², Piltin 2020²³³, Ribeiro-Fontana 2021²³⁴ e Wong 2021²³⁵ (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

- **Montagna et al. 2020:** studio retrospettivo che ha incluso 630 pazienti con carcinoma mammario cT1-3 cN+ convertiti a cN0 dopo NAT, trattati con biopsia del linfonodo sentinella (SNB) con doppio tracciante. La pCR linfonodale è stata ottenuta nel 46% dei casi; la dissezione ascellare è stata evitata nel 41% dei casi.

- **Piltin et al. 2020:** studio retrospettivo che ha incluso 602 pazienti cN1-3 sottoposti a chirurgia ascellare dopo NAT, di cui 52,3% SNB. Dei 315 pazienti sottoposti a SNB, il 49,8% presentava negatività del/i linfonodo/i sentinella. Ad un follow-up di 34 mesi, 17 pazienti hanno sviluppato recidiva linfonodale: di questi solo 1 aveva ricevuto SNB (esito negativo). I tassi di sopravvivenza libera da recidiva regionale erano: 99,1% per i pazienti sottoposti a SNB e 96,4% per i pazienti sottoposti a dissezione ascellare.

- **Ribeiro-Fontana et al. 2021:** studio retrospettivo che ha incluso 688 pazienti con carcinoma mammario cT1-3 cN0-2 sottoposti a NAT e successiva SNB. Ad un follow-up di circa 9 anni, i tassi di recidiva ascellare erano 1,8% nei pazienti cN+ convertiti a cN0 dopo NAT e 1,5% in pazienti cN0 alla diagnosi.

- **Wong et al. 2021:** studio retrospettivo che ha incluso 244 pazienti con carcinoma mammario cT1-3 cN0-2 sottoposti a NAT e successiva SNB. Il 91,1% dei pazienti cN0 alla diagnosi e il 45,5% dei pazienti cN+ alla diagnosi e poi convertiti a cN0 erano ypN0 all'istologico della SNB. Dei 211 pazienti trattati con sola SNB, i tassi di recidiva locale e regionale a 5 anni erano: 5,7% e 1% per i pazienti cN0/ypN0, 4,1% e 0% per i pazienti cN1-2/ypN0.
- **Tee et al. 2018:** metanalisi di 13 studi (1921 pazienti con cN+ alla diagnosi e conversione a cN0 dopo NAT). L'identification rate era del 90%, il tasso di falsi negativi era del 14%. L'applicazione del doppio tracciante e l'asportazione di più linfonodi sentinella hanno determinato una riduzione del tasso di falsi negativi.
- **Cao et al. 2021:** metanalisi di 27 trial clinici (3578 pazienti). L'identification rate della SNB era del 91%, il tasso di falsi positivi era del 15%, il valore predittivo negativo era 82%, la specificità era del 97%, la sensibilità era dell'85%, l'accuratezza era dell'89%. L'applicazione del doppio tracciante e l'asportazione di più linfonodi sentinella hanno determinato una riduzione del tasso di falsi negativi.
- **Keelan et al. 2023:** metanalisi di 7 studi (915 pazienti con cN+ alla diagnosi, conversione a cN0 dopo NAT e SNB negativo dopo NAT). I tassi di DFS e OS a 5 anni erano dell'86% e 93,1%.

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

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

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti cN1 prima della terapia sistemica neoadiuvante, e con successiva negativizzazione clinico-radiologica post-terapia, può essere presa in considerazione l'omissione dello svuotamento ascellare nel caso 1 o più linfonodi sentinella, eventualmente identificati con doppio tracciante e/o con clip, risultino negativi ^{229-233,235}	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Nelle pazienti con positività del LS alla biopsia eseguita dopo terapia sistemica neoadiuvante, il trattamento tradizionalmente prevede lo svuotamento ascellare in virtù dell'elevata incidenza di ulteriore malattia linfonodale²³⁶. Tuttavia, nell'ambito della Consensus Conference di St. Gallen nel 2021²³⁷ il 60% dei panelist era contrario allo svuotamento ascellare in caso di micrometastasi e l'89% in caso di ITC nel LS, tendenza similmente confermata nell'ambito della Consensus Conference di ANISC nel 2021²³⁸, evidenziando come tale aspetto sia controverso. In questo contesto sono diversi gli studi clinici ongoing che stanno indagando diverse modalità di gestione del cavo ascellare dopo terapia sistemica neoadiuvante, i cui risultati sono attesi nei prossimi anni (NEONOD-2, AXSANA, ASICS, EUBREAST-01, ALLIANCE A11202).

5.1.4 Radioterapia

Il trattamento radiante sull'intero corpo mammario residuo da pratica clinica comune viene 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 mortalità (algoritmo 2).

L'irradiazione parziale della mammella (PBI), una modalità di radioterapia limitata al solo letto tumorale e al tessuto mammario immediatamente limitrofo, viene considerata trattamento standard secondo i criteri di elegibilità proposti dalle raccomandazioni GEC-ESTRO²³⁹ ed ASTRO²⁴⁰ e dallo studio britannico IMPORT-LOW²⁴¹. **L'irradiazione dei linfonodi regionali (III-IV livello ascellare) trova applicazione nelle pazienti con tumori pT3-T4 e per ogni stadio di T con 4 o più linfonodi ascellari positivi.** L'applicazione, tuttavia, si sta estendendo anche alle pazienti con tumori pT1-2 con 1-3 linfonodi ascellari positivi, soprattutto in presenza di parametri biologici sfavorevoli (previa discussione del beneficio atteso a fronte del profilo di tossicità per ogni singolo caso). **Dopo trattamento con terapia sistemica neoadiuvante, si prevede comunemente un'irradiazione estesa alle stazioni linfonodali (livello II non disseccato, III-IV livello ascellare ± catena mammaria interna) 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 e alla presentazione iniziale di malattia. **L'irradiazione dei linfonodi mammari interni viene valutata ogni qual volta si ritenga opportuna l'irradiazione dei linfonodi locoregionali, ma non costituisce routine clinica.**

Le neoplasie localmente avanzate rappresentano un gruppo eterogeneo di tumori che comprende sia lo stadio T3-4, indipendentemente dai linfonodi, sia lo stadio N2-N3, indipendentemente dallo stadio di T, condizioni tutte ad alto rischio di ripresa di malattia. Pertanto, viene comunemente applicato il trattamento radiante, dopo mastectomia, sulla parete toracica e sulle stazioni linfonodali regionali (III-IV livello ascellare) perché impatta positivamente sul controllo locoregionale 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 10. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa, è raccomandabile la radioterapia sulla mammella residua? (Algoritmo 2)

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio²⁴² (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

- L'aggiornamento dei risultati della metanalisi basata su dati individuali di 10.801 pazienti dell'Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG)²⁴² 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%, con un rischio relativo di ricaduta ridotto di circa il 50% e una riduzione in termini assoluti pari al 15,7%. Inoltre, la RT è associata a una riduzione assoluta di mortalità cancro-specifica a 15 anni del 3,8% e di mortalità per tutte le cause del 3%. 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 e negatività per HER2, con cavo ascellare negativo, sottoposta a chirurgia conservativa con margini negativi e sotto terapia ormonale, ha un basso rischio di recidiva locale, 7-8% a 10 anni. In questo gruppo di pazienti a basso rischio, l'eventuale omissione del trattamento radiante potrebbe non aver alcun impatto sulla sopravvivenza globale, ma espone ad un aumento significativo del rischio di recidiva. Tale scelta, pertanto, deve essere attentamente ponderata e, soprattutto, messa in relazione alla compliance attesa delle pazienti nei confronti del trattamento ormonale adiuvante²⁴³.

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

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

Qualità globale delle prove	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 ²⁴²	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Dose, frazionamento e tecnica

L'approccio standard in termini di dose e frazionamento per il tumore della mammella consiste nell'ipofrazionamento moderato, seguendo i dati a lungo termine del trial britannico START-B e del trial canadese^{244,245}, 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 conservativa. Le recenti linee guida ASTRO²⁴⁰ considerano queste 2 schedule ipofrazionate come standard di trattamento, indipendentemente dal sottogruppo di pazienti o di malattia presi in esame.

La recente pubblicazione dei dati a 5 anni del trial prospettico randomizzato di fase III inglese FAST-Forward²⁴⁶ ha ulteriormente rafforzato l'evidenza riguardante l'utilizzo di schedule ipofrazionate per la radioterapia post-operatoria del tumore della mammella, dimostrando la non-inferiorità di una schedula di radioterapia consistente nell'erogazione di 26 Gy in 5 frazioni in 1 settimana in termini di tasso di recidiva locale a carico della mammella ipsilaterale. Un recente documento di consenso della European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) ha indicato questo approccio come standard di terapia per l'irradiazione della mammella dopo chirurgia conservativa e della parete toracica dopo mastectomia senza ricostruzione²⁴⁷. Il documento di consenso europeo è stato inoltre recentemente supportato formalmente dall'Associazione Italiana di Radioterapia ed Oncologia Clinica (AIRO)²⁴⁸.

Una **dose aggiuntiva (sovradosaggio o boost) di radioterapia sul letto chirurgico** è in grado di ridurre l'incidenza cumulativa a 20 anni di recidiva locale senza aggravio di tossicità e con un modesto impatto sul risultato estetico²⁴⁹. La riduzione del rischio assoluto di recidiva è più evidente nel gruppo delle pazienti più giovani. Secondo le recenti raccomandazioni ASTRO, per i tumori infiltranti, il boost dovrebbe sempre essere previsto nei seguenti casi: età ≤ 50 anni con qualsiasi grado tumorale, nelle pazienti con età 51-70 anni in caso di tumore G3 o margini positivi. Al contrario, il boost può essere omesso nelle pazienti con età ≥ 70 anni, con tumore ormonoresponsivo di grado basso o intermedio e margini chirurgici negativi (≥ 2 mm)²⁵⁰. Alla Consensus Conference di St. Gallen 2021, i panelist si sono

espressi a favore del boost, oltre che in caso di G3 ed età <50 anni, anche in presenza di estesa componente intraduttale e di sottotipo molecolare triplo negativo e HER2-positivo⁴⁴.

Irradiazione parziale della mammella

L'irradiazione parziale della mammella (*partial breast irradiation*, PBI) è un approccio terapeutico che prevede l'irradiazione post-operatoria di un volume ridotto di mammella residuo, volto a comprendere il letto operatorio. La PBI è un trattamento che può essere erogato utilizzando differenti tecniche, come radioterapia a fasci esterni (EBRT), brachiterapia (BT) e radioterapia intra-operatoria con elettroni (IEORT), che sono state oggetto di studi prospettici di fase III^{241,251-253}. La maggior parte dei risultati pubblicati ha 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 randomizzato di non-inferiorità IMPORT LOW²⁵² rappresenta un esempio paradigmatico di come un'adeguata selezione delle pazienti possa essere la chiave di successo della PBI (tasso di recidive locali a 5 anni: 0,5% con PBI vs 1,1% con WBI; $p=0,420$). La maggior parte delle pazienti arruolate presentava stato linfonodale pN0, grado tumorale 1-2, HR+ e HER2-negativo, in linea con le raccomandazioni GEC-ESTRO²³⁹ e con la consensus ASTRO aggiornata nel 2017²⁵⁴. Inoltre, la PBI ha portato ad un miglior risultato cosmetico rispetto alla WBI e a minor tossicità tardiva, utilizzando una tecnica semplice di radioterapia ad intensità modulata field-in-field, ampiamente riproducibile nei centri di radioterapia.

Il trial monocentrico randomizzato di fase III dell'Università di Firenze (APBI-IMRT Florence Trial) ha dimostrato un'equivalenza a 5 anni in termini di recidiva locale tra pazienti trattate con PBI accelerata con tecnica ad intensità modulata e pazienti trattate con 3D-CRT-WBI.²⁵¹ Inoltre, nel braccio PBI si sono osservati una significativa riduzione della tossicità cutanea e un migliore recupero della qualità della vita rispetto al braccio WBI¹⁵². I dati di efficacia e tossicità dei trattamenti sono stati confermati all'aggiornamento dello studio ad un follow-up mediano di 10 anni²⁵¹. Il RAPID trial²⁵³ ha arruolato 2135 donne, randomizzate a ricevere PBI accelerata (38,5 Gy in 10 frazioni bis in die) o WBI. L'incidenza cumulativa a 8 anni di recidiva ipsilaterale è stata bassa in entrambi i bracci di trattamento (PBI: 3% vs

WBI: 2,8%), confermando la non-inferiorità della PBI riguardo l'endpoint primario. Sono state però riportate una più alta percentuale di tossicità tardiva e una cosmesi peggiore nelle pazienti del gruppo PBI. La popolazione dei pazienti arruolati nell'NSABP B-39/RTOG 0413 trial²⁵² è stata più variegata rispetto ai trial precedenti: un quarto circa dei pazienti aveva neoplasia G3, il 14% 1-3 linfonodi ascellari positivi. L'incidenza cumulativa a 10 anni di recidiva ipsilaterale è stata bassa in entrambi i bracci di trattamento, seppur con un HR di 1,22 (IC90% 0,94-1,58); la PBI non ha rispettato i criteri di equivalenza predefiniti. Nessuna differenza è stata riportata, invece, per quanto riguarda le tossicità RT-correlate.

Questi dati eccellenti sono in linea con i risultati del trial GEC-ESTRO, dove la PBI è stata eseguita con brachiterapia multicatetere. Il tasso di recidive locali a 5 anni con PBI era di 1,44% rispetto a 0,92% ottenuto con WBI ($p=0,42$)²⁵⁵. Inoltre, la tossicità cutanea a lungo termine è risultata a favore della PBI, con differenze statisticamente significative rispetto alla WBI.

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.

La IOERT non è da ritenere, con i dati pubblicati attualmente disponibili, tecnica di elezione per il trattamento delle pazienti candidate a PBI, ma viene generalmente considerata in pazienti altamente selezionate secondo le raccomandazioni delle linee guida ASTRO sull'irradiazione parziale²⁵⁴ e in accordo con i risultati del recente aggiornamento del trial ELIOT^{256,257}. Può, inoltre essere impiegata come sovradosaggio (boost) sul letto operatorio. Al contrario la kV-IORT, per la contestata qualità scientifica dei risultati pubblicati e le peculiari caratteristiche tecniche, non è raccomandata come tecnica per PBI.

L'elevato livello di evidenza fornito dai trial IMPORT LOW, Florence Trial e RAPID trial ha dimostrato come un'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 trattamento²⁴⁷.

La maggior parte degli studi di fase III pubblicati ha dimostrato risultati quantomeno equivalenti in termini di tossicità e cosmesi. In controtendenza, il RAPID trial, che utilizzava tecnica 3D conformazionale e schema giornaliero bi-frazionato, ha riportato risultati cosmetici insoddisfacenti a 5 anni (30% [PBI] versus 18% [WBI]). Possibili cause sono da ricercare nell'elevato volume di mammella residua omolaterale ricevente il 95% della dose di prescrizione (nonostante, secondo protocollo, esso avrebbe dovuto essere limitato a <35%) e nel maggiore effetto biologico al bi-frazionamento giornaliero sui tessuti sani, con inadeguato tempo di recupero tra una frazione e l'altra²⁵³.

C'è da notare comunque che nel trial NSABP B-39/RTOG 0413²⁵², che ha utilizzato analogamente al RAPID trial una schedula bi-frazionata, si è registrata un'equivalenza in termini di tossicità tardiva nei due bracci di trattamento. I dati derivanti dagli studi randomizzati in corso (SHARE NCT01247233, IRMA NCT01803958) e dai follow-up a lungo termine dei trial pubblicati saranno fondamentali nel confermare il ruolo della PBI come standard clinico in alternativa alla WBI.

Attualmente, i criteri di inclusione dei trial IMPORT LOW, Florence Trial e RAPID trial, analogamente alle raccomandazioni GEC-ESTRO²³⁹, ASTRO²⁵⁰ e ESTRO-ACROP²⁵⁸, vengono utilizzati nella pratica clinica e integrati nel processo decisionale del Radioterapista oncologo per il trattamento delle pazienti affette da neoplasia mammaria sottoposte a chirurgia conservativa e candidate a radioterapia adiuvante.

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

Radioterapia della parete toracica dopo mastectomia

Dopo mastectomia, la radioterapia della parete toracica trova comunemente applicazione per tumori primitivi con dimensioni >5 cm (pT ≥ 3), per i tumori che infiltrano la cute e/o il muscolo pettorale e/o la parete toracica, e nel caso di interessamento metastatico di 4 o più linfonodi ascellari (algoritmo 2).

Una metanalisi di dati individuali di 8135 pazienti randomizzati nell'ambito di 22 trial clinici di PMRT (parete toracica e stazioni linfonodali) dopo mastectomia, versus lo stesso trattamento chirurgico non seguito da radioterapia, ha evidenziato che anche per tumori pT1-2 con 1-3 linfonodi positivi la PMRT riduce le recidive e la mortalità da cancro della mammella (RR per recidive globali 0,68 [IC95% 0,57-0,82, p=0.00006]; RR per mortalità correlata al carcinoma mammario 0,80 [IC95% 0,67-0,95, p=0.01])²⁴². Tuttavia, per alcuni subset di pazienti il rischio di ripresa di malattia è sufficientemente basso da consentire l'omissione della PMRT; pertanto è necessario giudizio clinico nella scelta terapeutica in questo setting. In pazienti con residuo linfonodale neoplastico allo svuotamento ascellare dopo terapia sistemica neoadiuvante, il rischio di recidiva locoregionale appare sufficientemente elevato per valutare la PMRT. Tuttavia, non sono disponibili ad oggi solide evidenze che suggeriscano un ruolo di tale trattamento nel ridurre il rischio di mortalità da carcinoma mammario in questo setting di pazienti.

Radioterapia delle stazioni linfonodali

Dopo mastectomia e dissezione linfonodale, l'irradiazione dei linfonodi regionali (III-IV livello ascellare ± catena mammaria interna) è impiegata nelle pazienti con tumori pT3-T4 (indipendentemente dallo stato linfonodale) e con 4 o più linfonodi ascellari positivi, indipendentemente dallo stadio di T. Nei tumori pT3 N0, in base ai fattori di rischio (età, stato menopausale, grading tumorale, fenotipo biologico, invasione vascolare), il trattamento radiante potrebbe essere somministrato sulla sola parete toracica o essere omesso²⁵⁸. L'indicazione al trattamento può essere considerata nei tumori pT1-2 con 1-3 linfonodi ascellari positivi, soprattutto in caso di parametri biologici sfavorevoli, ad esempio in caso di età inferiore a 40 anni, stato recettoriale ormonale negativo, presenza di invasione linfovaskolare. Una recente metanalisi di dati individuali su 8135 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 locoregionale e mortalità causa-specifica anche nelle pazienti (N=1314) con 1-3 linfonodi positivi, pure in presenza di terapia sistemica¹⁶³.

Dopo chirurgia conservativa, l'irradiazione dei linfonodi regionali (in aggiunta alla mammella) viene generalmente sempre impiegata nei casi con 4 o più linfonodi ascellari positivi e può essere considerata in

casi con 1-3 linfonodi ascellari positivi in rapporto ai fattori di rischio. Recentemente sono stati presentati i risultati a 10 anni dello studio canadese MA.20, che indagava il ruolo del trattamento locoregionale dopo trattamento chirurgico upfront, riportando una DFS superiore nel gruppo sottoposto a RT sulle stazioni linfonodali (82,0% vs 77,0%; HR: 0,76; IC95% 0,61-0,94; p=0,01)²⁵⁹.

In generale si ritiene opportuna un'irradiazione estesa alle stazioni linfonodali (III livello ascellare e IV livello) non trattate chirurgicamente in caso di presentazione localmente avanzata o in presenza di linfonodi patologici dopo terapia sistemica neoadiuvante.

Nelle pazienti con risposta linfonodale patologica completa alla terapia sistemica primaria, il tasso di ricadute regionali sembra sufficientemente basso per valutare l'omissione della radioterapia delle stazioni linfonodali. Tuttavia, alla Consensus Conference di St. Gallen del 2021²⁶⁰, i panelist si sono espressi fortemente a favore della radioterapia sulle stazioni linfonodali in pazienti con iniziale coinvolgimento patologico ascellare prima della terapia sistemica neoadiuvante, indipendentemente dal raggiungimento della risposta patologica completa, nei sottotipi molecolari triplo negativo ed HER2-positivo.

Dopo dissezione ascellare si prevede, nei casi in cui vi è l'indicazione all'irradiazione regionale, l'inclusione nei volumi di trattamento del III livello ascellare e della regione sopraclaveare (livello IV).

L'irradiazione di tutte le stazioni linfonodali ascellari è un'opzione in caso di positività del linfonodo sentinella ed omissione della dissezione ascellare. In tal senso, lo studio EORTC di fase III (AMAROS trial)²⁶¹ ha confrontato il controllo locoregionale ottenuto con la dissezione ascellare rispetto a quello ottenuto con la radioterapia diretta ai 3 livelli ascellari e alla parte mediale della fossa sopraclaveare, riportando una frequenza di recidiva ascellare a 5 anni estremamente bassa in entrambi i bracci (0,43% vs 1,19%), senza differenze significative in termini di sopravvivenza globale. La linfoadenectomia è risultata essere associata ad un tasso significativamente maggiore di linfedema rispetto alla radioterapia.

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), viene nella pratica clinica 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, viene generalmente valutata tenendo conto dei dati dello studio di popolazione danese sull'effetto dell'irradiazione dei linfonodi mammari interni nel tumore iniziale della mammella sulla base della lateralità (pazienti con neoplasia a destra sono state trattate con irradiazione dei linfonodi mammari interni, mentre pazienti con neoplasia a sinistra non hanno ricevuto irradiazione dei linfonodi mammari interni a causa del rischio di patologia cardiaca radioindotta), che ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza globale per le pazienti irradiate sulla catena mammaria interna²⁶² selezionando le pazienti sulla base della lateralità (neoplasia a destra).

Ad ulteriore conferma di questa potenziale indicazione, lo studio EORTC ha dimostrato un tasso di sopravvivenza libera da malattia significativamente più alto e una mortalità cancro-specifica più bassa per le pazienti che hanno ricevuto l'irradiazione linfonodale locoregionale con l'inclusione della catena mammaria interna²⁶³, anche se non è possibile scindere il contributo dell'irradiazione di quest'ultima da quello della regione infra/sovraclavare.

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^{264,265}. Comunemente si ritiene che la radioterapia dovrebbe iniziare, dopo la guarigione della ferita chirurgica, entro le 8-20 settimane. Un ritardo oltre tale termine potrebbe comportare un aumentato rischio di ricaduta locale²⁶⁴⁻²⁶⁸.
- Nelle pazienti che ricevono chemioterapia adiuvante, la modalità preferenziale di associazione chemioradioterapica dovrebbe essere quella sequenziale, soprattutto se vengono utilizzati regimi

contenenti antracicline per il potenziale rischio di aumentata cardiotoxicità. È consigliabile che il trattamento radiante venga avviato entro 4-6 settimane dal termine della chemioterapia.

- La radioterapia non dovrebbe essere somministrata in concomitanza a trattamenti sistemici contenenti antracicline e/o taxani per l'aumentato rischio di effetti collaterali sui tessuti cutanei e sottocutanei, e sul parenchima polmonare ed il muscolo cardiaco^{269,270}.
- La radioterapia può essere somministrata in concomitanza con CMF²⁷¹.
- 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 tardiva²⁷².
- I dati dello studio KATHERINE suggeriscono che T-DM1 e radioterapia adiuvante possono essere somministrati concomitantemente senza che questo determini un incremento della tossicità polmonare²⁷³.

Radioterapia nelle neoplasie localmente avanzate

Le neoplasie localmente avanzate rappresentano un gruppo eterogeneo di tumori che comprendono sia T3-T4 con o senza linfonodi interessati, sia N2-N3 (con ogni T), tutti ad alto rischio di ripresa di malattia sia a livello locoregionale sia a distanza. 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 vengono avviate alla terapia sistemica per consentire la chirurgia.

Dopo il completamento della terapia primaria e in rapporto al suo esito e al tipo di presentazione iniziale e di chirurgia eseguita, si pone comunemente l'indicazione alla radioterapia. Esiste solitamente 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 chirurgia²⁷⁴. 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 radioterapia²⁷⁵⁻²⁷⁷. Di seguito si fa riferimento alla pratica comune:

- La RT impatta positivamente sul controllo locoregionale e a distanza: migliora infatti sia la sopravvivenza globale sia quella libera da malattia.
- In caso di intervento conservativo, è assodato il ruolo del trattamento radiante post-operatorio sia sul parenchima residuo sia sulle stazioni linfonodali regionali.
- In caso di mastectomia, l'indicazione alla radioterapia è conforme alle linee guida relative a tale situazione.
- Nello stadio III, pur in presenza di risposta patologica completa alla terapia sistemica (condizione di probabile miglior prognosi), la RT sulla parete toracica e le aree linfonodali regionali consente un ulteriore beneficio clinico in termini di controllo locoregionale, rispetto alle pazienti non radiotrattate²⁷⁶⁻²⁸⁰. Attualmente, 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 e da un corretto counseling con la paziente.
- Nel carcinoma infiammatorio, il ruolo della RT a livello della parete toracica e dei linfonodi locoregionali (secondo molti autori anche dei mammari interni) appare consolidato²⁸⁰⁻²⁸².
- Per quanto attiene al timing della radioterapia e alla scelta delle stazioni linfonodali non altrimenti specificate, si rimanda ai paragrafi relativi.

5.2 Trattamenti sistemici adiuvanti

5.2.1 Strategia terapeutica sistemica adiuvante

Il ruolo del trattamento sistemico adiuvante dopo il trattamento chirurgico è ampiamente consolidato, in funzione della significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la polichemioterapia²⁸³, con la terapia endocrina^{284,285} e con la terapia biologica (anti-HER2)²⁸⁶.

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

- **fattori prognostici**, che definiscono l'entità del rischio di ripresa di malattia (tabella 5.3);
- **fattori predittivi** di risposta a specifici trattamenti (HR, HER2, variante patogenetica germinale BRCA1/2) (tabella 5.3);

- **benefici attesi** dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi;
- **comorbidità** della paziente;
- **preferenza della paziente.**

Tabella 5.3 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
▪	ATTIVITÀ PROLIFERATIVA (Ki67/MIB-1)
▪	STATO DEI RECETTORI ORMONALI E LIVELLO DI ESPRESSIONE DEI RECETTORI ORMONALI
▪	STATO DI HER2
▪	Invasione vascolare
▪	ETÀ DELLA PAZIENTE
▪	Profili di espressione genica
▪	Test genomici prognostici (determina 21A04069, GU Serie Generale n. 161 del 07/07/2021)
▪	Linfociti infiltranti il tumore (TILs)
FATTORI PREDITTIVI	
▪	STATO DEI RECETTORI ORMONALI E LIVELLO DI ESPRESSIONE DEI RECETTORI ORMONALI
▪	STATO DI HER2
▪	VARIANTE PATOGENETICA GERMINALE BRCA1/2

NST = carcinoma invasivo di istotipo non 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 HER2 (algoritmo 3). Oggi, inoltre, va considerata la classificazione dei carcinomi mammari che, in base ai profili di espressione genica, permette di distinguere i sottogruppi di carcinoma mammario luminali A, luminali B, HER2, basal-like, a differente prognosi (vedere paragrafo 3.3).

La semplice valutazione con l'immunoistochimica dei recettori per gli estrogeni e per il progesterone, dello stato di HER2 (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, come riassunto nella tabella 5.4 (algoritmi 4-7).

Tabella 5.4 Diverse indicazioni terapeutiche sistemiche adiuvanti a seconda del sottotipo di carcinoma mammario

Sottotipo	Caratteristiche principali	Principi generali di trattamento	Note
Luminale A	<ul style="list-style-type: none"> - Basso grado - Buona prognosi - Elevata endocrinosensibilità - Bassa chemiosensibilità 	ET adiuvante ± CT in casi selezionati	<p><u>Tumori microinvasivi e pT1a pN:</u> si può decidere di non somministrare alcun trattamento adiuvante, in base ai fattori biologici favorevoli associati (G1, bassi livelli di Ki67 ed alti livelli di ER), età (avanzata) della paziente e presenza di comorbidità</p> <p><u>Istologia tubulare/cribriforme, mucinosa o papillare</u> (a prognosi migliore rispetto ai duttali^{287,288}) <u>pN0:</u> possono essere trattati con la sola terapia endocrina e possono anche non ricevere alcun trattamento adiuvante se <u>pN0 e pT <1 cm</u></p>
Luminale B (HER2-negativo)	<ul style="list-style-type: none"> - Alto grado - Prognosi meno favorevole - Minore endocrinosensibilità - Maggiore chemiosensibilità 	ET + CT da valutare sulla base degli altri fattori di rischio di ricaduta (T e N), dell'età delle pazienti e delle comorbidità	<p>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 Ki67, bassi livelli di ER e/o PgR), istologia (duttale vs lobulare), 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</p> <p>I <u>tumori pN2-pN3</u> dovrebbero in genere ricevere chemioterapia</p>
Luminale B (HER2-positivo)		CT + trastuzumab (± pertuzumab) + ET	<p><u>pT >1 cm e/o pN+:</u> CT + trastuzumab</p> <p><u>pT1a-b e pN0/pN1mi:</u> non esistono ad oggi dati prospettici derivanti da studi randomizzati relativi al beneficio del trastuzumab adiuvante. Si può prendere in considerazione l'aggiunta della CT e del trastuzumab all'ET, tenendo presenti nella scelta anche il G, il Ki67, l'età e le comorbidità della paziente</p>
HER2-positivo		CT + trastuzumab (± pertuzumab)	<p><u>pT >1 cm e/o pN+:</u> CT + trastuzumab</p> <p><u>pT1a-b - pN0/pN1mi:</u> non esistono ad oggi dati prospettici derivanti da studi randomizzati relativi al beneficio del trastuzumab adiuvante. Si può prendere in considerazione l'aggiunta della CT e del trastuzumab all'ET, tenendo presenti nella scelta anche il G, il Ki67, l'età e le comorbidità della paziente</p>

Triplo negativo	CT	<p><u>pT1 >1 cm e/o pN+</u>: CT adiuvante</p> <p>CT può essere presa in considerazione in <u>pT1a con pN0/pN1mi se G3 o Ki67 elevato</u></p> <p><u>Istologia midollare e adenoido-cistica</u>: hanno una prognosi favorevole e, se pN0, potrebbero 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 adenoido-cistico, è opportuna un'attenta valutazione dei singoli casi²⁸⁷⁻²⁸⁹</p>
------------------------	----	--

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/NST 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^{290,291}. 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/NST infiltrante^{288,292,293}.

5.2.2 Ormonoterapia adiuvante

Nelle pazienti con tumore mammario ormonoresponsivo, definito dalla presenza di espressione immunohistochimica di ER e/o PgR in almeno l'1% delle cellule tumorali, l'ormonoterapia adiuvante riduce il rischio di recidiva e di morte. Non vi è invece alcuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi (ER e PgR: <1%). Va comunque segnalato che i dati di efficacia della terapia ormonale adiuvante per pazienti con tumori con bassa espressione dei recettori ormonali (ER tra 1 e 9%) sono attualmente controversi.

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

La durata standard della terapia ormonale adiuvante è di almeno 5 anni²⁸⁴. La scelta del tipo e della durata della terapia endocrina deve tenere conto dello stato menopausale e del rischio di recidiva di ogni singola paziente. Criteri standard per definire lo stato di post-menopausa includono uno dei seguenti:

- pregressa annessiectomia bilaterale;
- età ≥ 60 anni;
- età < 60 anni e amenorrea da almeno 12 mesi in assenza di chemioterapia, tamoxifene, toremifene;
- in caso di assunzione di tamoxifene o toremifene ed età < 60 anni, amenorrea da almeno 12 mesi e valori di FSH ed estradiolo nei range di menopausa;
- in presenza di soppressione ovarica farmacologica con LHRH-analogo, valori di estradiolo nei range di menopausa.

Nell'algoritmo 8 sono riportate le terapie sistemiche adiuvanti in base allo stato menopausale della paziente.

5.2.2.1 ORMONOTERAPIA ADIUVANTE NELLE DONNE IN PRE-MENOPAUSA

Nelle pazienti in pre-menopausa al momento della diagnosi di carcinoma mammario, **l'amenorrea secondaria a chemioterapia adiuvante o neoadiuvante non è un indicatore affidabile dello stato menopausale**, poiché la funzione ovarica potrebbe riprendere nonostante anovulazione/amenorrea dopo chemioterapia. Per queste pazienti, è consigliabile la determinazione seriata di FSH ed estradiolo per accertare lo stato post-menopausale.

A. OPZIONI DI ORMONOTERAPIA ADIUVANTE NELLE DONNE IN PRE-MENOPAUSA

Le opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento ormonale adiuvante delle donne in pre-menopausa sono il tamoxifene, la soppressione ovarica associata a tamoxifene o la soppressione ovarica associata ad inibitori dell'aromatasi. **La scelta terapeutica più adatta deve essere valutata sulla base del rischio di recidiva di ogni singola paziente e sulla presenza di comorbidità che possono controindicare un determinato farmaco.** È attualmente disponibile un calcolatore online per la quantificazione del

beneficio clinico delle varie opzioni di terapia endocrina adiuvante nelle pazienti in pre-menopausa²⁹⁴ (<https://rconnect.dfci.harvard.edu/CompositeRiskSTEPP/>).

1. Tamoxifene

Nelle donne in pre-menopausa con diagnosi di carcinoma mammario infiltrante ormonoresponsivo, il beneficio clinico dell'ormonoterapia adiuvante con tamoxifene 20 mg/os/die in monoterapia per 5 anni è assodato, indipendentemente dalle altre caratteristiche della neoplasia²⁸⁴. **Rispetto all'assenza di terapia ormonale adiuvante, tamoxifene per 5 anni ha dimostrato di ridurre sia il rischio di recidiva che di morte²⁸⁴.**

2. Soppressione ovarica + tamoxifene

Recentemente è stata pubblicata una revisione sistematica Cochrane volta ad esaminare il ruolo della soppressione ovarica in pazienti in pre-menopausa affette da neoplasia mammaria ormono-positiva²⁹⁵. Tale revisione sistematica ha confermato la riduzione del rischio di recidiva e di morte quando la soppressione ovarica viene associata a tamoxifene^{295,296}. Tuttavia, l'aggiunta della soppressione ovarica si associa anche a un peggiore profilo di tollerabilità, con aumentata incidenza di disturbi vasomotori, disturbi dell'umore, osteoporosi ed eventi scheletrici^{297,298}; pertanto l'aggiunta della soppressione ovarica dovrebbe essere valutata in base alle preferenze e al rischio di ripresa di malattia della singola paziente, valutato in relazione a caratteristiche individuali (età e comorbidità) e tumorali (pT, pN, grado, livelli di positività dei recettori ormonali, valore del Ki67).

Nelle donne con basso rischio di recidiva, l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene non determina un beneficio clinicamente rilevante rispetto al tamoxifene da solo e, pertanto, non dovrebbe essere presa in considerazione (vedi più avanti quesito 11 GRADE; Raccomandazione clinica: CONDIZIONATA A SFAVORE).

Nelle donne ad alto rischio di recidiva (ad es. con età <35 anni, pT >2 cm, N+, G3 e alto Ki67), **l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene dovrebbe essere presa in considerazione poiché in questa popolazione risulta associata a un beneficio clinico rilevante** (vedi più avanti quesito 12 GRADE; Raccomandazione clinica: FORTE A FAVORE)^{295-298,298-303}.

3. Soppressione ovarica + inibitori dell'aromatasi

L'associazione di un inibitore dell'aromatasi alla soppressione ovarica riduce ulteriormente il rischio globale di recidiva e il rischio di recidiva a distanza rispetto all'associazione di tamoxifene + soppressione ovarica, senza un significativo peggioramento della qualità di vita^{303,304}.

L'update con follow-up mediano di 13 anni dell'analisi combinata degli studi TEXT e SOFT³⁰⁵ riporta un significativo beneficio assoluto in termini di DFS del 4,6% e di DRFI dell'1,8%, ma non in termini di OS, a favore di inibitore dell'aromatasi + soppressione ovarica rispetto a tamoxifene + soppressione ovarica. In pazienti HER2-negativi, è stato osservato un impatto in OS a favore dell'inibitore dell'aromatasi + soppressione ovarica rispetto a tamoxifene + soppressione ovarica in pazienti ad alto rischio (età <35 anni, T >2 cm, G3).

Pertanto, l'associazione di soppressione ovarica + inibitore dell'aromatasi può essere presa in considerazione come valida alternativa alla soppressione ovarica associata al tamoxifene nelle donne a più alto rischio di ricaduta (vedi quesito 13 GRADE; Raccomandazione clinica: CONDIZIONATA A FAVORE).

Va tenuto comunque in considerazione che la soppressione ovarica si associa a un aumento dei sintomi vasomotori, dell'atrofia vaginale, del calo della libido, dei disturbi dell'umore e del sonno, di osteoporosi ed eventi scheletrici. Tale peggiore tollerabilità è stata associata a una ridotta compliance alla terapia, con interruzione precoce della terapia endocrina nel 20-25% delle pazienti³⁰⁶. Di conseguenza, è **fondamentale che la scelta della miglior terapia ormonale adiuvante nelle donne in pre-menopausa tenga conto delle tossicità, delle preferenze delle pazienti e del rischio individuale di recidiva.**

Un'analisi combinata degli studi SOFT e TEXT ha stimato l'entità del beneficio assoluto della soppressione ovarica + tamoxifene o della soppressione ovarica + exemestane sulla base del rischio di recidiva delle pazienti³⁰⁴. Da tale analisi è emerso che:

1. Nelle pazienti ad alto rischio (identificate in base a: età <35 anni, pT >2 cm, N ≥4, G3, Ki67 ≥26%, PgR <20%) e sottoposte a chemioterapia, più è alto il rischio di recidiva, maggiore è il

beneficio assoluto dell'aggiunta della soppressione ovarica e della combinazione di soppressione ovarica con inibitore dell'aromatasi.

2. Nelle pazienti a basso rischio (identificate in base a: età ≥ 40 anni, pT ≤ 2 cm, N0, G1, Ki67 $< 14\%$, PgR $\geq 50\%$), non sottoposte a chemioterapia, il beneficio assoluto in termini di recidiva a distanza della soppressione ovarica + tamoxifene rispetto alla soppressione ovarica + exemestane è inferiore all'1%.
3. Nel gruppo di pazienti a rischio intermedio, il beneficio clinico della soppressione ovarica + exemestane rispetto alla soppressione ovarica + tamoxifene è particolarmente pronunciato nelle pazienti NON sottoposte a chemioterapia, con una riduzione assoluta dell'incidenza di recidiva a distanza del 5%.

Ad un follow-up di 13 anni dell'analisi combinata degli studi SOFT-TEXT appare confermato, nella popolazione ITT, il beneficio significativo a favore della soppressione ovarica + exemestane rispetto alla soppressione ovarica + tamoxifene in termini di DFS e DRFI, ma non in termini di OS. Nell'ambito del predominante sottogruppo HER2-negativo (86% della popolazione ITT), è stata osservata una riduzione nel rischio di morte con soppressione ovarica + exemestane rispetto alla soppressione ovarica + tamoxifene (miglioramento del 2,0% in termini di OS), con il miglioramento assoluto maggiore osservato nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio di recidiva (età < 35 anni, pT > 2 cm, N ≥ 4 , G3, Ki67 $\geq 26\%$, PgR $< 20\%$). Le pazienti in pre-menopausa con carcinoma mammario ormono-positivo ed HER2-positivo meritano un discorso a parte. Tali pazienti non sono state incluse nell'analisi STEPP degli studi SOFT e TEXT. Le analisi di sottogruppo di tali studi hanno però evidenziato un maggiore beneficio della soppressione ovarica nelle pazienti HER2-positive, in aggiunta al tamoxifene o all'exemestane²⁹⁹.

Quesito 11 GRADE. Nelle donne in pre-menopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, a basso rischio, è raccomandabile l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene?

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

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE

Qualità delle prove: Outcome di beneficio: Moderata; Outcome di danno: Bassa-Moderata

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Per rispondere al quesito sono stati selezionati gli studi randomizzati che hanno confrontato l'associazione di soppressione ovarica (OFS) + tamoxifene rispetto al solo tamoxifene, incluse eventuali analisi aggiornate (1-3), e l'analisi combinata dei patient-reported outcome (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 \geq 4 linfonodi, G3, elevato Ki67. Il peso prognostico di ciascun fattore, valutato singolarmente ed in combinazione, deve essere stabilito caso per caso, avvalendosi di quanto definito nell'ambito degli studi TEXT e SOFT (4,5).

Outcome di beneficio

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

Per l'outcome **OS** (intervallo follow-up: 8 anni-9,9 anni) sono state incluse 1286 pazienti. Nelle donne in pre-menopausa la soppressione ovarica + tamoxifene non sembra aumentare l'overall survival (HR 1,45; IC95% 0,75-2,78). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome OS è risultata essere elevata.

Per l'outcome **PFS** (intervallo follow-up: 8 anni-9,9 anni) sono state incluse 1286 pazienti. Nelle donne in pre-menopausa la soppressione ovarica + tamoxifene non sembra aumentare la disease-free survival (HR 0,88; IC95% 0,64-1,19). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome DFS è risultata essere bassa per alto rischio di detection bias e performance bias, e per imprecisione (numero di eventi <300).

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

Outcome di danno

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

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

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

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

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

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

Qualità delle prove

La qualità delle prove è stata giudicata **MODERATA**.

Qualità globale delle prove: MODERATA

COI: F. Puglisi si è astenuto dalla votazione della raccomandazione

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Aprile 2016 – aggiornato luglio 2021

Bibliografia

- Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(5):436-46.
- Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(2):122-37.
- Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2014; 32(35):3948-58.
- Ribi K, Luo W, Bernhard J, et al. Adjuvant tamoxifen plus ovarian function suppression versus tamoxifen alone in premenopausal women with early breast cancer: patient-reported outcomes in the suppression of ovarian function trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34(14):1601-10.
- Regan MM, Francis PA, Pagani O, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol.* 2016; 34(19):2221-31.

Quesito 12 GRADE. Nelle donne in pre-menopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, ad alto rischio, è raccomandabile l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene?

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

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Per rispondere al quesito sono stati selezionati uno studio randomizzato che ha confrontato l'associazione di LHRH-analogo + tamoxifene rispetto al solo tamoxifene (1) e l'analisi combinata dei patient-reported outcomes (2). L'analisi è stata effettuata considerando solo le pazienti pretrattate con chemioterapia in considerazione del fatto che le caratteristiche di tali pazienti risultano sovrapponibili a quelle delle pazienti ad alto rischio. Nella definizione di alto rischio devono essere presi in considerazione i seguenti fattori: età <35 anni, N ≥4 linfonodi, G3, elevato Ki67. Il peso prognostico di ciascun fattore valutato singolarmente ed in combinazione deve essere stabilito caso per caso, avvalendosi di quanto definito nell'ambito degli studi TEXT e SOFT (3,4).

Outcome di beneficio

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

Per l'outcome **OS** (follow-up mediano: 8 anni) sono state incluse 1084 pazienti. Nelle donne in premenopausa la soppressione ovarica + tamoxifene è associata ad un aumento significativo dell'overall survival (HR 0,59; IC95% 0,42-0,84). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome OS è risultata essere elevata.

Per l'outcome **PFS** (follow-up mediano: 8 anni) sono state incluse 1084 pazienti. Nelle donne in premenopausa la soppressione ovarica + tamoxifene è associata ad un aumento significativo della disease-free survival (HR 0,76; IC95% 0,60-0,97). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome DFS è risultata essere bassa per: random stratified subgroup, alto rischio di detection bias e performance bias, e in quanto l'intervallo di confidenza include "nessun effetto" e il limite inferiore oltrepassa la minima differenza importante (MID).

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

Outcome di danno

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

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

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

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

Implicazioni per le ricerche future: Ulteriori studi si rendono necessari per evidenziare quale sottogruppo di pazienti possa trarre vantaggio dall'aggiunta dell'LHRHa al tamoxifene.

Qualità delle prove

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

Alcune stime risultano imprecise e con ampi intervalli di confidenza. Da notare anche che di alcuni studi non è stato possibile valutare i rischi di bias per mancanza totale di informazioni.

Qualità globale delle prove: MODERATA

COI: F. Puglisi si è astenuto dalla votazione della raccomandazione

Per il rationale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Aprile 2016 – aggiornato luglio 2021

Bibliografia

- Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2015; 372(5):436-46.

2. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(2):122-37
3. Ribí K, Luo W, Bernhard J, et al. Adjuvant tamoxifen plus ovarian function suppression versus tamoxifen alone in premenopausal women with early breast cancer: patient-reported outcomes in the suppression of ovarian function trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34(14):1601-10.
4. Regan MM, Francis PA, Pagani O, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol.* 2016; 34(19):2221-31.

Quesito 13 GRADE. Nelle donne in pre-menopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, ad alto rischio candidate a ricevere soppressione ovarica, il trattamento con inibitore dell'aromatasi è raccomandabile rispetto a quello con tamoxifene?

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

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Per rispondere al quesito è stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 1209 record. Dopo la lettura dei full-text sono stati inclusi 3 studi randomizzati e controllati. È stato inoltre eseguito l'aggiornamento della ricerca bibliografica fino ad aprile 2023. Sono stati aggiornati i risultati di alcuni esiti degli studi già inclusi (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 comprendeva pazienti a basso rischio ed il trattamento veniva somministrato per 3 anni.

Outcome di beneficio

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

Per l'outcome OS sono state incluse 6493 pazienti, per l'outcome DFS sono state incluse 7201 pazienti e per l'outcome DDFS sono state incluse 6493 pazienti. Nelle donne in pre-menopausa candidate a OFS, il trattamento con inibitore dell'aromatasi, rispetto a tamoxifene, non determina un aumento significativo di OS (HR 0,93; IC95% 0,78-1,11) con una qualità dell'evidenza alta, né della DDFS (HR 0,89; IC95% 0,75-1,05) con una qualità dell'evidenza bassa per i seguenti motivi: eterogeneità I^2 80%. È stato invece osservato un beneficio in termini di DFS (HR 0,79; IC95% 0,70-0,90) con una qualità dell'evidenza moderata: alto rischio di detection e performance bias (studi non in cieco).

Nel 2023 è stato pubblicato sul *Journal of Clinical Oncology* l'aggiornamento dell'analisi combinata degli studi SOFT e TEXT (5). Nell'aggiornamento si evidenzia che, a 13 anni di follow-up mediano, vengono riportati gli stessi risultati delle analisi precedenti: OFS + exemestane aumenta in maniera statisticamente significativa la DFS (beneficio assoluto 4,6%) e distant-RFI (beneficio assoluto 1,8%) rispetto a OFS + Tam ma non la OS (90,1% vs 89,1%).

Tra le pazienti HER2-negative (86% della ITT population) il beneficio assoluto in 12-y OS è stato del 2% e del 3,3% nelle pazienti che avevano ricevuto chemioterapia (45,9% della ITT population). Il beneficio in OS è stato clinicamente significativo nelle pazienti ad alto rischio (ad es. donne <35 anni d'età (4%) e donne con T >2 cm (4,5%) o con tumori G3 (5,5%).

Outcome di danno

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

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

Alla luce della rilevanza dei risultati dell'analisi combinata degli studi TEXT e SOFT a cui è stata attribuita una qualità moderata, i panelist 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 panelist ad esprimersi per una raccomandazione condizionata a favore.

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

Qualità delle prove

La qualità delle prove è stata giudicata MODERATA a causa della non completa trasferibilità dei risultati in quanto l'outcome OS è stato giudicato 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: F. Puglisi si è astenuto dalla votazione della raccomandazione**

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Aprile 2016 – aggiornato luglio 2023

Bibliografia

1. Regan MM, Pagani O, Fleming GF, et al. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials. *Breast*. 2013; 22(6):1094-100.
2. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371(2):107-18.
3. Bernhard J, Luo W, Ribí K, et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *Lancet Oncol*. 2015; 16(7):848-58.
4. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol*. 2015; 26(2):313-20.
5. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, et al; SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group (a division of ETOP IBCSG Partners Foundation). Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer: long-term follow-up of the combined TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol*. 2023; 41(7):1376-82.

B. ESTENSIONE DELLA TERAPIA ENDOCRINA ADIUVANTE NELLE DONNE IN PRE-MENOPAUSA OLTRE I 5 ANNI

Non sono attualmente disponibili studi dedicati sulla durata ottimale della terapia endocrina adiuvante nelle pazienti in pre-menopausa. Tuttavia, oltre la metà delle recidive da carcinoma mammario si verifica dopo i primi 5 anni dalla diagnosi e le pazienti in pre-menopausa mostrano un rischio significativamente aumentato di recidive tardive rispetto alle pazienti post-menopausali³⁰⁷. Pertanto, sulla base delle analisi per sottogruppi effettuate su studi clinici randomizzati, il **prolungamento della terapia endocrina oltre i 5 anni può essere preso in considerazione.**

1. Estensione della terapia con tamoxifene per 10 anni

Dopo 5 anni di tamoxifene, la prosecuzione per ulteriori 5 anni viene presa in considerazione nelle donne con carcinoma mammario operato in base ai risultati degli studi ATLAS³⁰⁸ e aTTOM²⁹⁷, valutando comunque il rapporto rischi/benefici. La riduzione assoluta del rischio di recidiva nelle pazienti ad alto rischio che proseguano tamoxifene per ulteriori 5 anni è del 3,7% e la riduzione assoluta del rischio di morte è del 2,8%^{297,308}.

2. Estensione della terapia con inibitori dell'aromatasi per 5 anni dopo 5 anni di tamoxifene

Il trattamento con inibitori dell'aromatasi dopo 5 anni di tamoxifene è associato a un beneficio clinicamente e statisticamente significativo in sopravvivenza libera da malattia e in sopravvivenza libera da recidiva a distanza nelle donne in pre-menopausa alla diagnosi che durante il trattamento adiuvante con chemioterapia o con tamoxifene siano andate in menopausa³⁰⁹⁻³¹⁵. Dal momento che sono riportati casi di ripresa della funzionalità ovarica durante trattamento con inibitori dell'aromatasi, in queste pazienti è necessario rivalutare e monitorare periodicamente la funzionalità ovarica³¹⁵.

3. Estensione della terapia dopo soppressione ovarica associata a tamoxifene o inibitore dell'aromatasi

Non esistono dati a supporto della prosecuzione della terapia endocrina oltre il quinto anno in pazienti in pre-menopausa trattate con 5 anni di soppressione ovarica + tamoxifene o exemestane. In queste pazienti

la prosecuzione della terapia endocrina con tamoxifene viene talvolta considerata sulla base del rapporto rischio/beneficio. Non esistono dati sulla prosecuzione del trattamento con il solo inibitore dell'aromatasi.

Gestione clinica della terapia ormonale adiuvante in donne in pre-menopausa

Nelle donne in pre-menopausa, la soppressione ovarica può essere ottenuta chirurgicamente con intervento di ovariectomia bilaterale, tramite irradiazione delle ovaie o, più comunemente, attraverso somministrazione intramuscolo dei farmaci analoghi dell'ormone LHRH (leuprorelina, triptorelina)^{298,300}. La soppressione ovarica farmacologica è stata la metodica più frequentemente adottata negli studi clinici ed è quella attualmente più utilizzata nella pratica clinica. Tuttavia, è stato stimato che circa il 20% delle pazienti in terapia con LHRH-analogo + inibitore dell'aromatasi non raggiunge un'adeguata soppressione³⁴, pertanto nelle pazienti in terapia con LHRH-analogo e inibitore dell'aromatasi è consigliabile effettuare un monitoraggio periodico dei dosaggi ormonali (FSH ed estradiolo). In caso di valori suggestivi di ripresa dell'attività ovarica, nella pratica clinica vengono presi in considerazione il passaggio a tamoxifene o, in alternativa, l'ovariectomia chirurgica bilaterale^{306,316}.

5.2.2.2 ORMONOTERAPIA ADIUVANTE NELLE DONNE IN POST-MENOPAUSA

A. OPZIONI TERAPEUTICHE NELLE DONNE IN POST-MENOPAUSA

1. Inibitori dell'aromatasi

Nelle donne in post-menopausa con carcinoma mammario infiltrante operato candidate ad ormonoterapia adiuvante dovrebbe essere presa in considerazione una terapia che comprenda inibitori dell'aromatasi (quesito 14, Raccomandazione clinica: FORTE A FAVORE)²⁸⁵.

Gli inibitori dell'aromatasi in post-menopausa riducono significativamente il rischio di recidiva e di morte 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).

Studi recenti non hanno mostrato alcuna differenza di efficacia e tollerabilità tra i tre differenti inibitori dell'aromatasi^{314,317}. Gli studi dimostrano una riduzione nell'incidenza di neoplasie uterine nelle pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi rispetto al tamoxifene e un aumento nell'incidenza di fratture ossee³¹⁷.

Quesito 14. Nelle pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario operato ER-positivo e/o PgR-positivo candidate ad ormonoterapia adiuvante una terapia che comprenda inibitori dell'aromatasi in prima intenzione è raccomandabile? (Algoritmo 8)

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio relativo ad una metanalisi²⁸⁵ (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

In sintesi si tratta di una metanalisi di dati individuali di 31.920 donne in post-menopausa con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi incluse nell'ambito di trial randomizzati di: a) 5 anni di inibitore dell'aromatasi vs 5 anni di tamoxifene; b) 5 anni di inibitore dell'aromatasi vs 2-3 anni di tamoxifene seguito da inibitore dell'aromatasi a completare i 5 anni; c) 2-3 anni di tamoxifene seguiti da inibitore dell'aromatasi a completare i 5 anni vs 5 anni di tamoxifene.

Confronto 5 anni di inibitore dell'aromatasi vs 5 anni di tamoxifene: è stata osservata una riduzione significativa del rischio relativo di recidiva a favore dell'inibitore dell'aromatasi durante il periodo 0-1 anno e 2-4 anni, e non significativa successivamente; la mortalità BC-correlata a 10 anni è risultata essere inferiore con inibitore dell'aromatasi vs tamoxifene.

Confronto 5 anni di inibitore dell'aromatasi vs 2-3 anni di tamoxifene seguito da inibitore dell'aromatasi a completare i 5 anni: è stata osservata una riduzione significativa del rischio relativo di recidiva a favore dell'inibitore dell'aromatasi durante il periodo 0-1 anno, ma non nel periodo in cui entrambi i gruppi ricevevano inibitore dell'aromatasi durante gli anni 2-4 o successivamente.

Confronto 2-3 anni di tamoxifene seguiti da inibitore dell'aromatasi a completare i 5 anni vs 5 anni di tamoxifene: è stata osservata una riduzione significativa del rischio relativo di recidiva a favore dell'inibitore dell'aromatasi durante gli anni 2-4 ma non successivamente e la mortalità BC-correlata era inferiore con la strategia di switch ad inibitore dell'aromatasi rispetto alla prosecuzione di tamoxifene.

Aggregando i 3 confronti: è stata osservata una riduzione significativa del rischio relativo di recidiva a favore dell'inibitore dell'aromatasi durante il periodo in cui i trattamenti differivano, ma non successivamente; è stata osservata una riduzione significativa della mortalità BC-correlata e della mortalità per tutte le cause durante il periodo in cui i trattamenti differivano e successivamente. Il

trattamento con inibitore dell'aromatasi, rispetto a tamoxifene, si è associato a meno eventi di neoplasie endometriali e più eventi di frattura ossea.

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

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

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

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nelle pazienti in post-menopausa 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 ²⁸⁵	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

2. Tamoxifene

Numerosi studi randomizzati hanno confrontato l'efficacia degli inibitori dell'aromatasi vs tamoxifene nel trattamento adiuvante delle donne in post-menopausa. Il trattamento con inibitori dell'aromatasi, somministrati upfront per 5 anni oppure con strategia switch (dopo 2-3 anni di tamoxifene), si è dimostrato superiore in termini di riduzione del rischio di recidiva e morte da carcinoma mammario rispetto a 5 anni di tamoxifene²⁸⁵. Tuttavia, nelle pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario operato candidate a ormonoterapia adiuvante, in cui il trattamento adiuvante con inibitori dell'aromatasi sia controindicato o risulti scarsamente tollerato, la terapia con tamoxifene adiuvante per almeno 5 anni ha dimostrato una riduzione del rischio di recidiva e di morte rispetto al placebo e può essere presa in considerazione³¹⁸.

B. ESTENSIONE DELLA TERAPIA ENDOCRINA ADIUVANTE NELLE DONNE IN POST-MENOPAUSA OLTRE I 5 ANNI

La prosecuzione della terapia ormonale oltre i 5 anni deve essere considerata sulla base della valutazione del rapporto rischi/benefici. È disponibile uno strumento online in grado di stimare il rischio di recidive tardive nelle pazienti già trattate con terapia endocrina adiuvante per 5 anni (<https://cts5-calculator.com>)^{319,320}. Questo strumento permette di identificare le pazienti a più elevato rischio di recidiva e per le quali la prosecuzione della terapia endocrina adiuvante oltre i 5 anni può essere presa in considerazione. Le pazienti sono considerate a basso rischio di sviluppare una recidiva tardiva se il loro rischio è inferiore al 5%, a rischio intermedio tra il 5 e il 10%, o ad alto rischio di recidiva se è superiore al 10% a 5/10 anni³²⁰.

Un ulteriore strumento potenzialmente utile per guidare la decisione sull'estensione della terapia endocrina nelle pazienti con linfonodi negativi oppure con 1-3 linfonodi positivi e che abbiano già ultimato 5 anni di terapia endocrina adiuvante è rappresentato dal Breast Cancer Index (BCI)³²¹.

1. Estensione della terapia endocrina adiuvante dopo 5 anni di tamoxifene

Gli studi ATLAS³⁰⁸ e aTToM²⁹⁷ hanno valutato l'estensione della terapia endocrina adiuvante con tamoxifene a seguito di 5 anni di terapia con il medesimo farmaco. Entrambi gli studi hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa sia in termini di recidiva che di mortalità nelle pazienti trattate con 10 anni di tamoxifene totali rispetto a 5 anni.

Gli studi MA.17³¹² e NSAPB B-33³¹³ hanno valutato invece l'estensione della terapia endocrina con 5 anni di inibitori dell'aromatasi dopo 5 anni di tamoxifene. Lo studio MA.17 ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del rischio di recidiva (locoregionale e a distanza) grazie all'estensione della terapia con inibitori dell'aromatasi per ulteriori 5 anni^{312,313}. Il beneficio è stato osservato indipendentemente dallo stato linfonodale e da un eventuale precedente trattamento chemioterapico, mentre una differenza in sopravvivenza globale è stata osservata solo nel sottogruppo con linfonodi ascellari positivi³¹⁰⁻³¹³. Analogamente, lo studio NSABP B-33 ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di recidiva locoregionale e a distanza³¹³.

2. Estensione della terapia endocrina adiuvante dopo 5 anni di terapia contenente inibitori dell'aromatasi

Due studi hanno valutato, in pazienti pretrattate con 2/3 anni di tamoxifene, il beneficio clinico della prosecuzione della terapia con inibitori dell'aromatasi (per una durata totale di 7/8 anni o 10 anni di ormonoterapia) rispetto ai 5 anni totali di ormonoterapia.

Lo studio GIM4 ha randomizzato le pazienti post-menopausali già trattate con 2/3 anni di tamoxifene a ricevere 3/2 anni o 5 anni di terapia con letrozolo fino ad un totale di 7/8 anni di ormonoterapia adiuvante³²¹. Questo studio ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo sia in DFS che in OS con l'estensione fino a 7-8 anni della terapia ormonale rispetto alla durata di 5 anni³²¹.

Lo studio DATA³²² ha invece randomizzato le pazienti ad effettuare 3 anni vs 6 anni di anastrozolo dopo 2/3 anni di tamoxifene ed è stata osservata una tendenza a favore dei 6 anni di inibitore dell'aromatasi in termini di DFS e, consensualmente, l'analisi per sottogruppi post-hoc ha mostrato un beneficio significativo dalla terapia extended nelle pazienti a più alto rischio di recidiva (pT ≥2, N+)^{322,323}.

3. Efficacia dell'estensione della terapia endocrina adiuvante a 10 anni totali

Lo studio NSABP B-42 ha valutato l'efficacia di 10 anni di terapia endocrina totale vs 5 anni di terapia ormonale adiuvante contenente un inibitore dell'aromatasi (somministrato upfront o per 3/2 anni dopo 2/3 anni di tamoxifene)³²⁴. Ad un follow-up mediano di 9 anni questo studio ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo in DFS, rispettivamente del 76,1% nel braccio letrozolo extended e del 72,1% nel braccio placebo³²⁵. Gli studi IDEAL³²⁶ e ABCSG-16³²⁷ hanno valutato l'efficacia di 2/2,5 anni vs 5 anni di letrozolo in pazienti post-menopausali già trattate con 5 anni di terapia endocrina adiuvante. Entrambi gli studi non hanno dimostrato vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia. Lo studio ABCSG-16, tuttavia, includeva soprattutto pazienti a basso rischio di recidiva. Per quanto riguarda lo studio IDEAL, invece, da una recente analisi è emerso come la popolazione dello studio valutata a più alto rischio di recidiva tramite Breast Cancer Index sia quella che ottiene maggior beneficio dal prolungamento della terapia adiuvante fino a 10 anni totali, con un beneficio assoluto in termini di

intervallo libero da recidiva del 9,8% nelle pazienti trattate con 10 anni di terapia ormonale rispetto a 7,5 anni³²⁷.

- **Pertanto, sulla base degli studi clinici attualmente pubblicati, è possibile concludere che nelle donne in post-menopausa che abbiano completato 5 anni di ormonoterapia la prosecuzione dell'ormonoterapia oltre il quinto anno con un inibitore dell'aromatasi, fino al completamento di almeno 7/8 anni totali di ormonoterapia, sia associata a una riduzione significativa del rischio di recidiva e di morte.**
- **La scelta di proseguire ulteriormente la terapia con inibitori dell'aromatasi fino a 10 anni complessivi di terapia ormonale adiuvante non sembra essere associata ad un vantaggio rispetto ai 7/8 anni totali, salvo per le pazienti ad alto rischio di recidiva, per le quali la scelta sulla durata della terapia deve comunque sempre basarsi sulla valutazione dei rischi, delle tossicità e del potenziale beneficio nella singola paziente.**

4. Prosecuzione dell'ormonoterapia oltre i 10 anni totali

Attualmente non è da consigliarsi nella pratica clinica la prosecuzione della terapia endocrina adiuvante oltre i 10 anni di terapia totali. L'unico studio che ha valutato tale approccio è lo studio MA.17R che ha valutato una durata di 15 anni vs 10 anni di ormonoterapia adiuvante. In questo studio la terapia extended ha determinato un vantaggio significativo in DFS, mentre non ha dimostrato alcuna differenza in OS. Tuttavia lo studio MA.17R ha utilizzato una definizione non standard di DFS, escludendo dagli eventi i decessi non correlati a carcinoma mammario e l'insorgenza di seconde neoplasie primitive, due dei più importanti rischi competitivi di morte per le pazienti post-menopausali con tumore mammario ormonoresponsivo³²⁸.

5. Efficacia e tollerabilità della terapia ormonale adiuvante intermittente

Lo studio SOLE ha randomizzato pazienti libere da malattia dopo 5 anni di terapia ormonale adiuvante a trattamento con letrozolo per ulteriori 5 anni secondo schedula intermittente (9 mesi on e 3 mesi off per 4 anni, poi 12 mesi on l'ultimo anno) vs 5 anni di trattamento in continuo³²⁹. Lo studio non ha dimostrato alcuna differenza di beneficio in termini di DSF (primary endpoint) tra i due bracci di trattamento, mentre

è stato osservato un piccolo ma significativo miglioramento nella qualità di vita a favore della schedula intermittente, con riduzione dell'atrofia vaginale, dei disturbi vasomotori, dei disturbi del sonno e dell'umore. Nessuna differenza statisticamente significativa è invece emersa per ipertensione, artralgie, osteoporosi ed eventi scheletrici. Alla luce dei dati attuali, la schedula intermittente non è da considerarsi lo standard. Tuttavia, i dati di tale studio sono importanti nell'evidenziare il beneficio nel proseguire la terapia ormonale adiuvante anche in caso di interruzioni prolungate (1-3 mesi).

Quesito 15. Nelle pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivo e/o PgR-positivo 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?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

In sintesi, 3 studi (**AERAS, GIM-4, ABCSG-16**) non sono stati pubblicati in esteso e pertanto non sono stati considerati nella votazione del presente quesito^{322,327,330}. Nei rimanenti 5 studi (**IDEAL, DATA, NSABP B-42, SOLE, SOLE-EST**)^{323-324,326,329,331} la DFS non ha raggiunto la significatività statistica, ma si è evidenziato un trend positivo a favore della terapia proseguita dopo 5 anni. Per quanto riguarda lo studio NSABP B-42, sono stati presi in considerazione per il presente quesito SOLO i risultati dell'analisi principale pubblicata in esteso, e non i dati di aggiornati al follow-up di 9 anni (disponibili solo in forma di abstract).

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

Bilancio beneficio/danno: Cinque tra gli studi presi in considerazione hanno mostrato un trend positivo nei confronti dell'aumento delle fratture osteoporotiche nel gruppo di pazienti in terapia con AI in esteso, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica. Nello studio MA.17R si evidenziavano maggiori

effetti collaterali relativi alla salute dell'osso nelle pazienti del gruppo letrozolo e 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 Oxford 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 ASCO³²¹:

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nelle pazienti in post-menopausa 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 5 anni, l'estensione ulteriore della terapia con inibitori delle aromatasi può essere presa in considerazione in funzione del rischio residuo di ripresa di malattia ^{322-324,326,329,331}	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.2.2.3 ORMONOTERAPIA ADIUVANTE ASSOCIATA AD INIBITORI DI CICLINE (CDK) 4/6 NELLE DONNE AD ALTO RISCHIO DI RECIDIVA

Tre studi randomizzati di fase III hanno valutato l'aggiunta di CDK4/6i alla terapia endocrina adiuvante nelle pazienti candidate a ormonoterapia adiuvante ad alto rischio di recidiva. Di questi, 2 studi (PALLAS e PENELOPE-B) hanno valutato l'associazione di palbociclib alla terapia endocrina^{332,333} e uno (monarchE) l'aggiunta di abemaciclib alla terapia endocrina³³⁴.

La durata della terapia adiuvante con CDK4/6i è stata di 2 anni negli studi PALLAS e monarchE^{332,334} e di 1 anno nello studio PENELOPE-B³³³.

Di questi 3 studi, solamente il monarchE³³⁴ 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 16).

Grazie a questi dati di efficacia, abemaciclib adiuvante ha ricevuto l'approvazione di FDA ed EMA. In Italia, abemaciclib (+terapia endocrina) ha ricevuto, con determina AIFA n. 415/2023 (07/06/2023) rimborsabilità da parte del SSN secondo la seguente indicazione: “abemaciclib, in associazione alla terapia endocrina, è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HR+/HER2- in fase iniziale, a linfonodi positivi, ad alto rischio di recidiva”. L'alto rischio di recidiva è stato definito da caratteristiche cliniche e patologiche corrispondenti alla coorte 1 dello studio monarchE (la coorte 1 rappresentava circa il 91% della popolazione ITT dello studio monarchE): ≥ 4 linfonodi ascellari positivi o 1-3 linfonodi ascellari positivi e almeno uno dei seguenti criteri: dimensione del tumore ≥ 5 cm o grado istologico 3. Nelle donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina con inibitore dell'aromatasi deve essere associata a un LHRH-analogo.

Inoltre, abemaciclib è attualmente prescrivibile secondo 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).

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 Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio randomizzato (monarchE)³³⁴ (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

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 4 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. È tuttavia importante sottolineare che più del 95% delle pazienti aveva ricevuto chemioterapia (neo)adiuvante. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere terapia endocrina adjuvante standard con o senza l'aggiunta di abemaciclib (150 mg 2 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; IC95% 0,578-0,762) e DRFS (DRFS a 4 anni: 88,4% vs 82,5%, rispettivamente; HR 0,659; IC95% 0,567-0,767)³³⁵. 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; IC95% 0,567-0,753) e DRFS (HR 0,652; IC95% 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 appaiano 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 risultata 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'imaturità 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	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 ³³⁴	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

* 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).

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 certezza³³⁶⁻³³⁹. Infatti, i dati di letteratura in merito non sono omogenei^{340,341} e, pertanto, risulta difficile identificare in modo univoco l'intervallo massimo di tempo tra l'intervento chirurgico e l'inizio della chemioterapia adiuvante. **Resta quindi valida la raccomandazione ad avviare il trattamento chemioterapico adiuvante non appena la paziente abbia completato il decorso operatorio, mantenendo come obiettivo l'inizio del trattamento entro le 4-8 settimane dall'intervento (soprattutto in caso di carcinoma mammario di sottotipo triplo negativo).**
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^{283,342}.

Nella tabella 5.5 sono riportati i principali regimi chemioterapici adiuvanti.

Tabella 5.5 Terapia sistemica adiuvante: principali regimi chemioterapici

(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. Laddove non altrimenti specificato, si farà riferimento in questa sezione alle metanalisi EBCTCG^{283,342})

Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
Schemi CMF like (I generazione)^a				
CMF classico	Ciclofosfamide	100 mg/die per os giorni 1 → 14 - ogni 28 giorni	6	Riducono mediamente il rischio di recidiva a 10 anni del 30% (RR=0,70; IC95%:0,63-0,77) e di mortalità globale del 16% (RR=0,84; IC95%:0,76-0,93). 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 x 4) oppure in pazienti che rifiutano in modo assoluto un'alopecia completa. <u>Le pazienti anziane hanno una scarsa tollerabilità a CMF, come riportato nel paragrafo 9.4.</u>
	Metotrexate	40 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
	5-fluorouracile	600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
CMF endovena	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni	6	Riducono mediamente il rischio di recidiva a 10 anni del 30% (RR=0,70; IC95%:0,63-0,77) e di mortalità globale del 16% (RR=0,84; IC95%:0,76-0,93). 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 x 4) oppure in pazienti che rifiutano in modo assoluto un'alopecia completa. <u>Le pazienti anziane hanno una scarsa tollerabilità a CMF, come riportato nel paragrafo 9.4.</u>
	Metotrexate	40 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
	5-fluorouracile	600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
Schemi con antracicline e senza taxani (II generazione)				
Questi regimi sono mediamente più efficaci dei regimi CMF-like. Tuttavia, è chiaro che non tutti i regimi contenenti antracicline sono ugualmente efficaci				
AC^b	Adriamicina oppure epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60 mg/mq giorno 1- ogni 21 giorni	4	I regimi sono sostanzialmente equivalenti al CMF in termini di efficacia terapeutica ma hanno diverso profilo di tossicità inducendo minore tossicità gonadica ma maggiore alopecia e cardiotossicità.
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
A/E → CMF^c	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	

Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
CAF	Ciclofosfamide	100 mg/die per os, giorni 1→14- ogni 28 giorni	6	Regimi più efficaci rispetto al CMF ma gravati da una maggior tossicità acuta e tardiva (rara ma comprendente lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia e di leucemia mieloide acuta). 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.
	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 antracicline in sequenza o in combinazione (III generazione)</u>				
<p>Questi regimi di terza generazione sono mediamente superiori a quelli di seconda generazione e producono un'ulteriore riduzione del rischio di recidiva (RR=0,87) del 13% e di morte (RR=0, 89) dell'11%.</p>				
<u>Regimi sequenziali</u>				
AC/EC → paclitaxel settimanale	Adriamicina oppure epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	<p>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).</p> <p>Questi regimi costituiscono gli schemi terapeutici più utilizzati nelle donne a rischio moderato-alto.</p>
	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	
Regimi concomitanti				
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		
AC/EC dose-dense → paclitaxel dose-dense	Adriamicina oppure epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60 mg/mq ev, giorno 1-ogni 15 giorni	4	
	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		
	G-CSF	Dal giorno + 3 al giorno +10 oppure G-CSF peghilato a 24 ore dalla chemioterapia		
Schemi contententi taxani senza antracicline				
TC	Docetaxel	75 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		

- 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).
- Regimi di II generazione a bassa efficacia.
- Regimi di II generazione ad alta efficacia.

Schemi di polichemioterapia

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 02-98³⁴³ indicano che l'associazione sequenziale di antracicline e taxani ma non quella concomitante sia superiore a 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)³⁴⁴. A differenza dello studio BIG 02-98, 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

Lo studio North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199 ha confrontato, dopo 4 cicli di AC, il docetaxel con paclitaxel entrambi somministrati settimanalmente o ogni 3 settimane³⁴⁵, senza evidenziare 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 sono evidenziati un vantaggio in DFS con il paclitaxel settimanale e con il docetaxel ogni 3 settimane ed un vantaggio in OS con il paclitaxel settimanale. Per quanto riguarda la tossicità, un'incidenza più elevata di neutropenia febbrile, di neutropenia e infezioni è stata osservata con il docetaxel, mentre la neurotossicità è stata più frequente con il paclitaxel settimanale. Un aggiornamento dello studio E1199 ad oltre di 12 anni di follow-up mediano è stato pubblicato nel 2015³⁴⁶. Mentre in generale anche quest'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 solo marginale di OS, un'analisi per sottogruppi evidenzia un particolare vantaggio del paclitaxel settimanale sia in termini di DFS che di OS nelle pazienti con tumore a fenotipo triplo negativo.

È preferibile quindi somministrare paclitaxel secondo la schedula settimanale (80 mg/mq/ev/settimana per 12 settimane oppure 100 mg/mq/ev/settimana per 8 settimane) oppure docetaxel secondo la schedula trisettimanale (100 mg/mq/ev/ogni 21 giorni, per 3-4 cicli). In caso di tumore triplo negativo, la schedula con paclitaxel potrebbe essere la scelta preferenziale.

-Schemi contenenti taxani senza antracicline

Allo scopo di ridurre al minimo il rischio di cardiotoxicità sono stati sviluppati regimi contenenti taxani, senza antracicline. Lo studio dell'US Oncology³⁴⁷ 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 (TC: 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 TC 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 TC x 6 vs schemi di combinazione contenenti AC e taxano (TAC x 6 in 2 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 TC 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 positivi³⁴⁸.

-Chemioterapia adiuvante dose-dense

Il ruolo della chemioterapia adiuvante dose-dense nel carcinoma mammario operato HER2-negativo è stato affrontato nell'ambito del quesito 17 GRADE.

Quesito 17 GRADE. 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: FORTE A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Per rispondere al quesito sono stati selezionati gli studi randomizzati che confrontano schemi di chemioterapia contenenti antracicline e taxani somministrati con schedula dose-dense verso schedula

tradizionale. Sulla base di tale criterio sono stati identificati 7 studi randomizzati pubblicati tra il 2003 e il 2015, condotti su pazienti con diagnosi di carcinoma mammario operato linfonodi positivi; solo 1 studio includeva anche pazienti ad alto rischio linfonodi negativi (circa 11.000 pazienti totali).

Nello studio di Swain et al. (1) 4894 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; IC95% 0,7-1,07) o di ricaduta (HR 0,93; IC95% 0,8-1,09).

Nello studio di Citron et al. (2) 2005 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; IC95% 0,3-0,83) senza differenze in termini di riduzione di rischio di morte (HR 0,81; IC95% 0,66-1).

Nello studio di Moebus et al. (3) 1284 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; IC95% 0,59-0,97) e una riduzione relativa del rischio di ricaduta del 28% (HR 0,72; IC95% 0,59-0,87), entrambe statisticamente significative.

Nello studio di Burnell et al. (4) 2104 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 cicli seguito da paclitaxel ogni 21 giorni 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; IC95% 0,44-0,8); il dato in sopravvivenza non è stato riportato per scarsa maturità dei dati.

Nello studio fattoriale 2x2, di Del Mastro et al. (5), 2091 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 fluorouracile, la schedula dose-dense ha determinato una riduzione del rischio di morte del 35% (HR 0,65; IC95% 0,51-0,84) e di ricaduta del 23% (HR 0,77; IC95% 0,65-0,92).

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 un maggior rischio di anemia (G3/4) e neuropatia (G3/4).

Nello studio HORG di Saloustros et al. (6), 481 pazienti con carcinoma mammario operato linfonodi positivi sono state randomizzate a ricevere:

- chemioterapia dose-dense con FEC x 4 (q14) seguito da paclitaxel (q14) x 4 con supporto di pegfilgrastim
- chemioterapia dose-dense con FEC x 4 (q14) seguito da docetaxel (q14) con supporto di pegfilgrastim.

Dopo un follow-up mediano di 6 anni non sono state osservate differenze significative in termini di DFS (DFS a 3 anni: 87,4% vs 88,3%; p=0,633).

Nello studio HORG di Mavoudis et al (7), 650 pazienti con carcinoma mammario operato linfonodi positivi sono state randomizzate a ricevere:

- chemioterapia dose-dense con FEC x 4 (q14) seguito da Paclitaxel (q14) x 4 con supporto di pegfilgrastim
- chemioterapia a schedula tradizionale con docetaxel + ciclofosfamide (q21).

Dopo un follow-up mediano di 46 mesi non sono state osservate differenze significative in termini di DFS (DFS a 3 anni: 89,5% vs 91,1%; p=0,568).

Per quanto riguarda gli outcome di beneficio: complessivamente è stato osservato un vantaggio significativo a favore della chemioterapia con schedula dose-dense in termini di DFS (HR 0,80; IC95% 0,73-0,87) e OS (HR 0,79; IC95% 0,71-0,88).

Per quanto riguarda gli outcome di danno: complessivamente è stato osservato un impatto in termini di minor rischio di neutropenia grado 3/4 e maggior rischio di anemia grado 3/4 e leucocitosi acuta.

Alla luce del beneficio in DFS e OS, a fronte di un profilo di tossicità accettabile, i panelist all'unanimità hanno giudicato favorevole il bilancio tra rischi e benefici derivante dalla somministrazione della schedula dose-dense.

Implicazioni per le ricerche future:/

Qualità delle prove

La qualità delle prove 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 erano arruolati anche pazienti con linfonodi negativi (28% della casistica).

Va inoltre sottolineato che per alcuni studi è stato impossibile eseguire un'accurata valutazione dei rischi di bias per mancanza totale di informazioni.

Qualità globale delle prove: MODERATA

COI: L. Del Mastro e F. Puglisi si sono astenuti dalla votazione della raccomandazione

Marzo 2015 – Aggiornamento Luglio 2021

Tre revisori (G.C; F.B; S.C) non concordano con tale raccomandazione. I revisori non fanno parte del gruppo multidisciplinare degli estensori, gruppo che ha formulato il quesito, valutato le evidenze scientifiche e votato la raccomandazione secondo la metodologia GRADE.

Bibliografia

1. Swain SM, Tang G, Geyer CE Jr, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. J Clin Oncol. 2013; 31:3197-204.

2. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003; 21(8):1431-9.
3. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. *J Clin Oncol.* 2010; 28:2874-80.
4. Burnell M, Levine MN, Chapman JA, et al. Cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28:77-82.
5. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2015; 385:1863-72.
6. Saloustros E, Malamos N, Boukovinas I, et al. Dose-dense paclitaxel versus docetaxel following FEC as adjuvant chemotherapy in axillary node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 148:591-7.
7. Mavroudis D, Matikas A, Malamos N, et al. on behalf of the Breast Cancer Investigators of the Hellenic Oncology Research Group (HORG), Athens, Greece. Dose-dense FEC followed by docetaxel versus docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy in women with HER2-negative, axillary lymph node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol.* 2016; 27:1873-8.

-Ruolo degli antimetaboliti in schemi con antracicline e taxani

Gli studi che hanno valutato l'aggiunta di 5-fluorouracile³⁴⁹ o gemcitabina³⁵⁰ a schemi contenenti antracicline e taxani non hanno riportato alcun vantaggio in termini di DFS, a fronte di un incremento delle tossicità legate al trattamento. Per quanto riguarda il ruolo della capecitabina in questo setting³⁵¹⁻³⁵⁶, nell'ambito dello studio di fase III SYSUCC-001³⁵⁶ è stato riportato un vantaggio conferito dall'aggiunta di capecitabina nel sottogruppo di pazienti con sottotipo triplo negativo, a fronte di un'aumentata tossicità prevalentemente in termini di sindrome mano-piede, leucopenia e diarrea. Va comunque segnalato che lo studio SYSUCC-001 è stato condotto in una popolazione cinese, pertanto non è ad oggi nota la trasferibilità di tali risultati in una popolazione caucasica.

Una metanalisi che ha incluso 9 trial clinici (3842 pazienti con carcinoma mammario triplo negativo) ha ulteriormente approfondito il ruolo della capecitabina somministrata nel setting neoadiuvante o adiuvante in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo³⁵⁷. Nel complesso, l'inclusione della capecitabina al trattamento neoadiuvante o adiuvante è risultata essere associata ad un miglioramento della DFS, prevalentemente in pazienti che hanno ricevuto capecitabina come parte del trattamento adiuvante e nel sottogruppo di pazienti con positività linfonodale, a fronte di un significativo aumento del rischio di diarrea, stomatite e sindrome mano-piede.

Nel complesso, le evidenze disponibili non supportano l'aggiunta di un antimetabolita a schemi contenenti antracicline e taxani e suggeriscono l'omissibilità del 5-fluorouracile da schemi tipo FEC quando utilizzati in sequenze contenenti taxani.

5.2.4 Terapia adiuvante con agenti anti-HER2

Nella tabella 5.6 sono riportati i principali schemi di terapia adiuvante contenenti trastuzumab.

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo candidate a chemioterapia adiuvante, in aggiunta alla chemioterapia, è pratica clinica assodata considerare in prima intenzione il trastuzumab anticorpo monoclonale per il dominio extracellulare di HER2 per la durata di 1 anno^{272,286,358-366}.

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo candidate ad un regime con antraciclina seguito da un taxano (ad es. AC→paclitaxel), è pratica clinica assodata iniziare il trastuzumab in concomitanza con il taxano e poi in monoterapia fino al completamento di 1 anno complessivo di trattamento.

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo candidate ad un regime di chemioterapia adiuvante, quali regimi contenenti antracicline o regimi contenenti antracicline e taxani non sequenziali, è pratica clinica assodata iniziare il trastuzumab dopo il completamento della chemioterapia³⁶⁰.

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo non candidate a trattamento con antracicline, nella pratica clinica viene talvolta considerato uno schema di chemioterapia con docetaxel e carboplatino (ogni 21 giorni) con trastuzumab concomitante (il trastuzumab viene proseguito poi fino al completamento di 1 anno di trattamento)³⁶⁴.

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo, il trastuzumab viene comunemente somministrato contemporaneamente alla radioterapia adiuvante, qualora questa sia indicata, in quanto tale strategia non aumenta il rischio di eventi avversi acuti²⁷².

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo ad alto rischio (pN+), il pertuzumab può essere associato al trattamento a base di chemioterapia + trastuzumab e poi proseguito in associazione a trastuzumab a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2.

Tabella 5.6 Schemi di chemioterapia adiuvante in associazione ad agenti anti-HER2

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
<p>Nelle pazienti pN+ è possibile considerare l'aggiunta di pertuzumab al trattamento a base di chemioterapia + trastuzumab, proseguendo trastuzumab – pertuzumab a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2 (dose di carico iniziale 840 mg, seguita successivamente da una dose di mantenimento di 420 mg, ogni 3 settimane)^{367,368}. – Fare riferimento al paragrafo POSSIBILITA' DI ESCALATION NEL TRATTAMENTO ADIUVANTE PER PAZIENTI CON TUMORI HER2-POSITIVI – Doppio blocco anti-HER2.</p>				

CARDIOTOSSICITÀ DELLA TERAPIA ANTI-HER2

Per una trattazione dettagliata del presente argomento, consultare le Linee guida AIOM Cardioncologia 2021.

I pazienti trattati con trastuzumab sono esposti ad un aumentato rischio di cardiotoxicità (scompenso congestizio e/o cardiomiopatia) con un'incidenza assoluta del 2,5% vs 0,4%²⁸⁶ e cumulativa a 5 anni (scompenso cardiaco e/o cardiomiopatia) del 12,1% e del 20,1% nelle donne trattate con trastuzumab senza e con antracicline, rispettivamente. La cardiotoxicità relata a trastuzumab è prevalentemente limitata al periodo di trattamento. Le evidenze disponibili circa la cardiotoxicità relata al trattamento con trastuzumab pongono nel complesso l'accento sulla necessità di un'attenta valutazione del rapporto tra beneficio e rischio del trattamento con trastuzumab (*coinvolgendo il consulente cardiologo*) specie in pazienti a minor rischio di ricaduta e/o a maggior rischio di cardiotoxicità. Questa è anche una delle ragioni che hanno portato al disegno di studi clinici volti a valutare trattamenti potenzialmente meno tossici per queste pazienti, soprattutto se a basso rischio di recidiva.

Nell'ambito dello studio APHINITY, nel braccio con pertuzumab, il tasso di eventi cardiaci primari era dello 0,7% ed il tasso di insufficienza cardiaca NYHA classe III o IV e decremento sostanziale della frazione di eiezione era dello 0,6%³⁶⁸.

POSSIBILITÀ DI DE-ESCALATION NEL TRATTAMENTO ADIUVANTE PER PAZIENTI CON TUMORE HER2-POSITIVO

1. Trattamento delle pazienti con tumore HER2-positivo T1a/b, N0

Studi retrospettivi hanno evidenziato che i tumori HER2-positivi ≤ 1 cm, N0, hanno una prognosi peggiore rispetto alle controparti HER2-negative^{369,370}. 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 (HERA³⁶¹ e BCIRG 006³⁶⁴ e un gruppo limitato di pazienti nello studio NCCTG N9831³⁶⁰ e FinHer³⁷¹), 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 dall'aggiunta del trastuzumab benefici simili a quanto osservato per le pazienti di stadio più elevato^{361,364}. Per quanto riguarda i tumori con diametro uguale o inferiore ad 1 cm (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 18. 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? (Algoritmi 5 e 6)

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 6 studi (De Nonneville et al. 2017³⁷², van Ramshorst et al. 2016³⁷³, Gori et al. 2015³⁷⁴, Rodrigues et al. 2013³⁷⁵, Olszewski et al. 2013³⁷⁶, McArthur et al. 2011³⁷⁷) (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

- **Studi retrospettivi** hanno evidenziato che i tumori HER2-positivi ≤ 1 cm, N0, hanno una prognosi peggiore rispetto alle controparti HER2-negative^{369,370}.
- **Sei 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 e il trattamento senza trastuzumab o nessun trattamento³⁷²⁻³⁷⁷.

Nel complesso sono stati considerati circa 2400 pazienti. I follow-up di questi studi, che avevano come esiti principali la sopravvivenza libera da malattia (DFS), l'invasiva DFS o il rischio di recidiva, variano andando da poco più di 3 anni a poco più di 5 anni. I risultati suggeriscono che pazienti con linfonodi ascellari negativi con tumori piccoli ($pT \leq 1$ cm) e HER2-positivi possono ottenere benefici con l'utilizzo di una terapia adiuvante comprendente trastuzumab, anche se la stima di tale beneficio varia da studio a studio. Nessuno studio ha riportato outcome di danno. Le tossicità associate ad un trattamento contenente trastuzumab sono comunque ben note (paragrafo 5.2.4).

Limiti: La qualità delle evidenze è scarsa in quanto questi studi sono proni a rischio di bias, hanno arruolato casistiche in alcuni casi di dimensioni molto ridotte ottenendo quindi dei risultati imprecisi, e 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 prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo di diametro uguale o inferiore a 1 cm pN0, una terapia adiuvante comprendente trastuzumab può essere presa in considerazione come prima opzione ³⁷²⁻³⁷⁷	Condizionata a favore
COI: S. Gori si è 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 riportato un vantaggio significativo conferito dall'aggiunta di trastuzumab adiuvante con entrambi i regimi chemioterapici

considerati (con o senza antraciclina), senza differenze significative a seconda del regime di chemioterapia utilizzato. 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 2 studi di fase II a singolo braccio. La combinazione di chemioterapia con docetaxel-ciclofosfamide e trastuzumab concomitante è stata valutata in 486 pazienti con carcinoma mammario HER2+ a basso rischio, prevalentemente N0 (compresi 94 pazienti con T <1 cm). I tassi di DFS a 2 e 3 anni sono risultati essere del 98% e 96%, rispettivamente, ed i tassi di OS a 2 e 3 anni sono risultati essere del 99%³⁷⁸. La combinazione di chemioterapia con paclitaxel e trastuzumab concomitante è stata valutata nell'ambito dello studio APT, affrontato nel dettaglio nel quesito 19.

Quesito 19. 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? (Algoritmi 5 e 6)

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi prospettici e retrospettivi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Cinque studi prospettici e retrospettivi hanno valutato un trattamento adiuvante con paclitaxel 80 mg/mq/settimana e trastuzumab concomitante nella popolazione di interesse del quesito clinico, riportando outcome di beneficio (sopravvivenza) e/o di danno (in particolare: tossicità cardiaca). Le pubblicazioni sono relative ad uno studio di fase II prospettico, successivo aggiornamento dei dati di sopravvivenza, successivo report di tossicità cardiaca e due analisi di safety cardiaca da studi retrospettivi. Nello studio di fase II APT sono state arruolate 410 pazienti con tumori HER2-positivi di diametro inferiore a 3 cm e linfonodi ascellari negativi o con un singolo linfonodo micrometastatico confermato dopo dissezione ascellare^{379,380}. Sebbene fossero ammesse pazienti con un linfonodo micrometastatico, la maggior parte era N0. La sopravvivenza libera da malattia invasiva a 3 anni è risultata del 98,7%. 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^{379,380}. Da notare che nello studio il 50% circa delle pazienti si presentava con tumori di diametro ≤ 1 cm (il 19% presentavano tumori pT1a o pT1mic), il 67% con tumore a recettori ormonali positivi, il 56% con tumore di grado istologico 3. Tuttavia, il basso numero di eventi non consente di effettuare analisi per sottogruppi informative.

In occasione del San Antonio Breast Cancer Symposium 2019 sono stati presentati i risultati dello studio di fase II TBCRC 033 (ATEMPT)³⁸¹, che ha randomizzato 497 pazienti con carcinoma mammario HER2+ stadio I (T <2 cm; N0-N1mic) a ricevere nel setting adiuvante T-DM1 vs paclitaxel-trastuzumab. I tassi di DFS a 3 anni sono risultati essere del 93,4% e 97,8% nel braccio paclitaxel-trastuzumab vs T-DM1, rispettivamente. Meno dell'1% dei pazienti nel braccio paclitaxel-trastuzumab ha sviluppato scompenso cardiaco congestizio e nel 6,1% è stato osservato un declino asintomatico della frazione di eiezione ($\geq 15\%$). Le tossicità associate alla chemioterapia sono risultate coerenti con il profilo di tollerabilità noto di paclitaxel settimanale.

Dati di tossicità cardiaca simili sono stati confermati da 2 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)³⁸². 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 3³⁸².

Limiti: La qualità delle evidenze risulta bassa in quanto abbiamo a disposizione 2 studi prospettici, di cui uno a singolo braccio e quindi esposto a rischio di selection bias, ed uno randomizzato che non prevedeva confronto con un braccio contenente chemioterapia a base di antracicline. Nell'ambito del trial ATP l'impossibilità di eseguire analisi di sottogruppo informative pone una nota di cautela nella trasferibilità dei risultati a tutte le pazienti con T <3 cm 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 2 cm, recettori ormonali negativi, pazienti meno giovani).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2-positivo, diametro tumorale <3 cm, con linfonodi ascellari negativi o con al massimo un linfonodo ascellare micrometastatico confermato dopo dissezione ascellare completa, può essere considerato uno schema con paclitaxel 80 mg/mq/settimana con trastuzumab concomitante, proseguito poi fino al completamento di un anno di trattamento ^{379-381,383,384}	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

3. Durata di trastuzumab inferiore ad 1 anno

L'indicazione alla durata di 1 anno di trattamento con trastuzumab è basata sul risultato degli studi pivotali che, nella maggior parte dei casi, hanno confrontato regimi privi di trastuzumab con regimi contenenti trastuzumab per la durata di 1 anno^{358,360-362,364,385}. **Ad oggi, la durata di 1 anno di trastuzumab rimane lo standard assodato.**

L'equivalenza di efficacia della somministrazione di trastuzumab per 1 o 2 anni e il segnale di potenziale equiefficacia di una somministrazione di più breve durata evidenziati dallo studio FinHer^{365,371} hanno alimentato un crescente interesse sulla valutazione della possibile non-inferiorità di trastuzumab somministrato per meno di 1 anno rispetto alla durata standard di 1 anno.

Gli studi di non-inferiorità che hanno valutato una durata di trastuzumab inferiore ad 1 anno rispetto allo standard sono riassunti nella tabella 5.7.

Tabella 5.7 Studi di non-inferiorità che hanno valutato una durata di trastuzumab inferiore ad 1 anno rispetto allo standard

Strategia di de-escalation	Studio (popolazione)	Limite di non-inferiorità	Risultati, HR (IC95%)	Commenti
12 mesi vs 6 mesi	PERSEPHONE (4088) ³⁸⁶	1,29	1,07 (0,93-1,24)	Braccio short associato a minore cardiotossicità.
	PHARE (3380) ³⁸⁷	1,15	1,28 (1,05-1,56)	Nessuna differenza in termini di cardiotossicità tra braccio short vs standard.
	HORG (493) ³⁸⁸	1,53	1,57 (0,86-2,10)	Nessuna differenza in termini di cardiotossicità tra braccio short vs standard.
12 mesi vs 9 settimane	SOLD (2174) ³⁸⁴	1,38	1,39 (1,12-1,72)	Braccio short associato a minore cardiotossicità.
	Short-HER (1254) ^{389,390}	1,29	1,15 (0,91-1,46)	Beneficio significativo di 1 anno di trastuzumab in pazienti con N+ ≥4. Dati confermati al follow-up a 10 anni. Braccio short associato a minore cardiotossicità.

L'unico studio ad aver formalmente dimostrato la non-inferiorità di 6 mesi di trastuzumab rispetto a 12 mesi è lo studio PERSEPHONE.

È stata recentemente condotta una metanalisi di dati di singoli pazienti relativi ai sopracitati 5 trial clinici di non-inferiorità, che ha confermato la non-inferiorità di trastuzumab per 6 mesi rispetto alla durata standard di 12 mesi; al contrario, non è stata dimostrata la non-inferiorità di trastuzumab per 9 settimane rispetto a 12 mesi³⁹¹.

POSSIBILITÀ DI ESCALATION NEL TRATTAMENTO ADIUVANTE PER PAZIENTI CON TUMORE HER2-POSITIVO

Doppio blocco anti-HER2

Nell'ambito dello studio ALTTO³⁹² sono stati confrontati i seguenti bracci di trattamento (tutti della durata di 1 anno): trastuzumab vs lapatinib vs trastuzumab → lapatinib in sequenza vs la combinazione di trastuzumab + lapatinib (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) ed è stata osservata una riduzione del 16% del rischio di recidiva confrontando lapatinib + trastuzumab verso trastuzumab, risultato non significativo in base al disegno statistico. Le pazienti trattate con lapatinib hanno sperimentato più effetti collaterali, in termini di diarrea, rash cutaneo e tossicità epatica. L'incidenza di cardiotoxicità è stata bassa in tutti i bracci di trattamento. **Lapatinib non è approvato per l'utilizzo nel setting adiuvante.**

Lo studio di fase III APHINITY³⁶⁸ ha valutato il ruolo dell'aggiunta del pertuzumab al trattamento adiuvante standard con chemioterapia e trastuzumab nelle donne con carcinoma mammario operato HER2-positivo ad alto rischio²³² (N+ o N0 T \geq 1 cm o T 0,5-1 cm con fattori di rischio addizionali, quali G3, recettori ormonali negativi, età <35 anni). Lo studio ha raggiunto l'endpoint pre-specificato, con una differenza a 3 anni statisticamente significativa a favore del gruppo trattato con pertuzumab in aggiunta al trattamento standard ma con una differenza in termini assoluti in iDFS a 3 anni dello 0,9%. La differenza a 3 anni è stata maggiormente evidente nel gruppo di pazienti con linfonodi ascellari positivi. L'aggiornamento a 8,4 anni dello studio³⁶⁷ conferma che il beneficio conferito dall'aggiunta di pertuzumab in termini di iDFS (con un iniziale segnale in OS alla terza analisi ad interim) appare trainato dalla coorte a linfonodi positivi e conferma inoltre che lo stato recettoriale ormonale non dovrebbe guidare la scelta relativa all'aggiunta di pertuzumab al trattamento con trastuzumab + chemioterapia. Non sono state evidenziate differenze in termini di cardiotoxicità. Il trattamento con pertuzumab ha determinato una maggiore incidenza di diarrea.

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

Si segnala che, a seguito della pubblicazione della determina AIFA nella GU n. 211 del 09/09/2022, a partire dal 10/09/2022 è possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale pertuzumab/trastuzumab/ialuronidasi-zzxf (pertuzumab/trastuzumab formulazione sottocute) per la seguente indicazione terapeutica: “uso in associazione con chemioterapia nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2-positivo, con positività dello status linfonodale, allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva”.

Terapia extended con neratinib

Nello studio di fase III ExteNET³⁹³ è stato riportato un vantaggio in termini di iDFS associato al trattamento adiuvante anti-HER2 esteso con neratinib (vs placebo) dopo il completamento di 1 anno di trastuzumab, soprattutto nel sottogruppo di pazienti ER-positive (a fronte di un significativo aumento del rischio di tossicità, prevalentemente in termini di diarrea).

In Italia, neratinib è indicato nel trattamento adiuvante esteso di pazienti adulti con carcinoma mammario in fase iniziale positivo al recettore ormonale con iperespressione/amplificazione di HER2 che hanno completato la terapia adiuvante a base di trastuzumab da meno di 1 anno (determina n. DG/279/2021) ed in particolare neratinib è inserito in classe Cnn.

5.3 Terapia sistemica neoadiuvante nel carcinoma mammario operabile (algoritmo 9)

La terapia sistemica neoadiuvante si riferisce al trattamento sistemico del carcinoma mammario somministrato prima della terapia chirurgica potenzialmente radicale. Tipicamente, la terapia neoadiuvante è intesa come chemioterapia pre-operatoria (NAC), associata o meno a farmaci biologici, sebbene vi sia un crescente interesse ad espandere il ruolo della terapia endocrina neoadiuvante (NET) in alcuni sottogruppi di pazienti con malattia endocrino-sensibile.

5.3.1 Obiettivi e selezione delle pazienti

La somministrazione del trattamento sistemico nel setting neoadiuvante si associa a tassi di sopravvivenza globale e di recidiva a distanza equivalenti rispetto al trattamento sistemico post-operatorio (adiuvante) con un modesto incremento del rischio di recidiva locale, attribuibile almeno in parte al maggiore uso di chirurgia conservativa e/o all'omissione chirurgica³⁹⁴. Il trattamento neoadiuvante si associa ad alcuni rilevanti vantaggi, tra cui:

- **Possibilità di downstaging della neoplasia primitiva, consentendo la chirurgia conservativa quando non inizialmente praticabile.**
- **Possibilità della valutazione prognostica sulla base della risposta patologica individuale dopo trattamento sistemico neoadiuvante³⁹⁵.**
- **Possibilità di calibrare il trattamento adiuvante post-operatorio sulla base della presenza di malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante, in tutti i sottotipi di malattia (HER2-pos³⁹⁶, triplo negativo^{397,398}, HR-pos/HER2-neg³⁹⁸.**

In particolare, la possibilità di escalation terapeutica con T-DM1 in pazienti con carcinoma mammario HER2+ che non raggiungono la pCR dopo trattamento neoadiuvante a base di chemioterapia + terapia anti-HER2 è oggetto del quesito 20 GRADE.

Quesito 20 GRADE. Dovrebbe una terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1 vs trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2 essere utilizzata per carcinoma mammario operabile HER2-positivo con evidenza di malattia residua invasiva?

RACCOMANDAZIONE: Una terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1 vs trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2 può essere presa in considerazione in pazienti con carcinoma mammario operabile HER2-positivo ad alto rischio con evidenza di malattia residua dopo terapia neoadiuvante.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

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

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Outcome di beneficio. È stato preso in considerazione ai fini del quesito lo studio randomizzato (RCT) KATHERINE (1), condotto in pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo ed evidenza di malattia residua dopo trattamento neoadiuvante standard a base di chemioterapia e terapia anti-HER2. Nello studio 1486 pazienti sono state randomizzate a ricevere trastuzumab post-neoadiuvante (743) oppure T-DM1 post-neoadiuvante (743) a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2.

Il panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di beneficio: distant disease-free survival (DDFS), invasive disease-free survival (iDFS), overall survival (OS).

Per l'outcome DDFS sono stati considerati 1486 pazienti. È stata riscontrata una differenza significativa a favore del trattamento con T-DM1 in termini di DDFS (HR 0,60; IC95% 0,45-0,79). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome DDFS è BASSA per la presenza di imprecisione, in quanto l'optimal information size non è stata raggiunta, e performance bias (studio open-label).

Per l'outcome iDFS sono stati considerati 1486 pazienti. È stata riscontrata una differenza significativa a favore del trattamento con T-DM1 in termini di iDFS (HR 0,50; IC95% 0,39-0,64). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome iDFS è BASSA per la presenza di imprecisione, in quanto l'optimal information size non è stata raggiunta, e performance bias (studio open-label).

Per l'outcome OS sono stati considerati 1486 pazienti. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa in termini di OS (HR 0,70; IC95% 0,47-1,05). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome OS è BASSA per la presenza di imprecisione, in quanto l'optimal information size non è stata raggiunta, e detection bias (71 pazienti nel braccio T-DM1 hanno discontinuato il trattamento passando al braccio trastuzumab e completando 14 cicli di trattamento).

Il panel ha giudicato come CRITICA l'importanza degli effetti desiderabili prevedibili derivanti dal trattamento con T-DM1 rispetto a trastuzumab.

Outcome di danno. Il panel ha identificato i seguenti outcome di danno critici: qualsiasi evento avverso (AE) di grado 3/4, piastrinopenia grado 3/4, neuropatia periferica grado 2/3/4, discontinuazione del trattamento per AEs, qualsiasi evento cardiaco grado 3/4, cardiotoxicità (in termini di abbassamento del LVEF). Per ciascuno degli outcome critici di danno sono stati considerati 1460 pazienti. Il trattamento con T-DM1 è risultato associato ad aumento del rischio di qualsiasi evento avverso grado 3/4 (RR 1,67; IC95% 1,35-2,01), piastrinopenia grado 3/4 (RR 26,20; IC95% 3,58-192,8), neuropatia periferica grado 2/3/4 (RR 4,25; IC95% 2,22-8,11), discontinuazione del trattamento per AEs (RR 8,63; IC95% 5,11-14,57). Non sono state osservate differenze significative in termini di qualsiasi evento cardiaco grado 3/4 e cardiotoxicità.

La qualità delle evidenze a supporto dell'outcome di danno discontinuazione del trattamento per AEs è bassa, mentre è moderata per i restanti outcome di danno critici.

La qualità dell'evidenza a supporto degli outcome di danno è BASSA per performance bias (studio open-label) e imprecisione in quanto l'optimal information size non è stata raggiunta.

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

Nel complesso, il panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno **PROBABILMENTE A FAVORE** dell'intervento, a fronte dell'impatto favorevole in termini di DDFS e iDFS, ad un costo accettabile in termini di profilo di tossicità.

Implicazioni per le ricerche future: Appare prioritaria la valutazione di ulteriori biomarcatori predittivi di beneficio al T-DM1 allo scopo di ottimizzare la selezione dei pazienti.

Qualità delle prove: La qualità delle prove è stata giudicata BASSA prevalentemente per il rischio di distorsione (performance bias e detection bias).

Qualità globale delle prove: BASSA

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Giugno 2021

Votanti: L. Cortesi, S. Folli, C. Criscitiello, F. Miglietta, L. Biganzoli, A. Zambelli, S. Gori.

Bibliografia

- 1 von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2019; 380(7):617-28.

5.3.2 La risposta patologica

- **Risposta patologica completa (pCR):** la pCR ottenuta dopo terapia sistemica neoadiuvante, e definita per l'assenza di malattia invasiva residua a livello mammario e a livello linfonodale (ypT0/is ypN0), riveste un significato prognostico rilevante in tutti i sottotipi tumorali indagati ma con maggior evidenza nei tumori a rapida crescita (i.e. triplo neg e HER2-pos), come osservato nella prima metanalisi pubblicata³⁹⁵. La stessa metanalisi ha inoltre permesso di evidenziare come l'effetto prognostico della pCR valga a livello individuale ("per paziente") ma non a livello di protocollo chemioterapico ("per trial"), così come confermato nelle 2 successive e più ampie metanalisi disponibili^{399,400}.
- **Residual Cancer Burden (RCB):** rappresenta uno score composito che prende in considerazione i seguenti parametri: il diametro bidimensionale dell'area tumorale del tumore primitivo, la cellularità totale e la proporzione di cellularità in situ, il numero di linfonodi positivi e le dimensioni della metastasi linfonodale maggiore. Viene generalmente categorizzato in RCB I (malattia residua minima), RCB II (malattia residua intermedia), RCB III (malattia residua estesa). L'RCB si è solidamente dimostrato di essere altamente prognostico in tutti i sottotipi di carcinoma mammario¹⁷⁶.
- **CPS-EG:** rappresenta uno score composito che prende in considerazione i seguenti parametri: stadio clinico alla diagnosi, stadio patologico post-NAT, stato dei recettori ormonali, grado nucleare. Il CPS-EG score si è dimostrato in grado di migliorare la stratificazione prognostica dei pazienti sottoposti a NAT, soprattutto nel sottotipo a recettori ormonali positivi/HER2-negativo⁴⁰¹.
- **PINDER:** rappresenta una scala in 5 punti che si focalizza sul grado di riduzione della cellularità dopo NAT, dove i gradi 1-4 identificano risposte parziali e il grado 5 identifica la risposta completa⁴⁰².

5.3.3 Valutazione pre-trattamento

Raccomandazioni per la gestione della paziente in trattamento neoadiuvante

Tutti i casi di diagnosi di carcinoma mammario invasivo in fase pre-operatoria dovrebbero essere discussi nel contesto del Meeting multidisciplinare di un Centro di Senologia (MDT). Nessun trattamento neoadiuvante dovrebbe essere intrapreso senza una formale discussione e approvazione all'interno del MDT⁴⁰³.

Una consulenza pre-trattamento per la conservazione della fertilità deve essere offerta a tutte le donne in età fertile, accanto alla consulenza oncogenetica, quando indicato.

Il Centro di Senologia che prende in carico la paziente dovrebbe effettuare una revisione del materiale istologico e citologico, se eseguito altrove e occuparsi del posizionamento del repere intra-lesionale.
Un'adeguata documentazione clinica e radiologica pre (e post)-trattamento deve comprendere la valutazione fisica obiettiva, la mammografia, l'ecografia mammaria e ascellare e la RM mammaria.
Un'adeguata stadiazione clinica (PET/TC o TC TB e scintigrafia ossea) dovrebbe essere ottenuta prima della terapia neoadiuvante, secondo il rischio oncologico stimato (staging).
Una valutazione multidisciplinare può essere effettuata durante la terapia per il monitoraggio della risposta al trattamento neoadiuvante.
In caso di risposta patologica parziale è necessario specificare, da parte del patologo, la valutazione del grado di risposta patologica ottenuta (ad es. RCB, CPS-EG, Pinder classifier).

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

Le strategie di trattamento neoadiuvante in accordo al sottogruppo sono riportate nell'algoritmo 10.

Nel **carcinoma mammario HER2+** il trattamento sistemico si basa su chemioterapia + terapia anti-HER2. In casi selezionati è possibile considerare l'associazione col pertuzumab. **L'impiego di pertuzumab nell'ambito del trattamento neoadiuvante del carcinoma mammario HER2+ è autorizzato da EMA e da AIFA (determina n. 665/2023 del 9 novembre 2023, GU n. 262) ed è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale italiano con la seguente indicazione: “in associazione con trastuzumab e chemioterapia nel trattamento neoadiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2-positivo, localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva”.**

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 possibile; in casi selezionati è possibile considerare l'associazione con inibitori dei checkpoint immunitari (i.e pembrolizumab) in base alle evidenze dello studio KEYNOTE-522^{69,404} (per la descrizione dettagliata dello studio KEYNOTE-522 vedi quesito 23 e quesito 24). Altri studi clinici indagano il ruolo dei checkpoint immunitari eventualmente per confermarne il ruolo negli schemi di combinazione pre-operatoria.

L'impiego di pembrolizumab nell'ambito del trattamento neoadiuvante del carcinoma mammario triplo negativo (stadi II-III) è autorizzato da EMA e da AIFA (determina 10 luglio 2023, GU 18/07/2023 Serie Generale n. 166) ed è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale italiano con la

seguinte indicazione: “in associazione a chemioterapia come trattamento neoadiuvante e poi continuato in monoterapia come trattamento adiuvante dopo intervento chirurgico per pazienti con carcinoma mammario triplo negativo localmente avanzato o in fase iniziale ad alto rischio di recidiva (cT1c cN1-N2; cT2-4 cN0-N2)”.

QUESITO 21 GRADE. 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 presa in considerazione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

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

Motivazioni commenti al bilancio 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 (RCT) 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 RCT 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; IC95% 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; IC95% 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 RCT 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; IC95% 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 mostrare 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 MODERATA l'importanza degli effetti desiderabili prevedibili derivanti dall'aggiunta del 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; IC95% 0,80-122,07), neutropenia grado 3/4 (OR 2,48; IC95% 0,35-17,34), trombocitopenia grado 3/4 (OR 5,89; IC95% 0,75-46,04) e neutropenia febbrile (OR 1,24; IC95% 0,35-4,42); mentre è stata osservata una riduzione non significativa del rischio di leucopenia grado 3/4 (OR 0,57; IC95% 0,01-22,34) e neuropatia periferica grado 3/4 (OR 0,85; IC95% 0,59-

<p>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.</p> <p>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 LIMITATA l'importanza degli effetti prevedibili non desiderabili.</p> <p>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 benefico/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.</p>
<p>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.</p>
<p>Qualità delle prove: La qualità delle prove varia da alta a molto bassa. La qualità 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.</p>
<p>Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA</p>
<p>COI: L. Del Mastro si è astenuta dalla votazione della raccomandazione</p>
<p>Ulteriori considerazioni:</p> <p>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 aggiuntive.</p>

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):747-56.
4. Untch M, Schneeweiss A, Salat C, et al. Long-term survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative (TNBC) and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 5):mdx362.014.
5. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(4):497-509.
6. Ando M, Yamauchi H, Aogi K et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/ epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/III breast cancer without HER2 overexpression. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 145(2):401-9.
7. Alba E, Chacon JI, Lluch A, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 136(2):487-93.
8. Schneeweiss A, Michel LL, Mobus V, 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. *Eur J Cancer*. 2022; 160:100-11.
9. Geyer CE, Sikov WM, Huober 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; 33:384-94.
 10. Iwase M, Ando M, Aogi K, et al. Long-term survival analysis of addition of carboplatin to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2020; 180:687-94.

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 Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio randomizzato (KEYNOTE-522)^{69,404} (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lo studio di fase III randomizzato controllato da placebo KEYNOTE-522 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) oppure 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 settimane per 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% vs 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% vs 76,8%; HR 0,63; IC95% 0,48-0,82). I dati relativi all'endpoint OS (endpoint secondario) sono immaturi, tuttavia è stato osservato un numero inferiore di eventi di morte nel braccio pembrolizumab rispetto a placebo (80 pazienti [10,2%] vs 55 pazienti [14,1%]; HR 0,72; IC95% 0,51-1,02).

Nel corso di tutte le fasi di trattamento, l'incidenza di eventi avversi di grado 3 o superiore correlati al trattamento è risultata essere superiore nel braccio con pembrolizumab rispetto a placebo (78,0% vs 73,0%). L'incidenza di eventi avversi seri è risultata essere superiore nel braccio con pembrolizumab

rispetto a placebo (32,5% vs 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% vs 18,3%; eventi di grado 3 o superiore: 12,9% vs 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 correlati 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 multiorgano e 1 per polmonite) e 1 morte tossica nel braccio placebo (shock settico).

Limiti: Rischio di imprecisione per alcuni outcome 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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In pazienti con carcinoma mammario triplo negativo ad alto rischio*, un trattamento neoadiuvante con pembrolizumab può essere utilizzato rispetto a sola chemioterapia	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

* Alto rischio: cT1c cN1-N2; cT2-4 cN0-N2.

5.3.5 Valutazione post-terapia neoadiuvante

Le norme per una buona pratica clinica relativamente alla valutazione post-terapia sistemica neoadiuvante sono riportate nella tabella 5.8.

Tabella 5.8 Norme per una buona pratica clinica nella valutazione e gestione locoregionale post-terapia sistemica neoadiuvante (NAT)

La valutazione clinico-strumentale post-neoadiuvante prevede l'esame fisico obiettivo, la mammografia/ecografia mammaria e ascellare omolaterale e la RM mammaria omolaterale se eseguita al basale ⁴⁰⁵⁻⁴¹¹ .
La chirurgia conservativa, quando indicata, non richiede di asportare tutta la pregressa area tumorale in caso di risposta parziale o completa ²⁶⁰ .
In presenza di microcalcificazioni associate alla neoplasia è richiesta la resezione completa dell'area di riferimento comprensiva delle microcalcificazioni; in questi casi la mancanza di enhancement alla RM post-terapia sistemica neoadiuvante non è predittiva dell'assenza di neoplasia ⁴¹² .
Anche dopo trattamento neoadiuvante vale la regola "no ink on tumor" per ottimizzare il controllo locale e ridurre il rischio di recidiva locoregionale ⁴¹³ .
Nei casi cN0 alla diagnosi iniziale, la tecnica del SLNB è adeguata anche dopo trattamento neoadiuvante (<i>vedi paragrafo 5.1.3</i>).
Nei casi cN+ alla diagnosi iniziale, rimane indicata la dissezione ascellare ma la tecnica del SLNB può essere considerata in tutti i casi di negativizzazione linfonodale strumentale dopo terapia neoadiuvante se previsto l'uso del doppio tracciante e/o della valutazione istopatologica di >2 linfonodi (peri)sentinella (<i>vedi paragrafo 5.1.3</i>).
Il trattamento radiante post-NAT dovrebbe tenere in considerazione la risposta ottenuta e la situazione clinica pre-trattamento ²⁶⁰ .

Terapia post-chirurgica

→pCR:

- Carcinoma mammario HER2+: proseguire **trastuzumab** a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2 ± terapia endocrina in base allo stato recettoriale ormonale. In pazienti cN+ andati incontro a pCR dopo trattamento neoadiuvante con chemioterapia + trastuzumab + pertuzumab, è possibile proseguire **trastuzumab + pertuzumab** a completamento dell'anno di trattamento (determina AIFA del 09/11/2023).
- Carcinoma mammario triplo negativo: **pembrolizumab** adiuvante in monoterapia fino a 9 cicli se eseguito nel setting neoadiuvante.
- Carcinoma mammario a recettori ormonali positivi/HER2-negativo: terapia **endocrina adiuvante**; considerare l'aggiunta di **abemaciclib** in pazienti ad alto rischio con positività linfonodale citologica al momento della diagnosi iniziale.

→Residuo di malattia post-NAT:

- Carcinoma mammario a recettori ormonali positivi/HER2-negativo: terapia **endocrina adiuvante**; considerare l'aggiunta di **abemaciclib** in pazienti ad alto rischio con positività linfonodale citologica

al momento della diagnosi iniziale o positività linfonodale patologica al momento della chirurgia (*vedi paragrafo 5.2.2.3*).

- Carcinoma mammario HER2+: **T-DM1** sulla scorta dei risultati dello studio KATHERINE³⁹⁶ (*vedi paragrafo 5.3, quesito 20 GRADE*).
- Carcinoma mammario triplo negativo:
 - chemioterapia con **capecitabina** (6-8 cicli q3w), secondo le evidenze dello studio CreateX³⁹⁷;
 - in pazienti con malattia in stadio iniziale II-III trattate con terapia neoadiuvante di combinazione chemio-immunoterapia (pembrolizumab), trattamento adiuvante post-chirurgico con **pembrolizumab in monoterapia** (q3w) fino a 9 cicli, secondo le evidenze dello studio KEYNOTE-522^{69,404}.
- Carcinoma mammario HER2-negativo associato a variante patogenetica BRCA1/2: **olaparib** secondo le evidenze dello studio OlympiA (*vedi paragrafo 5.4, quesito 24*):
 - carcinoma mammario a recettori ormonali positivi/HER2-negativo: se malattia residua e CPS-EG score ≥ 3 ;
 - carcinoma mammario triplo negativo: se malattia residua.

I risultati dello studio KEYNOTE-522 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 del 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.

L'impiego di pembrolizumab nell'ambito del trattamento neoadiuvante del carcinoma mammario triplo negativo (stadi II-III) è autorizzato da EMA e da AIFA (determina 10 luglio 2023, GU 18/07/2023 Serie Generale n. 166) ed è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale italiano con la seguente indicazione: “in associazione a chemioterapia come trattamento neoadiuvante e poi

continuato in monoterapia come trattamento adiuvante dopo intervento chirurgico per pazienti con carcinoma mammario triplo negativo localmente avanzato o in fase iniziale ad alto rischio di recidiva (cT1c cN1-N2; cT2-4 cN0-N2)”.

QUESITO 23 GRADE. 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?

RACCOMANDAZIONE: Un trattamento adiuvante con pembrolizumab vs nessun trattamento in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo andati incontro a pCR dopo terapia neoadiuvante con chemioterapia + pembrolizumab può essere preso in considerazione come prima opzione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Outcome di beneficio. Il panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di beneficio: event free survival; overall survival. Non è stato osservato un impatto significativo né in termini di EFS (HR 0,73; IC95% 0,39-1,36) né di OS (HR 0,72; IC95% 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 verificatisi solo in fase adiuvante (outcome critico); AE ≥ 3 (outcome critico); AE ≥ 3 verificatisi solo in fase adiuvante (outcome critico); polmoniti (outcome critico); polmoniti verificatisi solo in fase adiuvante (outcome critico); ipertiroidismo (outcome importante); ipertiroidismo verificatisi solo in fase adiuvante (outcome importante); ipotiroidismo (outcome importante); ipotiroidismo verificatisi solo in fase adiuvante (outcome importante); tiroiditi (outcome importante); AE immuno-correlati (outcome importante); AE immuno-correlati verificatisi 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; IC95% 4,65-33,82), AE immuno-correlati grado ≥ 3 verificatisi solo in fase adiuvante (RR 9,56, 95% CI 1,28-71,58), AE immuno-correlati (RR 2,96; IC95% 2,20-3,97), AE immuno-correlati verificatisi solo in fase adiuvante (RR 1,76; IC95% 1,02-3,03), ipertiroidismo (RR 2,91; IC95% 1,32-6,43), ipertiroidismo verificatisi solo in fase adiuvante (RR 2,91; IC95% 1,32-6,43), ipotiroidismo (RR 2,66; IC95% 1,72-4,13), ipotiroidismo verificatisi solo in fase adiuvante (RR 0,80; IC95% 0,38-1,65). Il panel ha giudicato come MODERATA 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, nonostante il pattern di recidiva del carcinoma mammario triplo negativo si caratterizzi per tendenza alla recidiva precoce (entro 3 anni), 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).
Qualità delle prove: La qualità delle prove è stata giudicata BASSA per imprecisione e indirectness.
Qualità globale delle prove: BASSA

5.4 Terapia sistemica nella neoplasia mammaria operabile BRCA-correlata

Lo studio OlympiA^{398,414} ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di iDFS, DDFS, OS e 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 24).

In Italia olaparib adiuvante è approvato da AIFA e rimborsato da parte del Sistema Sanitario Nazionale secondo la seguente indicazione (determina n. 632/2023, GU Serie Generale n. 251 del 26/10/2023): “olaparib è indicato in monoterapia o in associazione con la terapia endocrina per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con cancro della mammella allo stadio iniziale ad alto rischio, HER2-negativo, e con mutazioni nella linea germinale BRCA1/2, precedentemente trattati con chemioterapia neoadiuvante o adiuvante”.

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 Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio randomizzato (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Nello studio OlympiA^{398,414} 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 ≥ 3 per HR+; precedente trattamento adiuvante d'emblée $\geq pN1$ o $\geq pT2$ per TNBC, $\geq pN2$ per HR+) sono stati randomizzati 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'endpoint primario era la iDFS, endpoint secondari 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; IC95% 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; IC95% 0,48-0,77; p <0,0001])³⁹⁵. 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 prepianificata con un vantaggio pari a 3,4% di sopravvivenza a favore del braccio sperimentale (89,8% vs 86,4%; HR 0,68; IC95% 0,47-0,97; p=0,009)⁴⁰⁹. 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 placebo⁴¹⁵.

Limiti: Rischio di imprecisione per basso numero di eventi negli outcome principali.

Bilancio beneficio/danno: In considerazione del vantaggio osservato in termini di iDFS, DDFS, OS e 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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In pazienti con carcinoma mammario HER2-negativo ad alto rischio* e mutazione germinale BRCA (che abbiano completato chemioterapia [neo]adiuvante), un trattamento adiuvante con olaparib (+ terapia ormonale se HR+) dovrebbe essere utilizzato rispetto a nessun trattamento (+ terapia ormonale se HR+)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

***Alto rischio** = precedente trattamento neoadiuvante: assenza di pCR per TNBC, assenza di pCR + CPS-EG score ≥ 3 per HR+; precedente trattamento adiuvante d'emblée: $\geq pN1$ o $\geq pT2$ per TNBC, $\geq pN2$ per HR+.

6 Bifosfonati e denosumab nella prevenzione primaria delle fratture ossee

Per una più estesa trattazione del ruolo di bifosfonati e denosumab in pazienti oncologici fare riferimento alle Linee guida AIOM “Metastasi ossee e salute dell’osso”, Edizione 2021.

Bifosfonati e denosumab nelle pazienti con carcinoma mammario in fase precoce nella prevenzione primaria delle fratture ossee

Il ruolo di bifosfonati e denosumab nelle pazienti con carcinoma mammario in fase precoce è stato valutato nella prevenzione della perdita ossea indotta dai trattamenti antitumorali adiuvanti, nella prevenzione primaria delle fratture ossee (in quanto il marcato ipoestrogenismo indotto dalle terapie ormonali adiuvanti - inibitori dell’aromatasi in donne in post-menopausa; tamoxifene o inibitori dell’aromatasi in associazione a LH-RHa nelle donne in pre-menopausa alla diagnosi - induce un’accelerazione della perdita di massa ossea e aumenta il rischio di fratture ossee) e nella prevenzione delle ricadute di carcinoma mammario e miglioramento della sopravvivenza.

Bifosfonati e denosumab non sono al momento autorizzati nelle pazienti con carcinoma mammario operato per prevenire la perdita di massa ossea né per prevenire le ricadute di carcinoma mammario e migliorare la sopravvivenza.

In Italia, la Nota 79 (determina n. 589 della GU n. 115 del 20/05/2015) autorizza l’utilizzo di tre aminobifosfonati (acido zoledronico, alendronato e risedronato) e di denosumab per la prevenzione primaria delle fratture ossee nelle donne post-menopausa ad alto rischio (indipendentemente dall’età della paziente e dai valori del T score basali). Questi farmaci sono prescrivibili a carico del SSN con questa indicazione. Vedi quesito 25.

Le dosi di alendronato, risedronato e acido zoledronico raccomandate per la prevenzione primaria delle fratture nell’ambito della Nota 79 sono quelle raccomandate nelle donne con osteoporosi:

- acido zoledronico: 5 mg/ev/ogni 12 mesi;
- alendronato: 70 mg/os/settimana ± vit. D;
- risedronato: 35 mg/os/settimana.

L'acido zoledronico è prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate, alla dose di 5 mg/ev/ogni 12 mesi: per tale schedula, l'oncologo non rientra tra gli specialisti prescrittori (determina AIFA n. 1490/2015, GU n. 279 del 30/11/2015).

Per il denosumab (60 mg/sc/ogni 6 mesi) la Nota 79 si applica su diagnosi e piano terapeutico, rinnovabile, della durata di 12 mesi da parte di medici specialisti, Universitari o delle Aziende Sanitarie. Secondo la determina AIFA n. 1490/2015 (GU n. 279 del 30/11/2015) anche gli oncologi rientrano tra specialisti prescrittori di denosumab al dosaggio di 60 mg/sc/ogni 6 mesi.

Quesito 25. In pazienti con carcinoma mammario in fase precoce/HR+ in post-menopausa (naturale, chirurgica, da chemioterapia o da LH-RHa), l'avvio della terapia con bifosfonati o denosumab per la prevenzione primaria delle fratture ossee è raccomandato sin dall'inizio della terapia ormonale adiuvante?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Denosumab

Lo studio **ABCSG18**^{416,417} di fase III prospettico, multicentrico, in doppio cieco, ha arruolato 3425 pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario operato e recettori ormonali positivi in terapia ormonale adiuvante con antiaromatasi. Le pazienti sono state randomizzate (1:1) a ricevere denosumab 60 mg/sc/ogni 6 mesi vs placebo. L'endpoint primario era il tempo alla prima frattura. Denosumab ha dimostrato di aumentare in maniera statisticamente significativa il tempo alla prima frattura rispetto a placebo (HR 0,5; IC95% 0,39-0,65; $p < 0,0001$), con effetto indipendente dall'età della paziente, dalla durata della terapia endocrina e dai valori della BMD basale. I tassi stimati di prima frattura a 36 mesi dopo la randomizzazione sono stati del 5% (IC95% 3,8-6,2) nel gruppo denosumab versus 9,6% (IC95% 8,0-11,2) nel gruppo placebo (numero di pazienti stimato: 65 vs 129). I tassi stimati di prima frattura a 84 mesi dopo la randomizzazione sono stati 11,1% (IC95% 8,1-14,1) nel gruppo denosumab versus 26,2% (IC95% 15,6-36,8) nel gruppo placebo (numero di pazienti stimato: 92 vs 176). Il numero di fratture cliniche (incidenza cumulativa globale delle prime fratture cliniche durante tutto il periodo di studio) è

stato inferiore nel gruppo denosumab (=92/1709) rispetto al gruppo placebo (=176/1709). Il numero più basso di fratture nel gruppo denosumab è stato riportato in tutti i sottogruppi di pazienti, compresi il sottogruppo con T-score inferiore a meno 1 al basale e il sottogruppo con T-score superiore o uguale a meno 1 al basale. Tra gli endpoint secondari era compresa la variazione a 36 mesi della BMD a livello di colonna lombare, femore e testa femorale. I risultati hanno evidenziato nelle pazienti trattate con denosumab un aumento della BMD del 10% a livello della colonna lombare, del 7,9% a livello del femore e del 6,5% a livello della testa femorale rispetto alle donne del gruppo placebo ($p < 0,0001$). Nello studio non è stato riportato alcun caso di osteonecrosi mandibolare/mascellare.

Acido zoledronico

Tre studi randomizzati di fase III (**Z-FAST**, **ZO-FAST**, **E-ZO-FAST**)⁴¹⁸⁻⁴²⁰ hanno evidenziato un vantaggio statisticamente significativo sulla prevenzione della perdita minerale ossea (Bone Mineral Density, BMI) nelle pazienti in post-menopausa trattate upfront con acido zoledronico (4 mg/ev/ogni 6 mesi) rispetto all'uso delayed (al raggiungimento di T-score inferiore o uguale a -2 o alla comparsa di frattura spontanea). A 5 anni, tutti gli studi hanno evidenziato un guadagno in BMD a livello della colonna lombare (endpoint primario): +8,9% nello studio Z-FAST (602 pazienti arruolate)⁴¹⁸, +4,3% nello studio ZO-FAST (1065 pazienti arruolate)⁴¹⁹ e +2,7% nello studio E-ZO-FAST (527 pazienti arruolate)⁴²⁰. In questi studi⁴¹⁸⁻⁴²⁰, l'acido zoledronico upfront non ha evidenziato una riduzione delle fratture ossee non traumatiche rispetto al braccio delayed, ma tale attività è stata valutata nell'ambito di endpoint secondari o di analisi esplorative e questi studi erano sottopotenziati per dimostrare differenze.

Una metanalisi che ha valutato 15 studi randomizzati per stimare l'effetto dell'acido zoledronico sulla sopravvivenza e sul tasso di fratture ha evidenziato (in 7 studi valutati per rischio fratture: 7967 pazienti) una riduzione statisticamente significativa del rischio di fratture pari al 22% (Odds Ratio 0,78; IC95% 0,63-0,96; $p=0,02$) con l'acido zoledronico, con un tasso cumulativo di osteonecrosi mandibolare di 0,52% nelle pazienti del braccio acido zoledronico (25 delle 4774 pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di acido zoledronico) versus 0% del braccio di controllo⁴²¹.

Un'altra metanalisi è stata condotta dall'**EBCTCG** valutando i dati individuali di 18.766 pazienti con carcinoma mammario operato in fase iniziale, sia estrogeno-positivo che estrogeno-negativo, sia in pre-

che in post-menopausa, arruolate in 26 trial e randomizzate a ricevere bifosfonati o placebo. Endpoint coprimari erano: qualsiasi ripresa di malattia, ripresa a distanza e mortalità da carcinoma mammario⁴²².

Gli aminobifosfonati utilizzati in questi studi sono stati: acido zoledronico, ibandronato, pamidronato, risedronato e alendronato. L'unico non-aminobifosfonato è stato il clodronato.

Tra gli endpoint secondari era invece compreso il tasso di fratture ossee. Le informazioni sulle fratture ossee erano disponibili per 13.341 (71%) delle 18.766 pazienti. Tra queste, 422 (6,3%) delle 6649 trattate con bifosfonati hanno avuto una frattura ossea rispetto alle 487 (7,3%) del gruppo di controllo (RR 0,85; IC95% 0,75-0,97; 2p=0,02) e un rischio di frattura a 5 anni ridotto dal 6,3% al 5,1%, con un minimo effetto nel primo anno e un maggior guadagno negli anni 2-4 di trattamento.

Alendronato, risedronato, ibandronato. Alendronato, risedronato, ibandronato hanno evidenziato di determinare una riduzione del rischio di fratture ossee in donne osteoporotiche in post-menopausa, ma non in pazienti con carcinoma mammario in terapia ormonale, in cui invece sono stati valutati nella prevenzione della perdita di massa ossea (BMD) alle stesse dosi utilizzate per la riduzione del rischio di frattura nelle donne con osteoporosi post-menopausale.

Pazienti in menopausa da LH-RHa o da chemioterapia adiuvante

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HR+ in menopausa da LH-RH agonisti o da chemioterapia adiuvante, non ci sono evidenze relative alla prevenzione primaria delle fratture ossee con l'utilizzo di bifosfonati o denosumab.

Timing

Il momento per iniziare i farmaci inibitori del riassorbimento osseo nella prevenzione primaria delle fratture non è univocamente definito a livello internazionale. Tuttavia, vari fattori supportano l'avvio della terapia con bifosfonati o denosumab per la prevenzione delle fratture ossee sin dall'inizio della terapia ormonale adiuvante: mancanza di evidenza di una soglia di T-score validata-definita solo in expert opinion e assenza di una definita predittività della BMD sul rischio di frattura in questo setting di pazienti; velocità di perdita di massa ossea elevata indotta da terapia endocrina adiuvante; alta prevalenza di osteoporosi/fratture e/o altri fattori di rischio per frattura in pazienti con neoplasia della mammella;

evidenza di maggior efficacia della terapia con acido zoledronico se utilizzato upfront anziché dopo una frattura o perdita di BMD⁴¹⁸⁻⁴²⁰, evidenza che la riduzione del rischio fratturativo (con denosumab) prescinde dai livelli di BMD al momento dell'inizio della terapia antiassorbitiva^{416,417}.

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi non sono state riscontrate limitazioni in termini di rischio di bias, imprecisione, inconsistenza, diretta applicabilità dei risultati (indirectness) e publication bias. Tuttavia, in alcuni degli studi considerati (Z-FAST, ZO-FAST e E-ZO-FAST)⁴¹⁸⁻⁴²⁰, la valutazione dell'incidenza di fratture ossee non traumatiche è stata valutata all'interno di endpoint secondari o di analisi esplorative, pertanto tali studi erano sottopotenziati per dimostrare differenze. Infine, in pazienti in menopausa da LH-RHa o da chemioterapia adiuvante, non ci sono evidenze relative alla prevenzione primaria delle fratture ossee con l'utilizzo di farmaci inibitori del riassorbimento osseo; tuttavia, poiché l'entità dell'effetto sulla preservazione della BMD (ai medesimi dosaggi utilizzati nell'osteoporosi post-menopausale) è risultata sovrapponibile, questi risultati lasciano supporre un medesimo effetto antifratturativo anche in queste pazienti.

Bilancio beneficio/danno: Nel complesso il bilancio beneficio/danno appare in favore dell'avvio della terapia con farmaci inibitori del riassorbimento osseo sin dall'inizio della terapia ormonale adiuvante alla luce della riduzione significativa del rischio fratturativo a fronte di un profilo di tossicità accettabile (tassi cumulativi modesti di osteonecrosi mandibolare).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Per le pazienti con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, in terapia ormonale adiuvante in post-menopausa (naturale, chirurgica, da chemioterapia o da LH-RHa), la terapia con farmaci inibitori del riassorbimento osseo per la prevenzione primaria delle fratture ossee dovrebbe essere presa in considerazione sin dall'inizio della terapia ormonale adiuvante per ridurre il rischio di fratture ossee ⁴¹⁶⁻⁴²⁰	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Durata ottimale di bifosfonati e denosumab

La durata ottimale del trattamento per la prevenzione primaria delle fratture ossee con bifosfonati o denosumab nelle donne con carcinoma della mammella in terapia ormonale adiuvante non è definita. Tuttavia, nella pratica clinica vengono proseguiti almeno per tutto il periodo di trattamento ormonale adiuvante. I dati a supporto sono indiretti^{423,424} ma legati all'evidenza che il tempo di azzeramento dei livelli estrogenici in una paziente con carcinoma mammario in terapia adiuvante con antiaromatasi è molto rapido e che l'effetto protettivo per carcinoma mammario 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. Queste fratture avvengono per eventi atraumatici e spesso in presenza di un esame densitometrico (MOC) quasi normale o solo modicamente ridotto, dal momento che il danno riguarda principalmente la "qualità" dell'osso più che la massa ossea. Nel caso di trattamento con denosumab, è pratica clinica comune interrompere denosumab 6 mesi dopo il termine della terapia ormonale adiuvante.

Integrazione di calcio e vitamina D

È importante garantire adeguati livelli di vitamina D e di calcio per via alimentare o per integrazione, in modo da supportare l'azione dei farmaci antiriassorbitivi 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.

Gestione del rischio di osteonecrosi mascellare e mandibolare

Il trattamento con bifosfonati/denosumab può associarsi ad un rischio di osteonecrosi della mascella/mandibola, definita dalla presenza dei seguenti criteri:

- area di osso esposto nel cavo orale a livello mascellare/mandibolare, che non guarisce dopo 8 settimane dall'identificazione da parte di personale sanitario;
- terapia in corso o pregressa con bifosfonati o denosumab;
- non pregressa terapia radiante nella regione testa-collo⁴²⁴.

Tale condizione è riconducibile a un'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. L'inibizione protratta dell'attività osteoclastica e dell'angiogenesi, i deficit immunitari innati o acquisiti e gli interventi odontoiatrici invasivi espongono all'infezione^{425,426}.

Il quadro clinico viene classificato in 3 stadi (presenza di osso esposto associato ad assenza di dolore e segni di infezione: stadio 1; oppure associato a dolore e segni di infezione: stadio 2; oppure associato a 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^{427,428}.

Mentre l'osteonecrosi mascellare/mandibolare in corso di osteoporosi è poco frequente (incidenza 0,01%-0,15% pazienti per anno di esposizione e solo leggermente superiore a quella rilevata nella popolazione generale), è più frequente nei pazienti oncologici (circa 1% se trattati con acido zoledronico 4 mg/ev/mese; 0,7-1,9% se trattati con denosumab 120 mg/sc/mese; 0% se trattati con denosumab 60 mg/sc/ogni 6 mesi). Un 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. Per una corretta gestione di questi pazienti consultare le raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari SIPMO-SICMF⁴²⁷.

7 Gestione del follow-up

La gestione del follow-up del carcinoma mammario è di norma affidata al medico oncologo per mezzo di controlli clinico-strumentali programmati (algoritmo 11). Alcune osservazioni, già incorporate nelle linee guida ASCO 2013, riportano come nei casi di carcinoma mammario a basso rischio (pT<2 pN<2), e dopo un anno dalla diagnosi, il follow-up possa essere gestito direttamente dal medico di medicina generale, in accordo con lo specialista oncologo, senza che questo approccio comporti un peggioramento degli outcome clinici. Qualora fosse adottato questo approccio sarebbe comunque necessario riferire allo specialista oncologo tutti i casi di sospetto clinico emergente e/o di proposta di modifica terapeutica del trattamento endocrino adiuvante (i.e. switch anti-estrogenico, endocrino-terapia extended) che vi occorressero⁴²⁹.

Le componenti clinico-strumentali del follow-up sono riportate nell'algoritmo di riferimento e qui affrontate per quesiti clinici di rilevanza. Per la gestione del follow-up del carcinoma mammario in condizioni di emergenza pandemica per SARS-CoV-2 si rimanda al documento del 25 aprile 2020 già pubblicato sul sito di AIOM.

ESAME OBIETTIVO

Quesito 26. Nel programma di follow-up del carcinoma mammario operato l'esame obiettivo è raccomandabile ogni 3-6 mesi durante i primi 3 anni, quindi ogni 6-12 mesi per i 2 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 (vedi quesito 20), nonché il ruolo della mammografia a cadenza annuale (vedi quesito 21) e l'impatto della sorveglianza intensiva (vedi quesito 22), è stata eseguita una ricerca nel database di PubMed ed Embase che ha permesso di identificare, rispettivamente, 266 e 557 record. Di questi record sono stati selezionati 23 elementi di particolare interesse che riportavano gli outcome di sopravvivenza, di qualità di vita e di soddisfazione/preferenza delle pazienti. In particolare, 7 studi sono stati ritenuti utili per il quesito clinico relativo al ruolo dell'esame obiettivo⁴²⁹⁻⁴³⁷.

Dalle evidenze disponibili emerge come le visite cliniche, combinate con un'adeguata raccolta anamnestica, siano uno strumento decisivo per rilevare un'eventuale recidiva di tumore al seno in quanto

capaci di intercettare le recidive locoregionali e/o le seconde neoplasie mammarie in una proporzione compresa tra il 15% ed il 46%⁴²⁹⁻⁴³³. Gli studi non riportano alcun impatto dell'esame obiettivo sulla sopravvivenza, tuttavia evidenziano come la diagnosi di una recidiva locoregionale possa incidere sulla sopravvivenza libera da recidiva a distanza delle pazienti (circa il 20% delle pazienti con ripresa locale e circa il 40% delle pazienti con ripresa regionale svilupperanno negli anni successivi metastasi a distanza). Quindi, la diagnosi tempestiva di recidiva locoregionale potrebbe contribuire a migliorare la sopravvivenza almeno di una quota di pazienti.

È raccomandato che le pazienti vengano visitate ogni 3-6 mesi durante i primi 3 anni dopo la fine della terapia, ogni 6-12 mesi per i successivi 2 anni, e quindi ogni anno secondo le raccomandazioni delle società scientifiche internazionali⁴³³. Tuttavia, questi intervalli sono arbitrari e nessuno studio ha realmente confrontato differenti strategie di sorveglianza come per esempio il beneficio di visite cliniche meno frequenti in pazienti con malattia a basso rischio o visite più frequenti in pazienti con malattia ad alto rischio^{434,435}. Pertanto, si riconosce come tale suggerimento si basi su una prassi consolidata ma difetti di adeguati riferimenti scientifici.

Limiti: Gli studi inclusi presentano eterogeneità in termini di caratteristiche della popolazione inclusa e disegno di studio. Inoltre, sono state riscontrate limitazioni prevalentemente in termini di tempi di follow-up limitati e sample size inadeguati. Infine, mancano evidenze scientifiche circa l'impatto dell'esame obiettivo in termini di sopravvivenza per l'intera popolazione di pazienti operate. Pertanto, la qualità dell'evidenza a favore dell'esame obiettivo nel follow-up risulta molto bassa.

Bilancio beneficio/danno: Considerati i limiti degli studi inclusi e la qualità molto bassa dell'evidenza, il panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno incerto a favore dell'esecuzione dell'esame obiettivo nell'ambito del programma di follow-up del carcinoma mammario.

L'aggiornamento delle evidenze scientifiche al giugno 2023 non ha intercettato alcun nuovo elemento di rilevanza e pertanto la raccomandazione rimane invariata.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel programma di follow-up del carcinoma mammario operato l'esame obiettivo può essere eseguito ogni 3-6 mesi durante i primi 3 anni, quindi ogni 6-12 mesi per i 2 anni successivi e quindi annualmente ⁴²⁹⁻⁴³⁶	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Aggiornamento: Giugno 2023

MAMMOGRAFIA DI SORVEGLIANZA

Quesito 27. Nel programma di follow-up del carcinoma mammario operato una Rx-mammografia a cadenza annuale è raccomandabile per la valutazione della ghiandola residua e/o controlaterale?

Come già menzionato, per identificare gli studi che hanno analizzato l'impatto della mammografia durante il programma di follow-up della paziente operata (vedi quesito 21) è stata eseguita una ricerca bibliografica (PubMed ed Embase) in un arco temporale compreso tra il 1974 e il maggio 2019, identificando 23 elementi di interesse (da una serie iniziale di 266 e 557 record), di cui 18 ritenuti utili per il quesito clinico^{436,438-454}.

Dalle evidenze di letteratura, seppur limitate, emerge come la sorveglianza mammografica si associ a una riduzione di mortalità tra le donne con pregressa neoplasia mammaria, indipendentemente dall'età⁴³⁷⁻⁴⁴¹. Considerato il tasso di recidive locali pari a circa il 4%⁴⁴², uno degli scopi della sorveglianza mammografica post-trattamento è quello di intercettare tempestivamente le eventuali ricorrenze locali, dopo chirurgia conservativa. Inoltre, la sorveglianza mammografica può contribuire alla tempestiva diagnosi di secondi tumori mammari. Tuttavia, va osservato come manchi una solida evidenza circa i tempi ottimali della sorveglianza mammografica nelle donne operate^{439,443}, anche se di norma è suggerita la valutazione annuale. Nonostante tale prassi risulti da tempo consolidata, va rilevato che tanto per la recidiva locale, quanto per il tumore controlaterale, mancano evidenze scientifiche circa il reale impatto della mammografia annuale di sorveglianza in termini di sopravvivenza per l'intera popolazione di pazienti operate⁴⁴⁴⁻⁴⁵⁰.

Limiti: La qualità delle evidenze in merito alla raccomandazione a favore della mammografia di sorveglianza annuale risulta bassa. Gli studi inclusi nella valutazione sono per la maggior parte dei casi di natura osservazionale e retrospettiva e condotti in serie selezionate di pazienti.

Bilancio beneficio/danno: Nonostante l'assenza di dati derivanti da studi randomizzati e considerati i limiti sopracitati, il bilancio beneficio/danno appare comunque a favore della sorveglianza mammografica annuale in pazienti con pregressa neoplasia mammaria operata, in quanto essa conferisce un vantaggio in termini di riduzione della mortalità, indipendentemente dall'età. Tuttavia, non sono disponibili solide evidenze che definiscano l'impatto in termini di sopravvivenza della detezione di recidive locali e/o neoplasie mammarie controlaterali da parte della sorveglianza mammografica annuale.

L'aggiornamento delle evidenze scientifiche al giugno 2023 non ha intercettato alcun elemento di rilevanza e pertanto la raccomandazione rimane invariata.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel programma di follow-up del carcinoma mammario operato la mammografia, per la ghiandola residua e/o controlaterale, dovrebbe essere eseguita con regolarità e a cadenza annuale ⁴³⁷⁻⁴⁴¹	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Aggiornamento: Giugno 2023

Altri metodi di imaging mammario

RM mammaria. La risonanza magnetica mammaria (RM) non è raccomandata quale esame di routine nel follow-up del tumore mammario in quanto non si è dimostrata essere superiore alla mammografia nell'individuazione di recidive⁴⁵¹. Occasionalmente, la RM mammaria può essere considerata nel sospetto clinico di recidiva, quando l'indagine mammografica fosse inconcludente⁴⁵². Diversamente, la RM mammaria è indicata nel follow-up di donne ad alto rischio di malattia in presenza di mutazione BRCA nota o di una storia familiare fortemente suggestiva per sindrome oncologica eredo-familiare.

Ecografia mammaria. Il ruolo dell'ecografia mammaria come parte integrante dell'imaging mammario di sorveglianza post-chirurgica è incerto, per inconclusive evidenze scientifiche⁴⁵³.

Sospensione dell'imaging mammario. Non esiste una soglia d'età delle pazienti per cui è possibile suggerire la sospensione dell'imaging mammario di sorveglianza. Infatti, la mammografia è raccomandata per tutte le pazienti sopravvissute con una ragionevole aspettativa di vita⁴⁵³ e 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^{449,450}.

Sorveglianza strumentale (mammografia, ecografia, RM mammaria) dopo mastectomia con o senza ricostruzione. È stata condotta una metanalisi che ha incluso 16 studi⁴³⁶: i bassi tassi di detezione di neoplasia occulta osservati con le 3 modalità di imaging strumentale non supportano un ruolo dell'imaging strumentale dopo mastectomia con o senza ricostruzione.

FOLLOW-UP INTENSIVO

Quesito 28. In assenza di sospetto clinico, è raccomandabile un follow-up “intensivo” con l'utilizzo di indagini strumentali quali radiografia del torace, ecografia addominale, TC encefalo-torace-addome, TC-PET con FdG, scintigrafia ossea, come anche la determinazione dei marcatori tumorali (CEA, CA 15.3)?

Come già menzionato, per analizzare l'impatto del cosiddetto follow-up “intensivo” (radiologico e di laboratorio) nella paziente operata è stata eseguita una ricerca bibliografica (PubMed ed Embase) nell'arco temporale compreso tra il 1974 e il maggio 2020 che ha identificato 23 elementi di interesse, a partire da una serie di 266 e 557 record. Di questi sono stati considerati gli studi di pertinenza capaci di riportare gli esiti dell'impatto clinico dei diversi approcci di follow-up (intensivo vs clinico) e il ruolo di eventuali singole indagini aggiuntive.

Follow-up intensivo. Il follow-up intensivo (radiologico e/o di laboratorio) non è un approccio raccomandato nei programmi di sorveglianza post-trattamento. Questa raccomandazione in negativo è principalmente il risultato di 2 studi clinici controllati e prospettici^{454,455} confermati da successive metanalisi⁴³⁶, che hanno dimostrato l'assenza di un reale vantaggio in termini di sopravvivenza a favore

del follow-up intensivo rispetto a un approccio standard più conservativo. Non solo, da questi studi emerge anche come gli esami di imaging radiologico di sorveglianza intensiva presentino alti tassi di falsi positivi, accanto ad un aumento dei costi⁴⁵⁶⁻⁴⁶⁰. Questo vale anche per i marcatori tumorali sierici⁴⁶¹⁻⁴⁶⁴, di cui va segnalata la scarsa sensibilità/specificità e pertanto l'inconsistenza quale strumento di sorveglianza clinica⁴⁶⁴⁻⁴⁶⁷. La misurazione dei marcatori tumorali sierici dovrebbe essere eventualmente limitata al solo monitoraggio della risposta al trattamento oncologico nei casi di tumore metastatico e nei casi di malattia non altrimenti misurabile⁴⁶⁸.

Imaging toracico. Né la radiografia del torace né la tomografia computerizzata del torace (TC) sono raccomandate per la valutazione polmonare nella paziente asintomatica⁴⁶⁹⁻⁴⁷².

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 ossea^{454,473-476} 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-trattamento⁴⁷⁷⁻⁴⁷⁹.

Scansione PET. Non vi è alcun ruolo definito per la tomografia a emissione di positroni (PET) nel follow-up post-trattamento. In studi retrospettivi di coorte e in una metanalisi di 16 studi, anche se la PET si rivelava costantemente più sensibile rispetto ai tradizionali strumenti di imaging per la diagnosi tempestiva della recidiva di malattia⁴⁸⁰⁻⁴⁸⁴, l'impatto sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita rimaneva tuttavia elusivo.

Limiti: La presenza di studi convergenti sull'assenza di vantaggio del follow-up intensivo derivano una qualità dell'evidenza alta.

Bilancio beneficio/danno: In conclusione, gli studi inclusi nella valutazione riportano consistentemente che in assenza di sospetto clinico di ripresa di malattia il follow-up intensivo radiologico e/o

laboratoristico, rispetto all'approccio standard, non determina un vantaggio in termini di sopravvivenza globale o qualità di vita, a fronte di significativi tassi di falsi positivi, basse sensibilità e specificità (marcatori tumorali sierici), aumento del rischio di successive procedure di radiologia interventistica e/o chirurgiche non necessarie, ed aumento dei costi.

L'aggiornamento delle evidenze scientifiche al luglio 2021 ha permesso di identificare ulteriori 2 studi di interesse (*Bruckmann et al. e Pak et al.*)^{483,484}, che hanno permesso di confermare la raccomandazione già espressa.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	In assenza di sospetti clinici individuali o di programmi personalizzati, il cosiddetto follow-up "intensivo" non dovrebbe essere raccomandato. In particolare, l'uso di indagini strumentali quali la radiografia del torace, l'ecografia addominale, la TC encefalo-torace-addome, la TC-PET con FdG, la scintigrafia ossea, come anche la determinazione dei marcatori tumorali (CEA, CA 15.3), non dovrebbe fare parte delle indagini routinarie di follow-up in assenza di sospetto clinico di ripresa di malattia ^{454-460,464,465,467,483-485}	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Aggiornamento: Luglio 2021

GESTIONE DEI SINTOMI E DEGLI EFFETTI COLLATERALI DEI TRATTAMENTI

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

Salute dell'osso

Quesito 29. Nei casi di trattamento adiuvante con antiaromatasi, è raccomandabile la valutazione della salute dell'osso, con mineralometria ossea e test endocrinologici?

Per identificare gli studi che hanno analizzato l'impatto del controllo della salute dell'osso (radiologico e di laboratorio) della paziente operata è stata eseguita una ricerca bibliografica in PubMed ed Embase che ha identificato 57 lavori pubblicati. Sono stati considerati eleggibili gli studi che consideravano l'impatto

clinico della misura della densità minerale ossea nelle pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi rispetto agli eventi scheletrici e alla qualità di vita delle pazienti. Complessivamente, 24 studi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico.

Dalle evidenze di letteratura raccolte, emerge come le donne con una storia di carcinoma mammario presentino un aumentato rischio di osteoporosi a seguito dei trattamenti oncologici cui le pazienti sono sottoposte⁴⁸⁶⁻⁴⁸⁸. Da più evidenze emerge l'utilità di una valutazione di screening basale della salute dell'osso (i.e. DEXA mineralometria ossea)⁴⁸⁹⁻⁴⁹², specialmente in casi particolari, già oggetto di raccomandazioni e linee guida internazionali^{423,493-496} e che includono:

- 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 post-menopausa che assumono inibitore dell'aromatasi;
- donne in pre-menopausa che sviluppano una menopausa prematura di tipo iatrogeno e ricevono terapia con inibitori dell'aromatasi.

L'aggiornamento delle evidenze scientifiche al maggio 2023 ha identificato 2 ulteriori studi^{497,498} che sottolineano l'utilità dell'indagine DEXA basale per la miglior valutazione del rischio fratturativo nelle pazienti che sono proposte per terapia con antiaromatasi. L'evidenza conferma la raccomandazione già espressa e che pertanto rimane invariata.

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

Bilancio beneficio/danno: Alla luce dell'aumentato rischio di osteoporosi a seguito di terapia con inibitori dell'aromatasi, il bilancio beneficio/danno appare in favore di una valutazione di screening di base della salute dell'osso con mineralometria ossea e test endocrinologici.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
ALTA	Nei casi di trattamento adiuvante con <i>antiaromatasi</i> , dovrebbe essere valutata la salute dell'osso, con mineralometria ossea e test endocrinologici e considerata la terapia con anti-risorbitivi ossei (denosumab/bifosfonati) per ridurre il rischio di eventi fratturativi durante il trattamento anti-estrogenico ^{489-492,494-499}	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Aggiornamento: Maggio 2023

In Italia, la Nota 79 (determina n. 589 della GU n. 115 del 20/05/2015) autorizza l'utilizzo di tre aminobifosfonati (acido zoledronico, alendronato e risedronato) e di denosumab per la prevenzione primaria delle fratture ossee nelle donne post-menopausa ad alto rischio (indipendentemente dall'età della paziente e dai valori del T-score basali). Questi farmaci sono prescrivibili a carico del SSN con questa indicazione. Vedi capitolo 6.

Cardiotossicità

Quesito 30. 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 3-4 mesi durante la terapia e quindi a 18 e 24 mesi dall'inizio della cura?

Per identificare gli studi che hanno analizzato l'impatto del monitoraggio della funzionalità cardiaca durante e dopo il trattamento precauzionale con trastuzumab è stata eseguita una ricerca bibliografica in un arco temporale compreso tra il 1974 e il maggio 2020, che ha permesso di identificare nei database PubMed ed Embase rispettivamente 125 e 218 elementi. Di questi, 15 sono stati selezionati per pertinenza.

La cardiotossicità associata al trastuzumab è stata riconosciuta per la prima volta come un effetto avverso imprevisto alla fine degli anni '90 ed è stata quindi confermata nello studio registrativo di fase III che ha osservato come il 27% dei pazienti in fase metastatica e in terapia concomitante con antraciclina-trastuzumab sviluppasse una disfunzione ventricolare sinistra sintomatica o asintomatica (LV) correlata all'esposizione a trastuzumab⁵⁰⁰.

Le evidenze acquisite nel setting metastatico hanno quindi guidato il disegno dei successivi studi clinici adiuvanti^{358,361,364} determinando: (A) l'esclusione di pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare;

(B) la somministrazione di trastuzumab in sequenza alle antracicline e non in schema combinato; (C) il monitoraggio della funzionalità cardiaca per mezzo della misura del LVEF al tempo basale e ad intervalli di 3 mesi, arbitrariamente stabiliti, durante il trattamento con trastuzumab; (D) l'implementazione di criteri rigorosi per l'avvio e/o la sospensione di trastuzumab sulla base del monitoraggio trimestrale della funzionalità cardiaca (LVEF). 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%^{358,361,364,501}. Sulla base di queste evidenze, le agenzie regolatorie FDA e EMA hanno approvato l'uso di trastuzumab, raccomandando la valutazione di LVEF al basale e ogni 3 mesi durante la terapia adiuvante⁵⁰². Queste raccomandazioni sono state ampiamente accettate come standard di cure e di sorveglianza della cardiotoxicità iatrogena e da alcuni anni incorporate nelle linee guida internazionali^{503,504}, per esempio le linee guida della Società europea di oncologia medica (ESMO) suggeriscono una valutazione cardiologica a 3, 6 e 9 mesi durante il trattamento e quindi a 12 e 18 mesi, salvo diversa indicazione clinica⁵⁰⁵.

Tuttavia, negli ultimi 10 anni, la ricerca nel campo cardio-oncologico 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 che includevano l'uso di antracicline^{505,506}.

L'aggiornamento delle evidenze scientifiche al maggio 2023 (PubMed ed Embase) ha permesso di identificare 109 nuovi record, di cui 1 rilevante ai fini del quesito, relativo ad uno studio randomizzato che ha confrontato (disegno di non-inferiorità) il monitoraggio cardiaco ogni 3 mesi versus 4 mesi⁵⁰⁷.

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

Bilancio beneficio/danno: Sebbene rimanga incerto il ruolo del declino asintomatico della LVEF nel predire il rischio di insufficienza cardiaca precoce o tardiva, alla luce dei tassi di incidenza di declino significativo della LVEF e di insufficienza cardiaca classe NYHA III o IV a seguito dell'esposizione a

trastuzumab, il bilancio beneficio/danno appare in favore di una valutazione della funzionalità cardiaca basale e un successivo monitoraggio seriale della LVEF.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Nei casi di trattamento (neo)adiuvante a base di <i>trastuzumab</i> , la sorveglianza della funzionalità cardiaca dovrebbe essere eseguita prima dell'inizio del trattamento e quindi ogni 3-4 mesi durante la terapia e a 18 e 24 mesi dall'inizio della cura ^{358,359,361,364,365,366,504,507-511}	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Aggiornamento: Maggio 2023

Cardiotossicità da T-DM1 e pertuzumab

Oltre a trastuzumab, anche T-DM1 e pertuzumab sono oggi valide opzioni di trattamento precauzionale anti-HER2. In base alle evidenze disponibili dagli studi KATHERINE³⁹⁶ e APHINITY³⁶⁸, in assenza di segnali di incrementata cardiotossicità, la stessa raccomandazione circa il monitoraggio cardiaco già espressa per il trattamento con trastuzumab può essere considerata nei casi di utilizzo di T-DM1 e pertuzumab (+ trastuzumab) in fase adiuvante.

Tossicità cardiaca da antracicline

Gli schemi chemioterapici contenenti antracicline si associano ad aumentato rischio di tossicità cardiaca dose-dipendente. La tossicità acuta durante o al termine dell'infusione è generalmente reversibile e si verifica in <1% dei casi. Diversamente, quella cronica può manifestarsi entro 12 mesi dal termine della chemioterapia, come avviene nell'1,6-2,1% dei casi o più tardivamente anche oltre 12 mesi dal termine del trattamento, come osservato nell'1,6-5,1% dei casi⁵¹².

Nel 2017, l'ASCO ha pubblicato le linee guida sulla prevenzione e il monitoraggio della cardiotossicità nei pazienti che abbiano ricevuto trattamenti cardiotossici in età adulta⁵⁰⁴, definendo ad alto rischio di cardiotossicità i pazienti trattati con:

- antracicline a dosi moderate (i.e. doxorubicina a dose cumulativa <250 mg/mq, epirubicina <600 mg/mq), in combinazione a radioterapia a dosi <30 Gy (se l'aia cardiaca è compresa nei campi di trattamento);

- trastuzumab, in trattamento sequenziale dopo antracicline a dosi moderate;
- antracicline o trastuzumab, in presenza di ≥ 2 fattori di rischio cardiovascolari tra cui: ipertensione, diabete, dislipidemia, obesità, età ≥ 60 anni, funzione cardiaca compromessa, storia di infarto del miocardio, valvulopatia.

Secondo ASCO i soggetti asintomatici dovrebbero effettuare un ecocardiogramma nei 6-12 mesi successivi al completamento delle terapie, mentre non è formulata alcuna raccomandazione di sorveglianza per i soggetti asintomatici con ecocardiogramma negativo al primo controllo di follow-up. Diversamente le linee guida ESMO⁵⁰⁵ 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.

Tossicità ginecologica

Quesito 31. Per le pazienti con carcinoma mammario che ricevono trattamento con tamoxifene adiuvante, la valutazione ginecologica associata a ecografia transvaginale (TV) è raccomandabile a cadenza annuale?

Per identificare gli studi che hanno analizzato l'impatto dell'ecografia TV durante il programma di follow-up delle pazienti che assumono tamoxifene è stata eseguita una ricerca bibliografica, in un arco temporale compreso tra il 1974 e il maggio 2019, in PubMed ed Embase che ha identificato rispettivamente 599 e 178 record. Di queste ampie serie, sono state considerate eleggibili solo 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 endometriale⁵¹³, le donne che assumono tamoxifene devono essere informate dei rischi di proliferazione, iperplasia endometriale e carcinoma endometriale, eventualmente associati al trattamento^{514,515}. In particolare, le donne in post-menopausa che assumono tamoxifene dovrebbero essere attentamente monitorate per i sintomi di

iperplasia endometriale o di occorrenza di cancro^{516,517}. Diversamente, le donne in pre-menopausa trattate con tamoxifene non presentano un significativo aumento di rischio di carcinoma endometriale rispetto alla popolazione generale e non richiedono speciali test di screening oltre a regolari visite ginecologiche⁵¹⁸, 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). Pertanto, il monitoraggio seriale con ecografia transvaginale non deve essere raccomandato⁵¹⁹. Diversamente, è utile la valutazione ecografica transvaginale pre-trattamento⁵¹⁹⁻⁵²³, al fine di riconoscere eventuali rischi individuali⁵²⁴.

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

Bilancio beneficio/danno: Il bilancio beneficio/danno appare in favore della valutazione ginecologica iniziale (comprensiva di ecografia transvaginale) e successivamente a cadenza annuale in caso di trattamento con tamoxifene. Il monitoraggio uterino con ecografia transvaginale in corso di trattamento va ponderato sulla base del rischio individuale di neoplasia endometriale, in virtù dell'elevato rischio di falsi positivi.

L'aggiornamento delle evidenze scientifiche al luglio 2021 ha identificato ulteriori 26 lavori pubblicati sul tema, senza che vi sia tra questi alcun elemento di rilievo capace di modificare la raccomandazione espressa, che pertanto rimane invariata.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	In caso di trattamento con tamoxifene, la valutazione ginecologica iniziale e quindi a cadenza annuale dovrebbe essere raccomandata, associando l'ecografia transvaginale solo in casi selezionati ^{516-520,522,523,525,526}	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Aggiornamento: Luglio 2021

Altra tossicità ginecologica

Accanto al rischio di occorrenza di carcinoma endometriale indotto da tamoxifene, va riconosciuto che anche altri eventi avversi possono comparire durante il trattamento antiestrogenico precauzionale, spesso quando associato alla terapia di soppressione della funzionalità ovarica.

Sindrome genito-urinaria della menopausa. La sindrome GU della menopausa, caratterizzata da secchezza e atrofia vaginale, incontinenza, ricorrenti infezioni genito-urinarie e dispareunia, può derivare tanto dalla menopausa indotta dalla chemioterapia quanto dalle terapie endocrine adiuvanti. Inoltre a questi sintomi si associano i disturbi vasomotori da climaterio. In caso di vampate di calore, le pazienti possono beneficiare di una terapia farmacologica non-ormonale come gabapentin, venlafaxina o inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina/inibitori del reuptake della serotonina e norepinefrina (SSRI/SNRI). Per questi ultimi è necessaria cautela nei casi di trattamento con tamoxifene, dato che gli SSRI possono interferire con il metabolismo del tamoxifene per via del CYP2D6. L'agopuntura costituisce un'alternativa non farmacologica per il controllo delle vampate di calore, con risultati incoraggianti, misurati nel contesto di studi clinici controllati^{519,523,524,527}.

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. 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 ragionevole^{528,529}.

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^{530,531}. Inoltre, i precedenti trattamenti citotossici

per il tumore al seno non sembrano aumentare il rischio di malformazioni congenite nel feto⁵³². 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 32. L'adozione di uno stile di vita che comprenda interventi dietetici (per il controllo del sovrappeso/obesità) e l'esercizio fisico regolare è raccomandabile per tutte le pazienti operate di tumore al seno, per ridurre il rischio di recidiva tumorale?

Per identificare gli studi che hanno analizzato l'impatto clinico degli interventi dietetici e dell'attività fisica nelle pazienti con diagnosi di carcinoma mammario è stata eseguita una ricerca bibliografica nell'arco temporale compreso tra il 1974 e il maggio 2020, nei database PubMed ed Embase, che ha identificato rispettivamente 155 e 91 studi pubblicati. Di queste serie, sono stati considerati di interesse gli studi che riportavano gli esiti degli interventi dietetici e/o dell'attività fisica in termini di sopravvivenza e di qualità di vita. Complessivamente, sono stati selezionati 37 elementi.

Dieta. Alcune evidenze suggeriscono che ridurre l'assunzione di grassi nella dieta dopo una diagnosi di tumore alla mammella potrebbe migliorare gli outcome clinici, ma i dati complessivi disponibili non sono del tutto coerenti e la modifica dietetica non è ancora considerata un atteggiamento precauzionale consolidato e infatti qualsiasi relazione tra outcome clinici di sopravvivenza e schema dietetico non ha ottenuto evidenze coerenti, soprattutto dopo aggiustamenti per peso corporeo e altri fattori correlati⁵³³⁻⁵³⁷.

Peso. L'obesità al momento della diagnosi di carcinoma mammario sembra essere un fattore di rischio per outcome peggiori. Tuttavia, l'impatto dell'aumento di peso a seguito della diagnosi oncologica e l'influenza degli interventi mirati alla perdita di peso sugli esiti non hanno ancora conseguito risultati conclusivi. Una probabile ragione dell'inconcludenza dei risultati è verosimilmente legata al fatto che il peso corporeo, generalmente espresso come indice di massa corporea (IMC), è una stima grossolana delle differenti componenti corporee (tessuto adiposo, massa muscolare, osso) e non tiene conto delle modifiche che possono avvenire nel corso della malattia e del suo trattamento⁵³⁸⁻⁵⁴².

Per tale motivo come metodo di screening, soprattutto per IMC inferiori ai 35 kg/mq, attualmente si raccomanda di associare al calcolo dell'IMC la misura della circonferenza addominale (valori normali per caucasici: donne <80 cm; uomini <94 cm), indice più sensibile per sospettare la presenza di accumulo di grasso viscerale. Tale misura aiuta a programmare le misure di prevenzione più appropriate per ridurre il rischio di complicanze a lungo termine dell'obesità⁵⁴³.

- Peso alla diagnosi. L'obesità al momento della diagnosi di carcinoma mammario è stata associata a risultati peggiorati, sia negli studi clinici che negli studi osservazionali⁵⁴⁴⁻⁵⁴⁷. Inoltre, va riconosciuto che 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^{548,549}.
- Peso dopo la 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 quest'associazione^{550,551}.
- Effetti della perdita di peso sugli esiti del cancro. Nonostante l'abbondanza di dati che collegano l'obesità e la prognosi sfavorevole per carcinoma mammario, relativamente pochi studi indagano l'efficacia e i potenziali benefici degli interventi mirati alla perdita di peso nelle pazienti sopravvissute al carcinoma mammario. Alcuni studi hanno dimostrato che i programmi di perdita di peso possono essere implementati con successo nelle pazienti sopravvissute e che la perdita di peso può essere ottenuta attraverso una serie di approcci diversificati⁵⁵²⁻⁵⁵⁷. Tuttavia, non è chiaro se la perdita di peso intenzionale, dopo la diagnosi di carcinoma mammario, si accompagni a miglioramenti nel rischio di recidiva di mortalità correlata al tumore^{557,558}.

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 attive⁵⁵⁹⁻⁵⁶¹. 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 pazienti⁵⁶²⁻⁵⁶⁴.

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi sono state riscontrate limitazioni prevalentemente in termini di rischio di bias, imprecisione ed inconsistenza. Ne deriva una qualità dell'evidenza nel complesso bassa.

Bilancio beneficio/danno: Considerati i limiti degli studi valutati e la qualità delle evidenze nel complesso bassa, il bilancio beneficio/danno appare incerto a favore dell'adozione di uno stile di vita protettivo (interventi dietetici, esercizio fisico regolare), in virtù dell'impatto - seppur incerto - in termini di qualità di vita e sopravvivenza libera da recidiva.

L'aggiornamento delle evidenze scientifiche al luglio 2021 ha identificato ulteriori 73 elementi, senza che vi sia, tra questi, alcun nuovo elemento di rilievo capace di modificare la raccomandazione già espressa, che pertanto rimane invariata.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 suggerita a tutte le pazienti operate di tumore al seno, per il miglioramento della qualità di vita e la riduzione del rischio di recidiva tumorale ^{533,535-547,550,557,558,562-564}	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Aggiornamento: Luglio 2021

8 Trattamento della recidiva locoregionale

Negli ultimi anni si è osservata una riduzione consistente delle recidive locoregionali ed attualmente si stima che si verifichino in circa il 3% o meno delle donne sottoposte a chirurgia conservativa e radioterapia^{163,565,566}. Sono state inoltre recentemente identificate differenze significative tra i vari sottotipi molecolari: l'incidenza è minore in donne con tumori luminali e maggiore in donne con tumori triplo negativi⁵⁶⁶, un dato che riflette sia l'intrinseco comportamento clinico sia la risposta a specifici trattamenti adiuvanti.

Mentre la maggior parte delle ricadute post-mastectomia sono effettivamente recidive, si stima che circa il 20% delle ricadute locali post-chirurgia includa in realtà secondi tumori primitivi della mammella, in particolar modo se insorgono a distanza dal sito del primo tumore e dall'area del boost radioterapico e dopo un lungo intervallo dalla prima chirurgia.

Trattamento locoregionale

Normalmente, un trattamento locoregionale con intento curativo è fattibile ma numerosi studi evidenziano che la recidiva locoregionale è di per sé un fattore prognostico negativo^{567,568}. I fattori che influenzano la prognosi post-recidiva sono: un breve intervallo libero tra la prima chirurgia e la recidiva (entro 2 anni), l'interessamento cutaneo, l'interessamento linfonodale locoregionale, la recidiva dopo mastectomia e il sottotipo biologico⁵⁶⁹.

Ciò considerato, e a differenza di quanto avviene nella malattia di nuova diagnosi, nella pratica clinica viene generalmente eseguita una stadiazione completa per la ricerca di metastasi a distanza nella maggior parte delle donne asintomatiche, con recidiva locoregionale.

Esclusa la presenza di metastasi a distanza, nella pratica clinica per le pazienti non metastatiche viene preso in considerazione un trattamento locoregionale con intento curativo che deve essere diversificato a seconda del precedente trattamento ricevuto dalla paziente.

Le pazienti con recidiva locale, inizialmente sottoposte a mastectomia, vengono di norma sottoposte a escissione chirurgica della lesione, qualora fattibile, con l'obiettivo di ottenere margini di resezione indenni, e successivamente a radioterapia sulla parete, se la paziente non era stata

precedentemente trattata con radioterapia. Il trattamento con radioterapia adiuvante o esclusivo delle stazioni linfonodali non ha dato risultati univoci e deve essere individualizzato⁵⁷⁰.

Le pazienti con recidiva locale dopo un'iniziale chirurgia conservativa vengono comunemente sottoposte a mastectomia con stadiazione ascellare nel caso in cui non sia stata effettuata in precedenza una dissezione del cavo ascellare di I/II livello (ad es. pazienti sottoposte a biopsia del linfonodo sentinella). Esistono dati limitati a supporto della ripetizione del linfonodo sentinella in pazienti con recidiva locale trattate inizialmente con chirurgia conservativa e asportazione del linfonodo sentinella⁵⁷¹.

In situazioni selezionate, viene talvolta considerata una seconda chirurgia conservativa, in particolare se la paziente non aveva ricevuto radioterapia sul volume mammario, il diametro della recidiva è <2 cm e il tempo di intervallo dalla chirurgia primaria è >4 anni^{571,572}. Lo studio multicentrico promosso da GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group su un gruppo selezionato di 217 pazienti ha evidenziato ad un follow-up mediano di 3,9 anni un'incidenza di recidiva locale del 5% e una sopravvivenza dell'88%. Nell'analisi multivariata, il grado istologico è stato identificato come fattore prognostico per una seconda recidiva⁵⁷³. Dopo un'exeresi su lembo di mastectomia o seconda chirurgia conservativa, **in pazienti in precedenza già sottoposte a radioterapia**, viene talvolta presa in considerazione **una re-irradiazione della parete o un'irradiazione parziale della mammella**. In questo contesto, risultati di studi osservazionali suggeriscono un controllo tumorale soddisfacente con re-QUART rispetto alla mastectomia, con un tasso di tossicità tardiva severa (grado 3-4) trascurabile⁵⁷⁴, a fronte di un trattamento di mastectomia radicale ed eventuale ricostruzione con le associate morbidità legate alla procedura chirurgica. Alla Consensus Conference di St. Gallen 2021, i panelist hanno riconosciuto che la mastectomia di salvataggio non è più considerata un passaggio obbligato, mostrando un'apertura cauta nei confronti dell'ulteriore chirurgia conservativa e ancora più cauta nei confronti dell'associazione con la re-irradiazione⁴⁴.

Inoltre, la re-irradiazione viene talvolta presa in considerazione in un gruppo di pazienti ben selezionate, borderline operabili o inoperabili e che sono già state sottoposte a trattamento radiante, dopo un'attenta valutazione del bilancio rischio/beneficio, volto a minimizzare i possibili effetti collaterali.

La re-irradiazione della parete toracica, nonostante sia associata a tassi di effetti collaterali tardivi di circa il 10%, appare fattibile e caratterizzata da tassi di risposta clinica completa a lungo termine soddisfacenti (50-70%)⁵⁷⁵. Le tecniche maggiormente utilizzate sono rappresentate da RT a fasci esterni e brachiterapia, tuttavia è importante sottolineare come gli schemi di dose e di frazionamento non siano ancora standardizzati.

Trattamento sistemico

Il trattamento sistemico post-recidiva rimane oggetto di controversia. Lo studio CALOR⁵⁷⁶ ha valutato l'efficacia della chemioterapia dopo terapia locale per una recidiva locoregionale isolata in pazienti con tumore mammario. Lo studio, nonostante abbia arruolato un numero inferiore di pazienti rispetto al piano originario a causa del lento accrual, ha riportato un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia a favore del trattamento chemioterapico ad intento "adiuvante" rispetto al solo trattamento locoregionale, beneficio in gran parte trainato dal sottogruppo prespecificato con malattia a recettori ormonali negativi. I risultati di questo studio, recentemente aggiornati⁵⁷⁶, seppur con notevoli limiti, sono gli unici a sostegno dell'utilizzo della chemioterapia dopo recidiva locoregionale isolata e asportata chirurgicamente e suggeriscono un beneficio della chemioterapia per lo più per le pazienti con malattia HR-negativa. Pertanto, le decisioni terapeutiche in una donna con recidiva locoregionale operata devono essere individualizzate e condivise accuratamente con la paziente. Nelle pazienti con tumore HER2-positivo nella pratica clinica viene generalmente considerato un nuovo trattamento con agenti anti-HER2, in associazione a chemioterapia⁵⁷⁷.

9 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".

9.1 Cause di morte competitive rispetto al carcinoma mammario

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 con linfonodi negativi e il 60% delle pazienti con linfonodi positivi⁵⁷⁸. Va comunque sottolineato che il carcinoma mammario è la causa di morte in un numero sostanziale di donne anziane. Delle donne di età ≥ 80 anni alla diagnosi, circa il 40% muore a causa del tumore⁵⁷⁹. È quindi fondamentale una corretta valutazione dello stato di salute della paziente in quanto, se da un lato si deve evitare un'inutile aggressione terapeutica, dall'altro è noto che il sottotrattamento rappresenta un fattore di rischio per ripresa di malattia e morte⁵⁸⁰.

9.2 Valutazione geriatrica multidimensionale

Per una trattazione più estesa sul tema della Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) consultare le Linee guida AIOM "Tumori dell'anziano".

La SIOG (International Society of Geriatric Oncology) ed EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists) raccomandano una collaborazione con il geriatra ai fini di ottimizzare gli standard di cura oncologici e invitano a considerare uno strumento di screening come una prima tappa ragionevole per identificare i pazienti candidati a una valutazione geriatrica più estesa^{581,582}.

Due studi randomizzati, GAP70+ e GAIN, hanno dimostrato che interventi basati su una VGM riducono il rischio di tossicità severa legata alla chemioterapia. In questi studi le pazienti affette da carcinoma mammario rappresentavano rispettivamente l'8% e il 23% della popolazione arruolata^{583,584}.

9.3 Trattamenti locoregionali

CHIRURGIA VERSUS ORMONOTERAPIA PRIMARIA (OP)

Quesito 33. In donne di età ≥ 70 anni fit per chirurgia e con tumore della mammella operabile HR-positivo la terapia endocrina esclusiva può rappresentare un'alternativa alla chirurgia? (Algoritmo 2)

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

Una revisione sistematica di 7 studi clinici che hanno valutato una terapia endocrina esclusiva con tamoxifene vs la chirurgia (con o senza tamoxifene) in donne di età ≥ 70 anni con tumori operabili e che erano fit per la chirurgia (Cochrane review; 1571 donne, follow-up 12 anni) ha evidenziato⁵⁸⁵:

1. Nessuna differenza in termini di sopravvivenza (1081 decessi/1571 pazienti); HR per sopravvivenza globale per chirurgia vs terapia primaria: 0,98; HR per chirurgia + terapia endocrina adiuvante vs terapia primaria: 0,86.
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; HR per chirurgia + terapia endocrina adiuvante vs terapia primaria: 0,65.

In un ampio studio di coorte, non si è evidenziata alcuna differenza in termini di sopravvivenza tumore-specifica tra OT e chirurgia in pazienti affetti da tumori luminali A in stadio precoce⁵⁸⁶. Quando viene usato un inibitore dell'aromatasi, il tempo mediano alla progressione è di circa 5 anni⁵⁸⁷. Il beneficio che ci si attende da un'ormonoterapia primaria esclusiva è quindi maggiore nelle donne con un'aspettativa di vita inferiore ai 5 anni.

Limiti: La maggior parte degli studi reclutava pazienti indipendentemente dallo stato dei recettori ormonali (HR); tuttavia 85-90% delle donne in questo gruppo di età hanno tumori HR-positivi. In 3 studi le pazienti sottoposte a chirurgia non ricevano terapia endocrina adiuvante, oggi considerata uno standard.

La popolazione oggetto di studio (donne fit per chirurgia) verosimilmente non riflette la popolazione a cui oggi verrebbe proposta una PO. Gli studi utilizzavano tamoxifene, trattamento oggi ampiamente sostituito dagli inibitori dell'aromatasi.

Bilancio beneficio/danno: Il rischio di complicazioni post-operatorie aumenta con l'età, tuttavia queste complicazioni sono generalmente moderate e non si associano a 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. Pertanto, a fronte del vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione, pur in assenza di vantaggio in sopravvivenza globale, il trattamento chirurgico rimane lo standard terapeutico, e terapie alternative dovrebbero essere riservate a quelle pazienti con comorbidità severe che le pongono a un rischio elevato di morte per cause competitive rispetto al tumore.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In donne anziane, fit per chirurgia, con tumori HR-positivi l'ormonoterapia primaria esclusiva non deve rappresentare un'alternativa alla chirurgia ⁵⁸⁵	Forte a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quando viene usato un inibitore dell'aromatasi, il tempo mediano alla progressione è di circa 5 anni⁵⁸⁷. Il beneficio che ci si attende da un'ormonoterapia primaria esclusiva è quindi maggiore nelle donne con un'aspettativa di vita <5 anni.

MANAGEMENT DEI LINFONODI ASCELLARI

La chirurgia dei linfonodi continua ad essere il metodo preferito per il management ascellare in donne anziane, come è stato recentemente riportato da uno studio su 87.342 pazienti del NCDB. La tendenza è verso una lieve diminuzione negli ultimi anni, con una più pronunciata omissione per le donne di età >85 anni.

Omissione della dissezione ascellare

È stato riportato che la mancata esplorazione del cavo ascellare vs lo svuotamento del cavo ascellare in donne anziane con cavo ascellare clinicamente negativo non ha un effetto negativo sulla sopravvivenza e

si associa a una bassa incidenza di recidive locali. Va tuttavia segnalato che l'evidenza in tal senso deriva da studi (IBCSG Trial 10-93: donne ≥ 60 anni, cT1a-T3⁵⁸⁸; Martelli et al.: ≥ 65 anni, cT1cN0⁵⁸⁹) le cui popolazioni erano arricchite per pazienti con malattia HR-positiva e che avevano ricevuto 5 anni di tamoxifene; inoltre, in nessuno degli studi era prevista la biopsia selettiva del linfonodo sentinella, che ad oggi rappresenta lo standard terapeutico anche nella paziente anziana. In questo contesto, è inoltre importante segnalare che:

- La maggior parte (70-80%) delle donne >70 anni con carcinoma della mammella non ha malattia linfonodale, e nel contempo la maggioranza ($>80\%$) presenta una biologia favorevole, HR+/HER2-, G1-G2.
- L'ecografia ascellare appare accurata per determinare lo stato cN0 (sensibilità 80%).
- La chirurgia linfonodale contribuisce alla morbidità, soprattutto in donne più fragili.

Omissione della biopsia del linfonodo sentinella. In questo setting sta emergendo come opzione chirurgica per donne particolarmente fragili o anziane. La Society of Surgical Oncology (SSO) nell'ambito della "Choosing Wisely Campaign" ha inserito come primo punto la possibilità di non usare la biopsia del linfonodo sentinella in donne con linfonodi clinicamente negativi, di età >70 anni, con recettori ormonali positivi, ERBB2-negativi, e raccomanda che la stadiazione ascellare dovrebbe essere effettuata su basi individuali, nel caso in cui i risultati possano implicare un cambio di strategia per le terapie adiuvanti, sia sistemiche che radioterapiche locoregionali⁵⁹⁰.

RADIOTERAPIA DOPO INTERVENTO CONSERVATIVO (vedi quesito 9)

Quesito 34. In pazienti di età ≥ 70 anni, che sono state sottoposte a chirurgia conservativa sulla mammella (BCS) per un carcinoma mammario invasivo a basso rischio e che ricevono endocrinoterapia adiuvante, l'omissione della radioterapia può rappresentare un'alternativa alla radioterapia su tutto il corpo mammario (WBI)? (Algoritmo 2)

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

Due studi randomizzati hanno valutato l'omissione della WBI dopo BCS in pazienti anziane con evidenza di aumento di controllo locale da parte della radioterapia senza impatto sulla sopravvivenza globale⁵⁹¹⁻⁵⁹⁴.

- Lo studio **9343 del CALGB** condotto in 636 donne con età ≥ 70 anni con tumori HR-positivi, cT1, cN0 (stadio clinico I), sottoposte a chirurgia conservativa mammaria e poi randomizzate a ricevere tamoxifene oppure WBI + tamoxifene^{591,592}. 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 locoregionali (a 10 anni 90% delle pazienti trattate solo con tamoxifene [IC95% 85-93%] vs 98% di quelle trattate anche con radioterapia [IC95% 96-99%] erano libere da recidiva). Va notato, comunque, che lo studio non ha la potenza per investigare la non-inferiorità tra i due bracci in termini di sopravvivenza assoluta o causa specifica.

- Lo studio **PRIME II** nel quale 1326 donne di età ≥ 65 anni affette da carcinoma mammario HR-positivo, fino a 3 cm di diametro, N0, con margini negativi (R0), in trattamento ormonale sono state randomizzate a ricevere o meno radioterapia complementare. Ad un follow-up mediano di 5 anni, le recidive mammarie ipsilaterali (endpoint primario) sono state 1,3% dopo RT e 4,1% nel braccio senza RT (HR 5,19; $p=0,0002$). Non sono state osservate differenze tra i bracci in termini di recidive regionali, metastasi a distanza, tumori controlaterali e sopravvivenza globale⁵⁹³. Un aggiornamento dello studio presentato al SABCs 2020⁵⁹⁴ ha mostrato che l'incidenza delle recidive locali a 10 anni è significativamente superiore nel gruppo di pazienti non trattate con radioterapia (9,8% vs 0,9%). Si conferma simile incidenza di metastasi a distanza, recidive controlaterali e sopravvivenza globale. La maggior parte delle morti non era tumore-correlata. Un limite dello studio è rappresentato dalla ridotta percentuale di pazienti con tumori G3, per cui i risultati dello studio potrebbero non essere applicabili ai pazienti con tumori di alto grado. I panelist di St. Gallen 2021 si sono espressi in favore della radioterapia nelle donne anziane con aspettativa di vita sopra i 10 anni, specie per tumori superiori a 2,5 cm, in caso di positività linfonodale e di fattori biomolecolari avversi⁴⁴.

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi non sono state riscontrate limitazioni in termini di rischio di bias, imprecisione, inconsistenza, diretta applicabilità dei risultati (indirectness) e publication bias. I 2 studi randomizzati di fase 3 disponibili sulla popolazione in oggetto sono di fatto studi negativi per gli endpoint primari (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 globale nello studio CALGB 9343, e le recidive mammarie ipsilaterali nello studio PRIME II), che hanno evidenziato un incremento significativo del tasso di recidiva locale di malattia nel gruppo di pazienti candidate ad omissione del trattamento radiante. I 2 studi sono inoltre entrambi sottopotenzianti per gli endpoint di sopravvivenza.

Rapporto beneficio/danno: Sulla scorta dei limiti emersi, ed in base al valore che diamo all'evento recidiva locale nelle pazienti, appare ragionevole considerare l'omissione della terapia radiante solo in casi altamente selezionati e dopo valutazione multifunzionale e multifattoriale. Si rende pertanto necessaria un'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 psicofisiche della singola paziente anziana e considerando che esistono tecniche radioterapiche alternative alla WBI da poter proporre alla paziente, per le quali non sono tuttavia disponibili dati di confronto con la WBI stessa.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	In pazienti di età ≥ 70 anni, che sono state sottoposte a chirurgia conservativa sulla mammella (BCS) per un carcinoma mammario invasivo a basso rischio e che ricevono endocrinoterapia adiuvante, l'omissione della radioterapia può rappresentare un'alternativa alla radioterapia su tutto il corpo mammario (WBI) ⁵⁹¹⁻⁵⁹⁴	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

NOTA: La scelta in merito all'omissione della WBI va attentamente discussa con la paziente, in relazione agli obiettivi e alle aspettative. In particolare, la paziente deve essere informata del possibile maggior rischio di recidive locali (studio PRIME II). Inoltre, **la possibilità di “de-escalare” il trattamento**

radioterapico attraverso la PBI e l'ipofrazionamento appare una possibile alternativa alla omissione della radioterapia (vedi paragrafo 5.1).

I panelist di St. Gallen 2021 si sono espressi in favore della radioterapia nelle donne anziane con aspettativa di vita sopra i 10 anni, specie per tumori superiori a 2,5 cm, in caso di positività linfonodale e di fattori biomolecolari avversi⁴⁴.

9.4 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/scelta dei trattamenti.

Se non diversamente specificato, le considerazioni espresse in questo capitolo si riferiscono a pazienti fit.

Ormonoterapia adiuvante (vedi 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^{44,342}.

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

Nello studio MA.17 il vantaggio in DFS (HR 0,46; p=0,0004) associato all'estensione della terapia con letrozolo dopo 5 anni di tamoxifene era significativo solo nelle donne di età inferiore ai 60 anni³¹¹. Tuttavia, data la mancata interazione tra età e trattamento nell'analisi del tempo libero da malattia o della sopravvivenza globale, la terapia endocrina extended con antiaromatasi dopo completamento di 5 anni

di tamoxifene può essere considerata un'opzione in pazienti anziane fit soprattutto per quelle ad alto rischio di recidiva.

Non sono disponibili analisi relative alla paziente anziana sulla strategia extended in pazienti pretrattati con inibitori dell'aromatasi.

Uno studio di popolazione danese ha evidenziato come pazienti di età ≥ 60 anni affette da carcinoma mammario HR-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 oncologica⁵⁹⁵. Attualmente l'omissione del trattamento ormonale adiuvante può essere un'opzione in donne anziane con tumore a basso rischio di recidiva, ad esempio pT1a G1, o in donne con severe comorbidità⁵⁹⁵.

Gli effetti collaterali del tamoxifene sono età-correlati; il rischio di morte per embolia polmonare e tumore uterino aumenta con l'età³⁴². Pertanto, gli inibitori dell'aromatasi sarebbero da preferire al tamoxifene nella paziente anziana^{581,582}. Tuttavia, l'impatto negativo sulla densità ossea degli inibitori dell'aromatasi è particolarmente problematico negli anziani in cui la demineralizzazione ossea e l'osteoporosi sono prevalenti. Nella metanalisi dell'EBCTCG, nelle pazienti trattate con 5 anni di inibitore dell'aromatasi il rischio assoluto aggiuntivo rispetto al gruppo trattato con tamoxifene per 5 anni di avere una frattura ossea entro 5 anni dall'inizio del trattamento era dell'1% in donne di età < 50 anni, 2% nella fascia di età 55-69, e 4% nelle donne di età ≥ 70 anni³⁴².

Chemioterapia adiuvante

Analisi retrospettive da database nazionali evidenziano un beneficio in sopravvivenza derivante dalla chemioterapia adiuvante (vs no chemioterapia), nelle pazienti anziane con tumori mammari con recettori ormonali negativi/triplo negativi⁵⁹⁶⁻⁵⁹⁸.

Più limitati sono i dati relativi al ruolo della chemioterapia nelle pazienti anziane con tumori HR-positivi, sottogruppo in cui il valore predittivo dei test di espressione multigenica non è ancora perfettamente definito^{599,600}. Lo studio ASTER 70s ha mostrato, nell'analisi intention-to-treat, che l'aggiunta della chemioterapia alla terapia endocrina non si traduce in un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza globale in pazienti di età uguale o superiore ai 70 anni con tumori HR+/HER2- con un alto

“Grade Genomic Index”⁶⁰¹. Tuttavia, l’analisi per protocollo ha identificato un vantaggio in termini di sopravvivenza a favore della somministrazione della chemioterapia in aggiunta all’endocrinoterapia vs endocrinoterapia.

Quesito 35. Nelle pazienti anziane “fit” con carcinoma mammario operato e candidate a chemioterapia adiuvante è raccomandabile un trattamento polichemioterapico rispetto ad una monochemioterapia? (Algoritmi 4 e 7)

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l’acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (3 record) (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

- Dati importanti sul ruolo della chemioterapia adiuvante nella paziente anziana derivano dallo studio del **CALGB 49907** nel quale 633 pazienti di età ≥ 65 anni sono state randomizzate a ricevere una chemioterapia standard (AC o CMF) o capecitabina⁶⁰². L’endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da recidiva (RFS). A 3 anni, la sopravvivenza libera da recidiva e la sopravvivenza globale erano statisticamente e clinicamente inferiori nel gruppo di donne trattate con capecitabina (sopravvivenza libera da recidiva 68% vs 85%, sopravvivenza globale 86% vs 91%). Un’analisi multivariata ha dimostrato che il tipo di trattamento ha un impatto significativo sia sull’endpoint primario (capecitabina vs chemioterapia standard [HR 2,09; IC95% 1,38-3,17; $p < 0,001$]) che sulla sopravvivenza (HR 1,85 [IC95% 1,11-3,08; $p = 0,02$]). Il beneficio legato al trattamento standard è stato evidenziato soprattutto nelle donne con tumori HR-negativi. Un update a 10 anni dello studio conferma che la RFS rimane superiore con la chemioterapia standard vs capecitabina (56% e 50% [HR 0,80; $p = 0,03$]) così come la sopravvivenza tumore-specifica (88% e 82% [HR 0,62; $p = 0,03$])⁶⁰³. I rischi competitivi di morte hanno diluito il vantaggio in termini di sopravvivenza.

- Nello studio **ELDA** che confrontava una chemioterapia adiuvante secondo schema CMF con docetaxel settimanale in pazienti di età 65-79 anni non si sono osservate differenze tra i due regimi nel primary outcome (DFS) ma il trattamento con docetaxel è stato associato a maggior tossicità e ridotta qualità di vita⁶⁰⁴. 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 capecitabina⁶⁰³.

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

Bilancio beneficio/danno: Sulla scorta dei risultati degli studi CALGB 49907 (chemioterapia standard con AC o CMF superiore a capecitabina in termini di RFS e OS, soprattutto nel sottogruppo HR-negativo) e ELDA (nessuna differenza in termini di DFS tra CMF e docetaxel, con quest'ultimo tuttavia associato a maggiore tossicità ed impatto negativo in termini di qualità di vita), il rapporto costo/beneficio è a favore della polichemioterapia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nelle pazienti anziane “fit” con carcinoma mammario operato e candidate a chemioterapia adiuvante è raccomandabile un trattamento polichemioterapico rispetto ad una monochemioterapia ^{603,604}	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Per quanto riguarda la scelta del regime chemioterapico, CMF, AC e TC sono regimi la cui fattibilità è stata dimostrata in donne anziane^{601,603-607}. L'utilizzo di regimi sequenziali (ad es. antracicline seguite 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^{581,582}.

Nelle pazienti anziane, con carcinoma mammario biologicamente aggressivo e/o in stadio avanzato, che non sono candidabili per condizioni generali/elevato rischio di tossicità a una polichemioterapia, si può considerare un trattamento personalizzato. Nonostante la monochemioterapia con paclitaxel abbia fallito nel dimostrare una non-inferiorità rispetto alla combinazione AC, il profilo di tossicità favorevole e una differenza assoluta del solo 1% in termini di OS fanno del paclitaxel un'opzione ragionevole per quelle pazienti unfit che “necessitano” di un trattamento chemioterapico⁶⁰⁸.

Trastuzumab adiuvante

Quesito 36. 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? (Algoritmi 5 e 6)

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l’acquisizione dei full-text sono stati inclusi 8 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

- 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 omogenea nei diversi gruppi di età a partire dai 40 anni⁶⁰⁹.

- In una **revisione sistematica** di studi clinici è stata osservata una riduzione del 47% del rischio di recidiva nei pazienti anziani ricevanti trastuzumab + chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia⁶¹⁰.

- 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, hanno mostrato che il beneficio a lungo termine di un trattamento adiuvante comprendente trastuzumab è comparabile nelle diverse classi di età⁶¹¹.

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.⁴⁰ Studi retrospettivi “population-based” hanno dimostrato che l’incidenza di scompenso cardiaco/cardiomiopatia associata 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 trattate 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^{385,612-615}. L’età avanzata (>80 anni), la presenza di coronaropatie e di ipertensione e la somministrazione settimanale di trastuzumab sono emersi come fattori di rischio per l’evento cardiaco⁶¹⁴.

Limiti: La qualità delle evidenze appare nel complesso bassa, in quanto derivante da sottoanalisi di studi prospettici e da studi retrospettivi. Inoltre, nella valutazione degli studi è stata riscontrata eterogeneità in termini di definizione degli eventi cardiaci e nei trattamenti somministrati.

Bilancio beneficio/danno: Nel complesso il bilancio beneficio/danno appare in favore del trattamento adiuvante con trastuzumab in associazione alla chemioterapia in pazienti anziani “fit” con carcinoma mammario HER2-positivo in relazione all’efficacia di trastuzumab adiuvante, che appare omogenea nei diversi gruppi di età. Tuttavia, in relazione all’aumento del rischio di tossicità cardiaca associato all’uso di trastuzumab e chemioterapia (a base di antracicline) con l’aumentare dell’età, un’attenta analisi del rapporto costo/beneficio legato al trattamento adiuvante è richiesta nelle pazienti anziane con tumori HER2-positivi a basso rischio (ie. T <1 cm).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
BASSA	Nella paziente anziana “fit” con carcinoma mammario operato HER2-positivo di diametro superiore ad 1 cm o N+ dovrebbe essere preso in considerazione l’utilizzo del trastuzumab in associazione a chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia ^{385,609–613,615}	Forte a favore
COI: S. Gori si è 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 + trastuzumab³⁷⁹ può essere considerata oltre che nelle pazienti a basso rischio, analogamente a quanto avviene per le pazienti più giovani, anche nelle pazienti anziane con carcinoma mammario ad alto rischio di recidiva considerate ad alto rischio di tossicità da parte dell’associazione polichemioterapia + anti-HER2.

In casi selezionati, in cui esiste per comorbidità un elevato rischio di tossicità da parte di un trattamento chemioterapico, la somministrazione di trastuzumab in monoterapia o in combinazione a una terapia endocrina può rappresentare un’opzione ragionevole che controbilancia il profilo di alto rischio associato ai tumori HER2-positivi⁶¹⁶. Lo studio RESPECT, in cui pazienti di età compresa tra i 70 e gli 80 anni con tumori HER2+ sono stati randomizzati a ricevere trastuzumab ± chemioterapia, ha fallito nel dimostrare

una non-inferiorità per il trastuzumab in monoterapia⁶¹⁷. Tuttavia la perdita osservata in sopravvivenza senza chemioterapia era <1 mese a 3 anni. Per quanto riguarda l'associazione trastuzumab-pertuzumab nello studio APHINITY il 13% 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-dipendente³⁶⁸.

SIOG raccomanda l'utilizzo di una chemioterapia adiuvante in combinazione con 1 anno di terapia con trastuzumab come standard terapeutico in pazienti anziane senza disfunzione cardiaca e carcinoma mammario HER2+ pT >0,5 cm, escalando al doppio blocco con trastuzumab in un gruppo limitato di pazienti fit e ad alto rischio⁶¹⁸.

10 Situazioni cliniche particolari

10.1 Carcinoma mammario bilaterale

L'incidenza di carcinoma bilaterale della mammella risulta di poco superiore al 3% di tutti i tumori mammari: più esattamente i tumori sincroni (bilateralità contemporanea) rappresentano lo 0,6% mentre i metacroni costituiscono il 2,2%.

Sebbene uno studio abbia evidenziato come donne con diagnosi bilaterale concomitante siano più raramente trattate con la chirurgia conservativa, la sopravvivenza non sembra influenzata dalla concomitanza diagnostica rispetto ai tumori metacroni bilaterali⁶¹⁹. Pertanto, sia per i tumori bilaterali sincroni, sia per il tumore controlaterale metacrono, il trattamento viene nella pratica clinica programmato considerando i due tumori separatamente tenendo conto del risultato estetico e del desiderio della paziente.

10.2 Carcinoma mammario maschile

Il carcinoma della mammella maschile rappresenta circa lo 0,5-1% di tutti i tumori della mammella^{620,621}, e questa incidenza sembra essere in aumento⁶²². Secondo i dati AIRTUM 2020 sono state stimate circa 500 nuove diagnosi di tumori mammari maligni negli uomini¹.

I principali fattori di rischio sono: età, razza nera, familiarità, malattie testicolari, malattie benigne della mammella, iperestrogenismo e condizioni ad esso legate (ginecomastia, epatopatie, obesità, assunzione esogena di estrogeni), sindromi genetiche (Klinefelter) ed esposizione a radiazioni (in particolare a livello toracico)⁶²¹. Quanto alle mutazioni genetiche, si segnala che circa il 4% degli uomini con neoplasia mammaria mostra una mutazione germinale di BRCA1 e tra il 4% e il 16% mostra una mutazione di BRCA2; uomini con una mutazione BRCA2 hanno un rischio stimato di sviluppare nella propria vita un cancro della mammella del 6,9%, che è circa 100 volte superiore a quello della popolazione maschile in generale⁶²³.

Sono inoltre stati descritti casi di mutazioni dei geni CHEK2 e PALB2 e PTEN^{624,625}. Nella pratica clinica comune si consiglia pertanto counseling 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 maggiore diametro della neoplasia alla diagnosi e incidenza di metastasi linfonodali di un terzo superiore), per la maggior parte ad istologia duttale/NST, meno frequentemente ad istologia lobulare e di basso grado e più frequentemente positivi ai recettori ormonali^{624,626}.

Fino a poco tempo fa, i pazienti di sesso maschile non erano inseriti nei trial clinici per neoplasie mammarie, pertanto la gestione ha tradizionalmente seguito le raccomandazioni per il cancro della mammella femminile. I fattori prognostici sono sovrapponibili a quelli delle donne e la sopravvivenza è simile a quella di donne di pari età e stadio clinico.

Circa l'85% dei pazienti uomini con malattia in stadio iniziale esegue un intervento di mastectomia⁶²⁷, mentre il 15% circa un intervento conservativo. Dopo intervento chirurgico, le indicazioni alla radioterapia non differiscono da quelle poste per il carcinoma della mammella femminile.

Le indicazioni a trattamenti chemioterapici devono seguire le stesse linee guida del trattamento del tumore mammario delle donne. La decisione sulla migliore terapia adiuvante nel trattamento del carcinoma mammario maschile (in particolare la decisione tra sola ormonoterapia o l'aggiunta della chemioterapia) deve seguire le stesse linee guida del tumore mammario femminile. In tal senso, con Decreto Ministeriale del 18/06/2021, nel rispetto del principio costituzionale di eguaglianza, **la possibilità di accedere a test genomici viene assicurata anche agli uomini affetti da neoplasia mammaria, laddove sussistano i presupposti clinici.**

Le evidenze disponibili sui principi di trattamento in pazienti uomini derivano esclusivamente da studi osservazionali^{598,628,629} e sono riassunte nella tabella 10.1.

Tabella 10.1 Principi di terapia sistemica in pazienti uomini con carcinoma mammario nel setting di malattia precoce

Trattamento della malattia in stadio iniziale
Il tamoxifene rappresenta lo standard di terapia endocrina adiuvante nella pratica clinica. Se controindicato, è sostituibile con LHRH-analoghi + inibitori dell'aromatasi.
In caso di utilizzo di inibitori dell'aromatasi, la riduzione dei livelli di estrogeni circolanti può determinare un incremento dei livelli di FSH e testosterone, con aumento del substrato dell'enzima aromatasi e conseguente aumentata sintesi estrogenica. Per tale motivo, con determinazione del 9 dicembre 2008, AIFA ha approvato il loro utilizzo in associazione a LHRH-analoghi.
Non abbiamo a disposizione evidenza derivante da trial clinici in merito alla durata ottimale della terapia ormonale in uomini con carcinoma mammario. Sulla base degli studi clinici di ormonoterapia adiuvante nel carcinoma mammario femminile, il trattamento ormonale adiuvante nel carcinoma mammario maschile viene effettuato per almeno 5 anni, ed è eventualmente proseguito per ulteriori 5 anni sulla base dei fattori di rischio iniziali e del grado di tolleranza al trattamento.
La tollerabilità del trattamento con tamoxifene appare inferiore negli uomini rispetto alle donne, con tassi di interruzione del trattamento correlati alla presenza di eventi avversi (prevalentemente in termini di vampate di calore, disfunzioni sessuali e tromboembolismo venoso) di circa 5 volte superiore ⁶³⁰ .
In Italia, l'associazione di abemaciclib (per 2 anni) + terapia endocrina è indicata per il trattamento adiuvante di pazienti adulti (uomini e donne) con carcinoma mammario in fase iniziale, a recettori ormonali positivi/HER2-negativo linfonodo-positivo, ad alto rischio di recidiva (determina AIFA n. 415/2023, 07/06/2023) (vedi paragrafo 5.2.2.3).
Le terapie target basate sullo stato di HER2 e lo stato mutazionale di BRCA germinale possono essere utilizzate con le stesse indicazioni e combinazioni offerte alle donne.
Il follow-up dei pazienti con neoplasia mammaria maschile non differisce da quello femminile. Nei pazienti con una mutazione germinale di BRCA1/2 è indicato lo screening con mammografia annuale, mentre la RM mammaria non è attualmente indicata come esame di routine ⁶³¹ .
Trattamento della malattia in stadio avanzato
Nei pazienti con carcinoma mammario metastatico a recettori ormonali positivi/HER2-negativo la terapia standard in prima linea è rappresentata dall'ormonoterapia associata ad un inibitore delle cicline CDK 4/6. In Italia, l'indicazione registrativa AIFA per il carcinoma mammario maschile prevede la rimborsabilità di palbociclib in associazione ad inibitori dell'aromatasi (+ LH-RH analogo) per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HR-positivo/HER2-negativo (determina AIFA del 6 dicembre 2017). Si segnala che in Italia fulvestrant ha un'indicazione registrativa solo per donne in post-menopausa.
Le terapie target, basate sullo stato di HER2, PDL-1, PIK3CA e stato mutazionale BRCA germinale, possono essere utilizzate con le stesse indicazioni e combinazioni offerte alle donne.

10.3 Carcinoma mammario in gravidanza

Con il termine di neoplasie mammarie associate alla gravidanza (Pregnancy Associated Breast Cancer, PABC) si intendono ad oggi due tipi distinti di neoplasia: le neoplasie insorte durante la gravidanza (Pregnancy-related Breast Cancer, PrBC) e le neoplasie insorte dopo il parto (Post-Pregnancy Breast Cancer, PPBC).

Il PrBC indica un tumore mammario diagnosticato durante la gravidanza e rappresenta circa il 4% dei casi di tumore al seno nelle donne di età inferiore ai 45 anni. Con un'incidenza stimata di 5 casi ogni 100.000

nati vivi nelle giovani donne, il tumore al seno è uno dei tipi di neoplasia più comuni durante la gravidanza⁶³². Negli ultimi anni l'incidenza sembra essere sensibilmente aumentata nelle donne che vivono in Paesi sviluppati, e tale aumento è verosimilmente legato ad un aumento dell'età alla prima gravidanza⁶³³⁻⁶³⁷. Diversi studi hanno dimostrato che, a parità di stadio e biologia, non c'è differenza nella prognosi delle pazienti con PrBC rispetto alle donne con carcinoma mammario insorto non in gravidanza⁶³⁷⁻⁶⁴⁶.

Per quanto riguarda la presentazione clinica, i PrBC sono spesso diagnosticati in stadi più avanzati, presentano generalmente caratteristiche biologiche e istologiche più aggressive, e sono più frequentemente ormono-positivi ed HER2-negativi rispetto ai tumori mammari non in gravidanza^{530,645,647}.

Diagnosi e stadiazione

Una visita specialistica senologica e un'ecografia mammaria con eventuale biopsia rappresentano l'approccio più sicuro per la diagnosi⁶⁴⁸. È anche possibile eseguire la mammografia utilizzando un'appropriata schermatura dell'addome, al fine di ridurre al minimo l'esposizione fetale alle radiazioni ionizzanti⁶⁴⁹⁻⁶⁵². La RM mammaria non è stata studiata adeguatamente e non è pertanto considerata un esame standard nelle donne in gravidanza.

Gli esami di stadiazione devono essere limitati alla radiografia del torace (con schermatura dell'addome) e all'ecografia addomino-pelvica. La scintigrafia ossea e la TC sono controindicate. In caso di forte sospetto clinico di metastasi a distanza, può essere indicata l'esecuzione della RM senza mezzo di contrasto dei distretti corporei interessati (encefalo se vi è sospetto di metastasi cerebrali, addome se si sospettano metastasi epatiche, ecc.).

Trattamento

Il trattamento del PrBC dovrebbe attenersi il più possibile alle indicazioni terapeutiche del carcinoma mammario non in gravidanza. Non esiste nessuna evidenza scientifica che l'interruzione di gravidanza migliori la prognosi delle pazienti⁶⁵¹, pertanto l'interruzione di gravidanza dovrebbe essere discussa solo nei casi in cui la prosecuzione della stessa determini rischi significativi per il feto e/o un ritardo nell'inizio dei trattamenti oncologici. Inoltre, il PrBC non costituisce un'indicazione all'induzione di un parto

premature, in quanto l'anticipazione iatrogena del parto è risultata associata a un aumentato rischio di complicazioni fetali e di ritardo nello sviluppo cognitivo⁶⁵³.

Il trattamento del PrBC dipende in modo sostanziale dal periodo gestazionale in cui si trova la gravida al momento della diagnosi di neoplasia mammaria, differenziando in particolare il primo dal secondo e terzo trimestre di gravidanza.

1. Primo trimestre

La chirurgia mammaria può essere eseguita durante tutto il periodo di gravidanza senza che l'anestesia provochi conseguenze negative per il feto. La gravidanza non dovrebbe modificare di per sé le indicazioni al tipo di chirurgia (radicale vs conservativa). Può essere tuttavia valutata una modifica nell'approccio chirurgico sulla base dell'impossibilità di eseguire radioterapia durante tutto il periodo della gravidanza. La biopsia del linfonodo sentinella può essere effettuata durante tutta la gravidanza⁶⁵⁴⁻⁶⁵⁷. È attualmente sconsigliato eseguire la mappatura solo con il colorante blu per rischio, seppur basso (1%), di reazione anafilattica materna⁶⁵⁸.

L'utilizzo della chemioterapia durante il primo trimestre aumenta il rischio di aborto spontaneo, morte intrauterina e malformazioni gravi, con un'incidenza di malformazioni del feto del 10-20%^{659,660}, pertanto in caso di prosecuzione della gravidanza l'inizio della chemioterapia deve sempre essere pianificato al completamento della 14^a-16^a settimana di gestazione⁶⁵⁹⁻⁶⁶².

Durante questo primo trimestre di gravidanza, pertanto, l'unico approccio terapeutico è la chirurgia mammaria. L'interruzione volontaria di gravidanza viene proposta solo nei casi in cui la gestazione comporti un ritardo significativo nelle terapie con un possibile impatto sulla prognosi. Questa situazione si verifica in genere quando il tumore è diagnosticato nel primo trimestre e richiede l'inizio tempestivo di una chemioterapia (neo)adiuvante⁶⁶³.

2. Secondo e terzo trimestre

La chirurgia può essere effettuata con le stesse indicazioni del primo trimestre. Sulla base delle evidenze attualmente disponibili, la chirurgia conservativa può essere presa in considerazione a partire dalla fine del secondo e nel terzo trimestre⁶⁶⁴⁻⁶⁶⁶, con posticipazione della radioterapia dopo il parto, senza che

questo ritardo terapeutico abbia un impatto significativo sulla prognosi. Anche in questo periodo gestazionale il trattamento radioterapico deve essere posticipato al termine della gestazione^{245,658,667,668}.

La chemioterapia effettuata in questo periodo della gravidanza NON si associa a un aumentato rischio di complicanze fetali e gestazionali e può pertanto essere somministrata⁶⁶⁹⁻⁶⁷⁹. Non dovrebbe essere invece somministrata dopo la 34^a-35^a settimana di gestazione per evitare che il momento del parto coincida con il nadir ed esponga la madre e il feto a un rischio aumentato di infezioni. Per lo stesso motivo, il parto viene comunemente evitato nelle 3 settimane successive all'ultimo ciclo di chemioterapia.

Non esiste nessuna evidenza a favore dell'induzione di un parto prematuro. Al contrario, è assodato che il parto prematuro iatrogeno debba essere evitato in quanto associato ad un'aumentata mortalità e morbilità fetale; dovrebbe pertanto essere compiuto il massimo sforzo ai fini di rinviare il parto fino almeno alla 35^a-37^a settimana di gestazione.

Terapia medica

Le indicazioni all'effettuazione della chemioterapia durante la gravidanza dovrebbero attenersi il più possibile a quelle seguite nelle donne non in gravidanza⁶⁴⁰⁻⁶⁴².

Il trattamento del carcinoma mammario in gravidanza prevede l'utilizzo di schemi e dosi di chemioterapia quanto più possibile simili a quelli usati nelle donne non in stato di gravidanza. L'utilizzo di schemi a base di antracicline e taxani dopo il primo trimestre non determina un aumento dei rischi per la gravidanza e/o per il feto. Gli schemi più sicuri e che andrebbero utilizzati sono a base di antracicline e taxani (AC/EC → taxano)⁶⁵⁴. Il CMF è controindicato in gravidanza poiché il methotrexate è associato a un aumentato rischio di malformazioni gravi⁶⁷².

Per quanto riguarda le pazienti con tumore HER2-positivo, il profilo di tossicità del trastuzumab durante gravidanza non è noto e i dati clinici disponibili sono basati su pochissimi casi pubblicati^{673,674}. Le complicazioni più frequenti nell'uso di farmaci anti-HER2 sembrano essere nell'ordine: anidramnios o oligodramnios (58,1%), distress respiratorio e dispnea (30%) alla nascita. Pertanto, nonostante l'esposizione a trastuzumab nel primo trimestre di gravidanza si associ a minori tassi di complicanze gravi ostetriche e fetali, la somministrazione deve comunque essere rinviata al termine della gravidanza. In

corso di chemioterapia, il monitoraggio fetale dovrebbe essere eseguito almeno ogni 3-4 settimane con l'ultrasonografia dell'arteria ombelicale.

Durante la gravidanza è controindicata qualsiasi terapia endocrina.

Infine, la chemioterapia e la terapia endocrina rappresentano controindicazioni all'allattamento, dato che la maggior parte dei farmaci utilizzati può essere escreta nel latte materno^{637,638}.

Terapie di supporto

Per quanto riguarda le terapie di supporto, pochi dati sono disponibili sulla sicurezza dell'uso sia del G-CSF (fattore di crescita granulocitario) sia dell'eritropoietina. Alcune evidenze suggeriscono che essi sono sicuri, ma data la scarsità di dati il loro uso viene generalmente limitato a quelle situazioni dove siano realmente necessari⁶⁷⁸.

Per quanto riguarda la terapia antiemetica, nel secondo e terzo trimestre l'uso degli steroidi e dell'ondansetron non sembra essere correlato alla comparsa di malformazioni fetali. Tra gli antagonisti del 5-HT₃, l'ondansetron è quello con più dati in gravidanza⁶⁷⁸⁻⁶⁸¹ e quindi viene comunemente preferito agli altri agenti della stessa classe. Per quanto riguarda gli steroidi, il metilprednisolone e l'idrocortisone, essendo metabolizzati massivamente dalla placenta, rappresentano gli steroidi più sicuri e di prima scelta durante la gravidanza⁶⁷¹.

Per quanto riguarda invece i farmaci antidolorifici, quelli più sicuri sembrano essere oppiacei derivati della morfina e dovrebbero essere utilizzati in caso di dolore non controllato con i comuni analgesici.

10.4 Carcinoma mammario ad istologia rara e lesioni filloidi

Nel presente sottocapitolo vengono riportati i dati ad oggi disponibili circa le caratteristiche clinico-patologiche e le indicazioni al trattamento locoregionale e sistemico per istotipi speciali rari di carcinoma mammario e per le neoplasie non epiteliali a bassa prevalenza. Tuttavia, è importante sottolineare l'assenza di solida evidenza a disposizione in questo contesto, derivante prevalentemente da studi retrospettivi di piccole dimensioni o case report. Pertanto, non è possibile formulare chiare ed univoche raccomandazioni sulla gestione clinica di tali entità ad istologia speciale.

Le raccomandazioni per i trattamenti locoregionali dei carcinomi ad istotipo speciale seguono generalmente quelle del carcinoma infiltrante di istotipo non speciale, tenendo in considerazione il fattore di prognosi derivante dall'istotipo descritto da studi presenti in letteratura. In generale, come gruppo di neoplasie, i carcinomi mammari ad istotipo speciale sono descritti come a più buona prognosi rispetto al carcinoma NST. Tuttavia negli anni è stata dimostrata una certa eterogeneità tra i vari istotipi con distinzioni in termini di impatto prognostico.

Il sottocapitolo non tratta tutti gli istotipi speciali riconosciuti dalla classificazione OMS, alcuni dei quali con prevalenza molto bassa, sotto l'1%. È buona norma quando ci si imbatte in una diagnosi di istotipo raro discutere in sede multidisciplinare con il collega anatomopatologo per valutare l'evidenza disponibile al momento in termini di biologia della lesione e impatto clinico della diagnosi.

CARCINOMA PURO TUBULARE, MUCINOSO, CRIBRIFORME

Gli istotipi di carcinoma puro tubulare, cribriforme (puro o misto), puro mucinoso di basso grado, rientrano nelle istologie a prognosi favorevole e tipicamente presentano positività dei recettori ormonali (vedi più avanti tabella 10.2) e negatività di HER2^{288,682,683}.

Le raccomandazioni per i trattamenti locoregionali seguono generalmente quelle del carcinoma infiltrante di istotipo non speciale, tenendo in considerazione il fattore di buona prognosi derivante dall'istotipo. In accordo con le linee guida statunitensi NCCN⁵⁰³, il solo trattamento endocrino adiuvante viene generalmente omesso in caso di neoplasie <1 cm e viene generalmente preso considerazione in caso di neoplasia pT1-T3. L'aggiunta di chemioterapia viene talvolta presa in considerazione in caso di coinvolgimento linfonodale ascellare (N+).

CARCINOMA PAPILLARE INCAPSULATO E CARCINOMA SOLIDO-PAPILLARE

Queste due entità meritano un discorso lievemente differente perché, pur essendo carcinomi in situ che possono non presentare lo strato di cellule mioepiteliali e possono quindi portare a difficoltà di interpretazione diagnostica, sono lesioni tipicamente nodulari e ben circoscritte⁶⁸⁴.

Il carcinoma papillare incapsulato presenta un vallo fibrosclerotico periferico, che deve essere superato per poter considerare la presenza di una componente infiltrante che è spesso nella forma di un carcinoma NST⁶⁸⁴. Il carcinoma solido-papillare è anch'esso tipicamente una lesione ben circoscritta e, pur in assenza di mioepitelio (può essere presente o meno), è diagnosticato e stadiato come carcinoma in situ⁶⁸⁴. Può essere presente invasione nella forma di un carcinoma NST o di un carcinoma solido-papillare invasivo che perde la caratteristica di lesione ben definita e si presenta con profilo periferico spiccatamente irregolare e infiltrativo⁶⁸⁴. Queste lesioni si caratterizzano tipicamente per positività dei recettori ormonali (vedi più avanti tabella 10.2) e la prognosi ad esse associata è eccellente^{684,685}.

In accordo alle linee guida statunitensi NCCN⁵⁰³, il solo trattamento endocrino adiuvante viene generalmente omissso in caso di neoplasie <1 cm e viene generalmente preso considerazione in caso di neoplasia pT1b-T3. L'aggiunta di chemioterapia viene talvolta presa in considerazione in caso di coinvolgimento linfonodale ascellare (N+).

CARCINOMA MICROPAPILLARE

Il carcinoma micropapillare, generalmente classificato tra gli istotipi rari a prognosi sfavorevole, è caratterizzato da elevata tendenza al coinvolgimento linfonodale ed elevati tassi di recidiva su cute e parete toracica⁶⁸⁶⁻⁶⁸⁸. In circa i due terzi dei casi presenta positività per i recettori ormonali e in circa la metà dei casi iperespressione di HER2. Questo carcinoma presenta una particolare facilità ad invadere gli spazi vascolari linfatici portando a una spiccata embolizzazione neoplastica vascolare e a metastasi linfonodali in maniera precoce, anche con lesioni di piccole dimensioni¹⁰¹. Paragonato però a carcinomi NST di pari stadio (stesso T e stesso N) non presenta una prognosi più sfavorevole rispetto a questi⁶⁸⁹.

Le raccomandazioni per i trattamenti locoregionali e sistemici seguono generalmente quelle del carcinoma infiltrante NST. Date le caratteristiche di presentazione descritte ci si aspetta di diagnosticare tali carcinomi in stadio più avanzato.

CARCINOMA LOBULARE INFILTRANTE DI TIPO PLEOMORFO E ALTRE VARIANTI

Il carcinoma lobulare infiltrante pleomorfo²⁸⁸ rappresenta una variante particolarmente aggressiva del carcinoma lobulare infiltrante. Rispetto al carcinoma lobulare infiltrante classico è più frequentemente

HR-negativo (vedi più avanti tabella 10.2) e può presentare overespressione di HER2 fino al 30% dei casi; sono spesso carcinomi G3 con prognosi peggiore rispetto alla forma classica^{288,690}. Al di là della variante pleomorfa è stato anche descritto che i pattern non classici di carcinoma lobulare infiltrante hanno un impatto prognostico negativo, in particolare le forme solide e le forme miste non classiche⁶⁹¹.

CARCINOMA APOCRINO

Il carcinoma apocrino^{288,692} viene generalmente classificato tra gli istotipi a prognosi intermedia. Si presenta tipicamente come neoplasia con negatività dei recettori ormonali (vedi più avanti tabella 10.2) e positività per il recettore per l'androgeno. HER2 risulta overespresso in più del 50% dei casi. Le raccomandazioni per i trattamenti locoregionali e sistemici seguono generalmente quelle del carcinoma infiltrante NST.

CARCINOMA ADENOIDO-CISTICO E CARCINOMA RICCO IN LINFOCITI (ex carcinoma midollare)

Gli istotipi di carcinoma adenoido-cistico e il cosiddetto carcinoma midollare – da ultima classificazione identificato come carcinoma ricco in linfociti/con caratteristiche midollari – sono caratterizzati generalmente da prognosi favorevole con tassi di sopravvivenza libera da recidiva a 10 anni superiori al 90%^{693,694}. Si presentano tipicamente come neoplasie triplo negative (vedi più avanti tabella 10.2). Il carcinoma con caratteristiche midollari si associa frequentemente a mutazione a carico del gene *BRCA1*, rappresentando più del 15% dei casi nella popolazione con carcinoma mammario BRCA1-correlato.

Le raccomandazioni per i trattamenti locoregionali seguono generalmente quelle del carcinoma infiltrante NST. In accordo alle linee guida statunitensi NCCN⁵⁰³, il trattamento sistemico viene generalmente preso in considerazione in caso di positività dei linfonodi locoregionali.

Va segnalato che per il carcinoma adenoido-cistico esistono forme classiche e forme a crescita solida (variante solida/basaloide), più scarsamente differenziate e con maggiori caratteristiche di aggressività (atipia nucleare, elevata attività mitotica). Sebbene i lavori presenti in letteratura siano scarsi, tali varianti sono state descritte come maggiormente associate a recidive, pertanto questo elemento istopatologico va tenuto in considerazione durante la discussione multidisciplinare.

CARCINOMA SECRETORIO

Il carcinoma secretorio rappresenta una neoplasia mammaria estremamente rara con una predilezione per bambini e giovani adulti, tuttavia può presentarsi a qualsiasi età⁶⁸⁴. La maggior parte dei casi di carcinoma secretorio è di fenotipo triplo negativo (vedi più avanti tabella 10.2), tuttavia il decorso clinico dei pazienti affetti da carcinoma secretorio è tipicamente indolente, con una prognosi eccellente anche nei pazienti con metastasi linfonodali ascellari omolaterali⁶⁹⁵. Sebbene notevolmente rare⁶⁹⁶, possono verificarsi metastasi a distanza e i pazienti in stadio avanzato hanno una prognosi infausta. A livello molecolare, la presenza di una traslocazione bilanciata, t(12;15)(p13;q25), che porta al gene di fusione *ETV6-NTRK3*, è patognomonica dei carcinomi secretori, sia della mammella che delle ghiandole salivari⁶⁹⁷. È importante ricordarlo perché, sebbene la maggior parte dei pazienti con carcinoma secretorio presenti una malattia locale e sia trattata chirurgicamente, questa alterazione genetica può essere di interesse per quei rari pazienti che sviluppano metastasi a distanza. Gli inibitori di TRK hanno mostrato risposte sostanziali e durature e sono approvati dalla FDA e dall'EMA per i pazienti metastatici e per i pazienti con malattia locale non resecabile⁶⁹⁸.

CARCINOMA METAPLASTICO

Il carcinoma metaplastico⁶⁹⁹ viene generalmente classificato tra gli istotipi rari a prognosi sfavorevole. Infatti, nonostante il coinvolgimento linfonodale ascellare sia evenienza relativamente rara, tale istotipo si caratterizza per una spiccata aggressività con elevata tendenza alla diffusione metastatica, con tassi di recidiva a distanza fino al 50%. Si presenta tipicamente come neoplasia triplo negativa. Le raccomandazioni per i trattamenti locoregionali e sistemici seguono generalmente quelle del carcinoma infiltrante di istotipo non speciale a biologia triplo negativa (vedi più avanti tabella 10.2). Vi sono però tra i carcinomi metaplastici due varianti che presentano eccezioni in termini di prognosi (prognosi favorevole): il carcinoma adenosquamoso di basso grado e il carcinoma fibromatosis-like⁶⁸⁴.

TUMORI FILLOIDI MALIGNI

I tumori filloidi (TF) sono delle neoplasie fibroepiteliali composte da due componenti (epiteliale e stromale), e classificati come benigni, borderline e maligni. La componente neoplastica è stromale e pertanto quando maligni sono classificati come sarcomi.

In accordo alla classificazione della WHO i TF maligni sono caratterizzati dalla presenza di un aumento della cellularità stromale e atipia, >10 mitosi per 10 campi ad alto ingrandimento, crescita stromale esuberante e margini infiltrativi. L'incidenza stimata annuale è di 2,1 casi per un milione di donne⁷⁰⁰. Questi tumori tendono a manifestarsi in età giovanile (età mediana 45 anni), tendono ad essere diagnosticati con dimensioni importanti (4-5 cm) e metastatizzano nel 10-30% dei casi.

Le linee guida NCCN prevedono in questi casi l'escissione radicale con >1 cm di margine negativo. Tuttavia, uno studio multicentrico francese su 212 pazienti trattate nel periodo 2000-2016 ha suggerito che 3 mm di margini sono sufficienti a garantire un buon controllo locale⁷⁰¹. Metastasi ai linfonodi ascellari sono rare.

I TF maligni sono circa il 12% di tutti i TF e la DFS a 5 e 10 anni è riportata nel 75% e 70% dei casi⁷⁰². Nel 2019, una metanalisi di 54 studi con 9234 pazienti ha evidenziato un rischio di recidiva locale dell'8% per i TF benigni, del 13% per quelli borderline e del 18% per quelli maligni⁷⁰³.

La radioterapia adiuvante rimane una questione controversa, tuttavia la riportata alta incidenza di recidive locali e un'analisi su 3120 pazienti estrapolati dal NCDB che descrive un beneficio del controllo locale, senza vantaggio per la sopravvivenza, suggeriscono che ogni caso venga adeguatamente discusso in Conferenza multidisciplinare per la decisione finale a questo riguardo⁷⁰⁴.

L'uso della chemioterapia adiuvante in questo setting è stato analizzato solo in pochi studi retrospettivi limitati numericamente, e non vi sono studi prospettici a riguardo. Pertanto, la chemioterapia non è incoraggiata e viene generalmente considerata solo in casi particolari.

Tabella 10.2 Istologie rare a seconda dello stato recettoriale

Risultato HR-positivo altamente probabile	Risultato HR-positivo altamente improbabile
Carcinoma invasivo NST (<i>no special type</i>) di basso grado	Carcinoma metaplastico (tutti i sottotipi)
Carcinoma lobulare infiltrante di tipo classico	Carcinoma adenoido-cistico, carcinoma ricco in linfociti (ex midollare)
Carcinomi tubulare, cribriforme o mucinoso	Carcinoma secretorio
Carcinomi papillare incapsulato e papillare solido	Carcinoma con differenziazione apocrina

11 Counseling genetico finalizzato al trattamento

Circa un 18% di tutte le neoplasie mammarie è dovuto alla sola familiarità, mentre un 13% dipende da una predisposizione ereditaria correlata a geni ad alta^{705,706} e moderata penetranza⁷⁰⁷. I due geni principalmente coinvolti nella predisposizione ereditaria di tali neoplasie sono il gene *BRCA1*⁷⁰⁵, posto sul cromosoma 17, ed il gene *BRCA2*⁷⁰⁶, posto sul cromosoma 13. Le mutazioni a carico di questi geni conferiscono un aumentato rischio di sviluppare un tumore della mammella e/o un tumore dell'ovaio. Mutazioni genetiche a carico del gene *BRCA2*, inoltre, conferiscono un aumentato rischio di tumore della mammella maschile. In uno studio caso-controllo condotto su più di 113.000 soggetti, il gene *BRCA1* è risultato conferire il rischio maggiore rispetto alla popolazione generale pari a 10,5 volte in più, mentre il gene *BRCA2* sembra indurre un aumento del rischio di 5,8 volte superiore. Altri geni valutati nello stesso studio e ritenuti responsabili di un incremento di rischio di sviluppare tumori della mammella pari a 1,5-7,5 volte in più rispetto alla popolazione generale sono stati *MSH6*, *BARD1*, *ATM*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D* e *PALB2*⁷⁰⁷.

In considerazione della disponibilità di farmaci quali i PARP-inibitori nel setting metastatico ed adiuvante si è resa necessario una nuova forma di counseling genetico finalizzato al trattamento (Mainstreaming Cancer Genetics, MCG). Attraverso tale modello gli oncologi medici e altri specialisti del percorso diagnostico e terapeutico oncologico mammario avviano direttamente il paziente alla diagnosi genetica di ricerca costituzionale di mutazioni BRCA1/2 a scopo di trattamento. Le evidenze attualmente disponibili non supportano il test BRCA su tessuto tumorale. Allo stato attuale il test BRCA è indicato su sangue periferico e il test somatico può essere effettuato nell'ambito di studi a fini di ricerca.

11.1 Criteri per l'invio alla consulenza genetica oncologica

I criteri per l'invio alla consulenza genetica oncologica del/della paziente con carcinoma mammario sono riportati di seguito. Il percorso di accesso al test genetico dei pazienti con carcinoma mammario dovrebbe essere modulato in base alla probabilità *a priori* di riscontro di variante patogenetica e alla finalità principale (predittiva o preventiva).

1. Pazienti con caratteristiche cliniche associate a un'aumentata probabilità di variante patogenetica (VP) di BRCA1/2, indipendentemente dalla storia familiare:

- donna con neoplasia sia mammaria che ovarica;
- donna con carcinoma mammario ≤ 40 anni;
- donna con carcinoma mammario triplo negativo (qualsiasi età);
- donna con carcinoma mammario bilaterale ≤ 50 anni;
- uomo con carcinoma mammario.

Per questa categoria di pazienti, il test BRCA, se eseguito in urgenza per stabilire il trattamento (locoregionale e/o sistemico), può essere richiesto, oltre che dai genetisti, anche da oncologi e chirurghi senologi opportunamente formati, che si fanno garanti della corretta informazione del/della paziente. In caso di riscontro di variante (patogenetica o di incerto significato, VUS) deve essere prontamente attivata la consulenza genetica oncologica. Nelle pazienti senza VP BRCA accertata devono essere definiti criteri e percorsi per l'eventuale valutazione di altri geni di predisposizione (testati in parallelo con BRCA o analizzabili successivamente).

Rispetto ai precedenti documenti sono state aggiornate le soglie di età sulla base delle evidenze di letteratura che dimostrano un tasso rilevante di varianti identificate nelle donne con carcinoma mammario esordito a età ≤ 40 anni (Daly et al., BCRT 2023; Pujol 2021; Hu et al., NEJM 2021) e nelle donne con tumori triplo negativi indipendentemente dall'età (Tung et al., JCO 2021). Peraltro, i dati epidemiologici stimano che l'estensione alla fascia d'età 36-40 anni comporti un incremento dei test sostenibile (AIRTUM 2020).

2. Pazienti senza caratteristiche cliniche associate a un'aumentata probabilità di VP BRCA, eleggibili a trattamenti specifici in caso di VP germinale:

- paziente con carcinoma mammario in stadio iniziale a recettori ormonali positivi e ≥ 4 linfonodi positivi;
- paziente con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi con precedente CT neoadiuvante, residuo di malattia e CPS/EG score ≥ 3 ;

- paziente con carcinoma mammario metastatico recettori ormonali positivi/HER2-negativo già sottoposta a chemioterapia con antracicline/taxani e trattamento endocrino (qualora possibili), in progressione dopo inibitori di CDK 4/6 per la malattia avanzata.

Per questa categoria di pazienti, il test BRCA a fini predittivi di risposta alle terapie e prognostici viene richiesto dall'oncologo opportunamente formato, che si fa garante della corretta informazione del/della paziente. In caso di riscontro di variante (patogenetica o di incerto significato, VUS) deve essere prontamente attivata la consulenza genetica oncologica.

3. Pazienti con storia familiare associata a un'aumentata probabilità di VP BRCA:

- a. Pazienti di 41-50 anni con storia personale di carcinoma mammario e familiarità di 1° 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.
- b. Pazienti con 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).
- c. VP nota in un familiare.

Per questa categoria di pazienti è indicato un percorso di consulenza genetica tradizionale, il quale permette di massimizzare l'informatività della valutazione genetica**. Quando la definizione dello stato genetico del/della paziente è necessaria per le decisioni terapeutiche, deve essere garantito l'accesso alla

* 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).

** Ad es. attraverso la verifica delle caratteristiche dei tumori occorsi nei familiari, la valutazione della distribuzione dei casi nell'albero genealogico, la conferma dell'appropriatezza del test, la scelta del caso indice più informativo e del test genetico più appropriato (diagnosi differenziale con altre sindromi di predisposizione al cancro), la stima empirica del rischio e le relative opzioni preventive in caso di non-indicazione al test o mancato riscontro di varianti, l'adozione di strategie di co-segregazione e predizione in silico per supportare l'interpretazione di varianti di incerto significato, ecc.

consulenza genetica urgente (entro una settimana dalla richiesta); qualora la situazione locale non consenta l'accesso alla consulenza genetica urgente, il test BRCA a fini predittivi di risposta alle terapie e prognostici può essere richiesto da oncologi e chirurghi senologi opportunamente formati, che si fanno garanti della corretta informazione del/della paziente, e il risultato interpretato nell'ambito del team multidisciplinare (comprendente il genetista).

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.

Il test genetico deve essere effettuato prima di tutto su di un componente della famiglia che abbia già sviluppato la malattia (caso indice). Alternativamente, in caso di non disponibilità ad eseguire il test da parte del caso indice, si può offrire l'analisi ad un parente sano che abbia una probabilità di mutazione maggiore del 10%. Dal test genetico è possibile ottenere:

- *Un risultato informativo* (la mutazione predisponente è stata identificata)
oppure
- *Un risultato non informativo* (la mutazione predisponente non è stata identificata ma non si può escluderne la presenza; è stata identificata una mutazione di significato incerto cui non è possibile attribuire un valore di rischio).

Per la classificazione delle mutazioni si utilizza la suddivisione in 5 classi proposta dal gruppo ENIGMA⁷⁰⁸:

- 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.

11.2 Gestione del rischio aumentato in donne sane con variante patogenetica 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 BRCA1 carriers e pari al 71% per le BRCA2 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 BRCA1 carriers fino al 79% e delle BRCA2 carriers fino all'83%, simile a quella della popolazione femminile generale (84%)⁷⁰⁹. È stata messa a punto a tal fine anche una piattaforma online per l'utilizzo da parte dei pazienti e dei loro medici (<http://brcatool.stanford.edu>)⁷¹⁰.

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 2 mostrano una riduzione non significativa⁷¹¹. L'ultima revisione sistematica dell'US Preventive Services Task Force, che aveva l'obiettivo di rivedere i benefici e i rischi del counseling genetico e del test *BRCA1/2* nelle donne, ha considerato che la mastectomia bilaterale profilattica si associava in 6 studi prospettici ad una riduzione dell'incidenza di tumori mammari pari al 90-100%, e in un solo studio la riduzione di mortalità specifica per tumore mammario andava dall'81 al 100%⁷¹².

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%⁷¹³⁻⁷¹⁶ 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^{717,718}.

Un recente studio condotto in 9 istituzioni negli Stati Uniti non ha riportato a 3 anni recidive (rispetto alle 22 predicibili da alcuni modelli di rischio) in 346 donne *BRCA*-mutate (età mediana 41 anni) trattate con mastectomia profilattica nipple sparing⁷¹⁹.

È quindi pratica comune discutere le diverse opzioni chirurgiche con la paziente unitamente ai rischi e benefici di una ricostruzione immediata. L'eventuale ricostruzione mammaria precede generalmente la salpingo-ovariectomia per evitare complicanze⁷²⁰. La biopsia del linfonodo sentinella nelle pazienti sottoposte a una mastectomia profilattica non viene comunemente eseguita⁴⁰⁷.

SALPINGO-OVARIECTOMIA PROFILATTICA

Sebbene in una donna portatrice di mutazione BRCA il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico sia inferiore rispetto a quello di sviluppare un carcinoma mammario, la mancanza di metodi affidabili di diagnosi precoce e la prognosi infausta del carcinoma ovarico diagnosticato in fase avanzata portano a considerare l'intervento di annessiectomia bilaterale profilattica. Una metanalisi di 10 studi condotti in pazienti BRCA-mutate ha mostrato una riduzione del rischio di carcinoma ovarico di circa l'80% dopo salpingo-ovariectomia bilaterale⁷²¹. Analogamente in un ampio studio prospettico condotto su 1079 donne BRCA-mutate, la salpingo-ovariectomia bilaterale ha portato 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-up mediano di 3 anni⁷²².

In uno studio retrospettivo l'ovariectomia profilattica era associata con una riduzione dell'80% di rischio di neoplasia ovarica, delle tube di Falloppio o del carcinoma primitivo peritoneale nelle BRCA1 o BRCA2-mutate e un 77% di riduzione di morte per tutte le cause⁷²³. Dopo salpingectomia e ovariectomia profilattica residua comunque un rischio pari al 5% di sviluppare un tumore primitivo del peritoneo⁷¹².

L'intervento di salpingo-ovariectomia bilaterale in donne BRCA-mutate è inoltre correlato anche con una riduzione del rischio di carcinoma mammario del 50% circa in relazione alla diminuita esposizione ormonale che segue la rimozione chirurgica delle ovaie⁷²⁴⁻⁷²⁶. La maggiore riduzione del rischio di carcinoma mammario è stata osservata in donne con mutazione *BRCA1* sottoposte all'intervento di salpingo-ovariectomia ad un'età ≤ 40 anni⁷²⁷⁻⁷²⁹.

La salpingo-ovariectomia profilattica viene comunemente proposta come un'opzione associata di riduzione del rischio a tutte le donne portatrici di mutazioni *BRCA1* e *BRCA2* a partire dall'età di 35-40 anni, e comunque dopo avere completato il desiderio di prole. L'asportazione chirurgica comprende le ovaie e le tube sino al loro impianto nell'utero. Allo scopo di identificare carcinomi occulti delle tube di Falloppio viene comunemente applicato un protocollo patologico di dissezione delle tube specifico⁷³⁰. Successivamente, in considerazione del rischio residuo, anche se basso, di sviluppare un tumore primitivo

del peritoneo (legato alla possibile presenza di isole di tessuto ovarico peritoneale che potrebbero evolvere in carcinoma), si è dimostrato vantaggioso il dosaggio del CA125 anche dopo l'intervento.

La rimozione dell'utero generalmente non è indicata, anche se nelle BRCA1-mutate è stato visto un incremento statisticamente significativo di tumori dell'endometrio di tipo sieroso e questa informazione andrebbe fornita durante la consulenza genetica oncologica per questo tipo di donne⁷⁰². 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-effective⁷³¹.

Per evitare la menopausa anticipata indotta dalla salpingo-ovariectomia profilattica e migliorare la qualità di vita, alcuni studi stanno valutando la possibilità di eseguire una salpingectomia in giovane età con ovariectomia ritardata, come procedura alternativa nelle donne BRCA1/2-mutate⁷³²⁻⁷³⁴. In attesa di conoscere i risultati degli studi in corso sulla salpingectomia e successiva ovariectomia, nelle donne BRCA1-mutate sottoposte a salpingo-ooforectomia profilattica è talvolta preso in considerazione l'utilizzo di una terapia ormonale sostitutiva estrogenica fino all'età della menopausa naturale per evitare sintomatologia menopausale, senza che questa determini un aumentato rischio di sviluppare neoplasie mammarie⁷³⁵. Una revisione sistematica della terapia ormonale sostitutiva dopo salpingo-ovariectomia profilattica in queste donne dimostra un basso grado di accettazione⁷³⁶.

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 sistematica⁷²⁷ 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%⁷³⁷⁻⁷⁴¹ (tabella 11.1). Comunque, l'impatto della RM mammaria sulla mortalità per carcinoma mammario nella strategia di sorveglianza è ancora da dimostrare^{13,452}.

Tabella 11.1 Donne ad alto rischio comprese le BRCA-mutate: confronto tra mammografia e risonanza magnetica (modificata da Nelson et al., 2019⁷¹²)

Autore	MRI		Mammografia		MRI e mammografia combinate	
	Sensibilità	Specificità	Sensibilità	Specificità	Sensibilità	Specificità
Vreemann et al., 2018 ⁷³⁷	63%	95%	45%	98%	66%	94%
Cortesi et al., 2006 ⁷³⁸	100%	NR	50%	NR	NR	NR
Leach et al., 2005 ⁷³⁹	77%	81%	40%	93%	94%	77%
Le-Petross et al., 2011 ⁷⁴⁰	92%	87%	NR	82%	NR	NR
Rijnsburger et al., 2010 ⁷⁴¹	77%*	89,7%	35,5%*	94,6%	NR	NR

*Solo tumori invasivi.

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 positivi⁷⁴².

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 rischio⁷⁴³.

Una recente revisione della letteratura che ha valutato gli studi comprendenti l'uso dell'ecografia mammaria nelle pazienti BRCA-mutate ha mostrato una sensibilità media di tale metodica del 32%, una specificità del 96% e un positive predictive value del 29%, rispettivamente⁷⁴⁴.

In Italia, alcune regioni hanno deliberato le linee guida per la sorveglianza dei soggetti con mutazione genetica e nella tabella 11.2 sono riportate le procedure consigliate dalla Regione Emilia-Romagna⁷⁴⁵.

Tabella 11.2 Procedure consigliate per la sorveglianza delle BRCA1/2-carriers (Modificata da Cortesi et al., 2020⁷⁴⁵)

Metodica
Ecografia mammaria semestrale dal momento della detection mutazionale fino ai 69 anni.
Mammografia annuale dai 35 anni fino ai 69 anni, poi biennale fino ai 74 anni.
Risonanza magnetica (MRI) mammaria annuale a partire dall'età di 25 anni fino ai 74 anni
Ecografia transvaginale e CA125 ogni 6 mesi a partire dall'età di 30 anni.

CHEMIOPREVENZIONE

L'ASCO⁷⁴⁶ 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^{747,748}.

Come riportato da una recente metanalisi⁷⁴⁹, il tamoxifene ha evidenziato una significativa riduzione del rischio di carcinoma mammario controlaterale in pazienti portatrici di mutazione *BRCA*⁷⁵⁰⁻⁷⁵², pari al 53% nei *BRCA1* carriers e al 61% nei *BRCA2* carriers, ma al momento ulteriori studi sono necessari per valutare i pro e i contro del tamoxifene in questi pazienti.

In Italia, con la determina del 29/11/2017, AIFA ha inserito il tamoxifene (20 mg/die) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale istituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento preventivo del carcinoma mammario in donne ad alto rischio (donne con rischio di sviluppare un tumore della mammella nei futuri 5 anni $\geq 1,66\%$ secondo il modello di Gail – Allegato 5 – o con un rischio $>8\%$ a 10 anni nella decade 40-50 o $>30\%$ lifetime secondo il modello Tyrer-Cuzick – Allegato 5).

Inoltre, con la medesima determina del 29/11/2017 AIFA ha inserito raloxifene nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per il trattamento preventivo del carcinoma mammario in donne in post-menopausa ad alto rischio (rischio di sviluppare un carcinoma mammario nei futuri 5 anni $\geq 1,66\%$ secondo il modello Gail – Allegato 5 – o con un rischio $>8\%$ a 10 anni nella decade 40-50 o $>30\%$ lifetime secondo Tyrer-Cuzick – Allegato 5).

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

Comunque le linee guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) raccomandano di offrire il tamoxifene e l'anastrozolo per donne ad alto/moderato rischio, rispettivamente in pre- e post-

menopausa. 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)⁷⁵³.

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 mammario⁷⁵⁴. È stata dimostrata una correlazione inversa tra dieta sana e rischio di carcinoma mammario⁷⁵⁵ e l'attività fisica effettuata durante l'adolescenza sembra associarsi ad una riduzione del rischio di carcinoma mammario⁷⁵⁶.

Uno studio caso-controllo in famiglie con tumori mammari ed ovarici⁷⁵⁷ ha dimostrato che livelli sierici elevati di IGF-1 si associano ad un'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-1⁷⁵⁸.

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 ovarico⁷⁵⁹. 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 trattamento⁷⁶⁰.

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 mammaria⁷⁶¹.

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%, rispettivamente⁷⁶². 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 vitro⁷⁶³ anche se i numeri sono troppo piccoli.

11.3 Trattamento delle pazienti con variante 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 recidiva⁷⁶⁴. Nell'ambito di una recente metanalisi è stato riportato un aumento significativo (aumento del rischio relativo di circa 4,5 volte) del rischio di recidive locoregionali in pazienti trattati con chirurgia conservativa con successiva radioterapia rispetto a coloro trattati con mastectomia, senza tuttavia un impatto in termini di rischio di carcinoma mammario controlaterale, recidiva di malattia e mortalità⁷⁶⁵. A scopo profilattico, è stata utilizzata l'irradiazione della mammella controlaterale in uno studio di fase II caso/controllo su 162 pazienti *BRCA*-mutate, con una riduzione dell'80% del rischio di neoplasia controlaterale⁷⁶⁶. Si ritiene opportuno, in donne affette in età inferiore a 30 anni, offrire un trattamento radicale in assenza di RT alla luce di alcuni studi sull'uso della mammografia diagnostica che sembra aumentare il rischio di prime neoplasie in giovani donne^{767,768}. Sebbene con risultati diversi attraverso i vari studi, la radioterapia, la chemioterapia, l'ovariectomia e il tamoxifene si associano ad una diminuzione del rischio di eventi omolaterali, così come avviene nel

carcinoma della mammella sporadico. Infine, nessuna differenza in OS a 15 anni è stata osservata tra pazienti *BRCA1/BRCA2*-mutate che scelgono di sottoporsi a mastectomia rispetto a chirurgia conservativa⁷⁶⁹.

Per quanto riguarda il rischio di sviluppare un tumore controlaterale, 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 diagnosi⁷⁷⁰. Tale rischio è più elevato anche in donne *BRCA*-mutate sottoposte ad annessiectomia⁷⁷¹ e dipende dall'età al momento della diagnosi iniziale⁷⁷². 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%)⁷⁷³.

Infine, alcuni dati suggeriscono che possa migliorare la sopravvivenza libera da malattia e globale⁷⁷⁴⁻⁷⁷⁸.

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)⁷⁷⁹.

QUESITO 37 GRADE. Nelle pazienti con carcinoma mammario operato e mutazione *BRCA* la mastectomia controlaterale profilattica è indicata?

RACCOMANDAZIONE: Nelle pazienti con carcinoma mammario operato e mutazione *BRCA* la mastectomia controlaterale profilattica potrebbe essere effettuata.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Outcome di beneficio. Il panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di beneficio: (breast cancer mortality, disease free interval, breast cancer incidence, quality of life, PROs). Le evidenze a supporto derivano da studi di natura osservazionale; la mastectomia profilattica controlaterale è risultata associata ad una riduzione significativa della breast cancer mortality (HR 0,46; IC95% 0,20-0,71) e della breast cancer incidence (OR 0,08; IC95% 0,03-0,19) e ad un miglioramento significativo in termini di disease free interval (HR 0,42; IC95% 0,26-0,69) rispetto alla non effettuazione di tale procedura. L'intervento è

risultato inoltre globalmente ben accettato (PROs) e con ripercussioni giudicate poco rilevanti in termini di qualità di vita. Tenuto conto di tali evidenze l'impatto dell'intervento sugli outcome di beneficio è stato definito grande da 9 votanti e moderato da 2 votanti (votanti totali 11). Tale giudizio è stato influenzato dalla qualità molto bassa dell'evidenza a causa di limitazioni nel disegno dello studio dei lavori inclusi (selection, detection, recall e attrition bias) e dell'imprecisione dei risultati di alcuni esiti.

Outcome di danno. Il panel ha identificato i seguenti outcome di danno: long term coping with cosmetic results, early e late physical morbidity. Cinque studi osservazionali hanno riportato gli effetti della mastectomia profilattica controlaterale sulla reazione a lungo termine circa i risultati cosmetici. Nessuno studio ha riportato gli effetti in termini di early e late physical morbidity. Tenuto conto di quest'ultimo aspetto e della qualità molto bassa dell'evidenza, l'impatto dell'intervento sugli outcome di danno è stato giudicato moderato dalla totalità dei votanti (votanti totali 10).

Considerati i limiti derivanti dalla natura osservazionale degli studi inclusi e la qualità molto bassa dell'evidenza, il panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno incerto a favore della mastectomia controlaterale profilattica.

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

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

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Aggiornato aprile 2023

Votanti: Stefania Gori, Maria Vittoria Dieci, Laura Biganzoli, Laura Cortesi, Chiara Dellepiane, Carmen Criscitiello, Alessia Levaggi, Lucio Fortunato, Caterina Marchiò, Filippo Montemurro, Alberto Zambelli.

Non votanti: Massimo Calabrese

Bibliografia

1. Altschuler A, Nekhlyudov L, Rolnick SJ, et al. Positive, negative, and disparate--women's differing long-term psychosocial experiences of bilateral or contralateral prophylactic mastectomy. *Breast J* 2008; 14(1):25-32.
2. Evans DG, Ingham SL, Baidam A, et al. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 140(1):135-42.
3. Frost MH, Hoskin TL, Hartmann LC, et al. Contralateral prophylactic mastectomy: long-term consistency of satisfaction and adverse effects and the significance of informed decision-making, quality of life, and personality traits. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(11):3110-6.
4. Frost MH, Slezak JM, Tran NV, et al. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance. *J Clin Oncol.* 2005; 23(31):7849-56.
5. Geiger AM, West CN, Nekhlyudov L, et al. Contentment with quality of life among breast cancer survivors with and without contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol.* 2006; 24(9):1350-6.
6. Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. *Ann Oncol.* 2013; 24(8):2029-35.
7. Hwang ES, Locklear TD, Rushing CN, et al. Patient-reported outcomes after choice for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol.* 2016; 34(13):1518-27.
8. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ.* 2014; 348:g226.
9. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2004; 22(12):2328-35.
10. Montgomery LL, Tran KN, Heelan MC, et al. Issues of regret in women with contralateral prophylactic mastectomies. *Ann Surg Oncol.* 1999; 6(6):546-52.

11. Unukovych D, Sandelin K, Liljegren A et al. Contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer patients with a family history: a prospective 2-years follow-up study of health related quality of life, sexuality and body image. *Eur J Cancer*. 2012; 48(17):3150-6.
12. Van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2005; 93(3):287-92.

Bibliografia

- 1 I numeri del cancro in Italia 2020. A-A-S-IA Available from: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori_web.pdf
- 2 I numeri del cancro in Italia 2019. AIOM-AIRTUM-Fondazione AIOM Available from: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf
- 3 Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol* 2017; 27:2737-2743.
- 4 Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P et al. Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. *Insights Imaging* 2017; 8:11-18.
- 5 Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C et al. Breast cancer screening and diagnosis: a synopsis of the European breast guidelines. *Ann Intern Med* 2020; 172:46.
- 6 European guidelines on breast cancer screening and diagnosis. Available from: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/en/ecibc/european-breast-cancer-guidelines>
- 7 Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1784-1792.
- 8 Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012; 19:42-56.
- 9 Cornford EJ, Turnbull AE, James JJ et al. Accuracy of GE digital breast tomosynthesis vs supplementary mammographic views for diagnosis of screen-detected soft-tissue breast lesions. *Br J Radiol* 2016; 89:20150735.
- 10 Whelehan P, Heywang-Köbrunner SH, Vinnicombe SJ et al. Clinical performance of Siemens digital breast tomosynthesis versus standard supplementary mammography for the assessment of screen-detected soft-tissue abnormalities: a multi-reader study. *Clin Radiol* 2017; 72:95.e9-95.e15.
- 11 Mall S, Noakes J, Kossoff M et al. Can digital breast tomosynthesis perform better than standard digital mammography work-up in breast cancer assessment clinic? *Eur Radiol* 2018; 28:5182-5194.
- 12 Bernardi D, Belli P, Benelli E et al. Digital breast tomosynthesis (DBT): recommendations from the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by the Italian Society of Medical Radiology (SIRM) and the Italian Group for Mammography Screening (GISMa). *Radiol Med (Torino)* 2017; 122:723-730.
- 13 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.
- 14 Phi X-A, Saadatmand S, Bock GHD et al. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer* 2016; 114:631-637.

- 15 Bevelacqua JJ, Welsh J, Mortazavi SMJ et al. Comments on “Radiation induced breast cancer risk in BRCA mutation carriers from low-dose radiological exposures: a systematic review.” *Radioprotection* 2018; 53:67-68.
- 16 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). *Invest Radiol* 2011; 46:94-105.
- 17 Kuhl C, Weigel S, Schrading S et al. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: The EVA Trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1450-1457.
- 18 Henderson TO. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med* 2010; 152:444.
- 19 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 (Torino)* 2016; 121:834-837.
- 20 Nelson HD, Fu R, Zakher B et al. Medication use for the risk reduction of primary breast cancer in women. *JAMA* 2019; 322:868.
- 21 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.
- 22 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.
- 23 DeCensi A, Dunn BK, Puntoni M et al. Exemestane for breast cancer prevention: a critical shift? *Cancer Discov* 2012; 2:25-40.
- 24 Cuzick J, Sestak I, Forbes JF et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 395:117-122.
- 25 DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A et al. Randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol* 2019; 37:1629-1637.
- 26 Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004; 23:1111-1130.
- 27 Sigl V, Owusu-Boaitey K, Joshi PA et al. RANKL/RANK control BRCA1 mutation-driven mammary tumors. *Cell Res* 2016; 26:761-774.
- 28 Hanby AM, Walker C, Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics: Tumours of the breast and female genital organs. WHO Classification of Tumours series - volume IV. Lyon, France: IARC Press. *Breast Cancer Res* 2004; 6:133.
- 29 Lakhani SR, Vijver MJ van de, 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.
- 30 Elston 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.

- 31 Sørli T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98:10869-10874.
- 32 Sørli T, Tibshirani R, Parker J et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100:8418-8423.
- 33 Vijver MJ van de, He YD, Veer LJ van 't et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1999-2009.
- 34 Lehmann BD, Jovanović B, Chen X et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection. *PLOS One* 2016; 11:e0157368.
- 35 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; 121:2750-2767.
- 36 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.
- 37 Balic M, Gnant M, Harbeck N et al. St. Gallen/Vienna 2023: Optimization of treatment for patients with primary breast cancer - a Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care* 2023. doi:10.1159/000530584.
- 38 Cheang MCU, Chia SK, Voduc D et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal b breast cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2009; 101:736-750.
- 39 Simon R. Clinical trial designs for evaluating the medical utility of prognostic and predictive biomarkers in oncology. *Pers Med* 2010; 7:33-47.
- 40 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.
- 41 Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:111-121.
- 42 Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 385:2336-2347.
- 43 Cardoso F, Veer LJ van't, Bogaerts J et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:717-729.
- 44 Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol* 2021; 32:1216-1235.
- 45 Amin MB, Greene FL, Edge SB et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:93-99.
- 46 Weiss A, Chavez-MacGregor M, Lichtensztajn DY et al. Validation study of the American Joint Committee on Cancer eighth edition prognostic stage compared with the anatomic stage in breast cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4:203.
- 47 Giuliano AE, 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; 306:385.

- 48 Galimberti V, Cole BF, Zurrída 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.
- 49 Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB et al. Breast cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:290-303.
- 50 Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D et al. Prognostic factors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:966-978.
- 51 Meattini I, Desideri I, Saieva C et al. Impact of sentinel node tumor burden on outcome of invasive breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2014; 40:1195-1202.
- 52 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.
- 53 Soerjomataram I, Louwman MWJ, Ribot JG et al. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107:309-330.
- 54 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.
- 55 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 (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134:e48-e72.
- 56 Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Ann Oncol* 2012; 23:3063-3069.
- 57 Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes. *JAMA Oncol* 2016; 2:1354.
- 58 Dieci MV, Mathieu MC, Guarneri V et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials. *Ann Oncol* 2015; 26:1698-1704.
- 59 Loi S, Drubay D, Adams S et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2019; 37:559-569.
- 60 Adams S, Gray RJ, Demaria S et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase iii randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol* 2014; 32:2959-2966.
- 61 Salgado R, Denkert C, Demaria S et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015; 26:259-271.
- 62 Loi S, Sirtaine N, Piette F et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase iii randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol* 2013; 31:860-867.
- 63 Modi S, Park H, Murthy RK et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with her2-low-expressing advanced breast cancer: results from a phase Ib study. *J Clin Oncol* 2020; 38:1887-1896.
- 64 Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab Deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022; 387:9-20.

- 65 Banerji U, Herpen CML van, Saura C et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol* 2019; 20:1124-1135.
- 66 Villegas SL, Nekljudova V, Pfarr N et al. Therapy response and prognosis of patients with early breast cancer with low positivity for hormone receptors – An analysis of 2765 patients from neoadjuvant clinical trials. *Eur J Cancer* 2021; 148:159-170.
- 67 Dieci MV, Griguolo G, Bottosso M et al. Impact of estrogen receptor levels on outcome in non-metastatic triple negative breast cancer patients treated with neoadjuvant/adjuvant chemotherapy. *NPJ Breast Cancer* 2021; 7:101.
- 68 Viale G, Regan MM, Maiorano E et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25:3846-3852.
- 69 Schmid P, Cortes J, Pusztai L et al. Pembrolizumab for Early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2020; 382:810-821.
- 70 Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396:1090-1100.
- 71 Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46:1296-1316.
- 72 Alabousi M, Zha N, Salameh J-P et al. Digital breast tomosynthesis for breast cancer detection: a diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2020; 30:2058-2071.
- 73 Iotti V, Ravaioli S, Vacondio R et al. Contrast-enhanced spectral mammography in neoadjuvant chemotherapy monitoring: a comparison with breast magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res* 2017; 19:106.
- 74 Ciatto S, Pacini P, Azzini V et al. Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study. *Cancer* 1988; 61:1038-1040.
- 75 Ravaioli A, Pasini G, Polsellì A et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72:53-60.
- 76 Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. *Breast* 2012; 21:112-123.
- 77 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.
- 78 Koolen BB, Peeters M-JTFDV, 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.
- 79 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.

- 80 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 Cancer Netw JNCCN* 2007; 5 Suppl 1:S1-22; quiz S23-2.
- 81 Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. *RadioGraphics* 2007; 27:S215-S229.
- 82 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.
- 83 Groheux D, Moretti J-L, Baillet G et al. Effect of 18F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical stage II and III BREAST CANCER. *Int J Radiat Oncol* 2008; 71:695-704.
- 84 Hoeven JJM van der, Krak NC, Hoekstra OS et al. ¹⁸F-2-Fluoro-2-Deoxy-Glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1253-1259.
- 85 Niikura N, Costelloe CM, Madewell JE et al. FDG-PET/CT compared with conventional imaging in the detection of distant metastases of primary breast cancer. *The Oncologist* 2011; 16:1111-1119.
- 86 Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer. *Ann Surg* 2013; 257:249-255.
- 87 Zhu X, Huang J, Zhang K et al. Diagnostic value of contrast-enhanced spectral mammography for screening breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2018; 18:e985-e995.
- 88 Peters NHGM, Esser S van, Bosch MAAJ van den 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.
- 89 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.
- 90 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.
- 91 Parker A, Schroen AT, Brenin DR. MRI utilization in newly diagnosed breast cancer: a survey of practicing surgeons. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:2600-2606.
- 92 Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P et al. The association of surgical margins and local recurrence in women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:3811-3821.
- 93 Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L et al. Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy, and comparison with alternative tests: individual patient data meta-analysis. *BMC Cancer* 2015; 15:662.
- 94 Bobo JK. Findings From 752 081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:971-976.
- 95 Mannu GS, Wang Z, Broggio J et al. Invasive breast cancer and breast cancer mortality after ductal carcinoma in situ in women attending for breast screening in England, 1988-2014: population based observational cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1570.

- 96 Litière S, Werutsky G, Fentiman IS et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I–II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:412-419.
- 97 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227-1232.
- 98 Arriagada R, Lê MG, Rochard F et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996; 14:1558-1564.
- 99 Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy. *Cancer* 2003; 98:697-702.
- 100 Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11:19-25.
- 101 Erbas B, Provenzano E, Armes J et al. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97:135-144.
- 102 Katz SJ, Lantz PM, Janz NK et al. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:5526-5533.
- 103 Ernster VL, Barclay J. Increases in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast in relation to mammography: a dilemma. *JNCI Monogr* 1997; 1997:151-156.
- 104 Visser LL, Groen EJ, Leeuwen FE van et al. Predictors of an invasive breast cancer recurrence after DCIS: a systematic review and meta-analyses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28:835-845.
- 105 Riou O, Lemanski C, Guillaumon V et al. Role of the radiotherapy boost on local control in ductal carcinoma *in situ*. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012:1-5.
- 106 Moran MS, Zhao Y, Ma S et al. Association of Radiotherapy boost for ductal carcinoma in situ with local control after whole-breast radiotherapy. *JAMA Oncol* 2017; 3:1060.
- 107 Vapiwala N, Hwang W-T, 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; 123:1324-1332.
- 108 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. *Am J Roentgenol* 2015; 204:878-888.
- 109 Rauch GM, Hobbs BP, Kuerer HM 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.
- 110 Morrow M. De-escalating and escalating surgery in the management of early breast cancer. *Breast* 2017; 34:S1-S4.
- 111 Mamtani A, Romanoff A, Baser R et al. Adoption of SSO-ASTRO Margin Guidelines for Ductal Carcinoma in Situ: what is the impact on use of additional surgery? *Ann Surg Oncol* 2021; 28:295-302.
- 112 Davey MG, O’Flaherty C, Cleere EF et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma *in situ*: systematic review and meta-analysis. *BJS Open* 2022; 6. doi:10.1093/bjsopen/zrac022.

- 113 Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *JNCI Monogr* 2010; 2010:162-177.
- 114 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. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2011; 103:478-488.
- 115 Chua BH, Link EK, Kunkler IH et al. Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3-07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2022; 400:431-440.
- 116 Hwang ES, Hyslop T, Lynch T et al. The COMET (Comparison of Operative versus Monitoring and Endocrine Therapy) trial: a phase III randomised controlled clinical trial for low-risk ductal carcinoma in situ (DCIS). *BMJ Open* 2019; 9:e026797.
- 117 Francis A, Thomas J, Fallowfield L et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS; the LORIS trial. *Eur J Cancer* 2015; 51:2296-2303.
- 118 Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L et al. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ – The LORD study. *Eur J Cancer* 2015; 51:1497-1510.
- 119 Kanbayashi C, Iwata H. Current approach and future perspective for ductal carcinoma in situ of the breast. *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47:671-677.
- 120 McCormick B, Winter KA, Woodward W et al. Randomized phase III trial evaluating radiation following surgical excision for good-risk ductal carcinoma in situ: long-term report from NRG Oncology/RTOG 9804. *J Clin Oncol* 2021; 39:3574-3582.
- 121 Hughes LL, Wang M, Page DL et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27:5319-5324.
- 122 Solin LJ, Gray R, Hughes LL et al. Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-year results from the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol* 2015; 33:3938-3944.
- 123 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.
- 124 Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:170-8.
- 125 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.
- 126 Fisher B. 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.
- 127 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.
- 128 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.

- 129 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.
- 130 Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016; 387:849-856.
- 131 Gupta A, Jhavar SR, Sayan M et al. Cost-effectiveness of adjuvant treatment for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2021; 39:2386-2396.
- 132 Zhao Y, Sun H-F, Chen M-T et al. Clinicopathological characteristics and survival outcomes in Paget disease: a SEER population-based study. *Cancer Med* 2018; 7:2307-2318.
- 133 Costarelli L, Cianchetti E, Corsi F et al. Microinvasive breast carcinoma: an analysis from ten Senonetwork Italia breast centres. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45:147-152.
- 134 Nakhliis F, Gilmore L, Gelman R et al. Incidence of adjacent synchronous invasive carcinoma and/or ductal carcinoma in-situ in patients with lobular neoplasia on core biopsy: results from a prospective multi-institutional registry (TBCRC 020). *Ann Surg Oncol* 2016; 23:722-728.
- 135 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.
- 136 Gojon H, Fawunmi D, Valachis A. Sentinel lymph node biopsy in patients with microinvasive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2014; 40:5-11.
- 137 Zavagno G, Belardinelli V, Marconato R et al. Sentinel lymph node metastasis from mammary ductal carcinoma in situ with microinvasion. *Breast* 2007; 16:146-151.
- 138 Flanagan MR, Stempel M, Brogi E et al. Is sentinel lymph node biopsy required for a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol* 2019; 26:2738-2746.
- 139 Magnoni F, Massari G, Santomauro G et al. Sentinel lymph node biopsy in microinvasive ductal carcinoma *in situ*. *Br J Surg* 2019; 106:375-383.
- 140 Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ et al. Atypical hyperplasia of the breast — risk assessment and management options. *N Engl J Med* 2015; 372:78-89.
- 141 Fisher ER, Land SR, Fisher B et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Cancer* 2004; 100:238-244.
- 142 The American Society of Breast Surgeons Consensus Statements. Available at: https://www.breastsurgeons.org/new_layout/about/statements/index.php#consensus_statements
- 143 Mooney KL, Bassett LW, Apple SK. Upgrade rates of high-risk breast lesions diagnosed on core needle biopsy: a single-institution experience and literature review. *Mod Pathol* 2016; 29:1471-1484.
- 144 Schmidt H, Arditi B, Wooster M et al. Observation versus excision of lobular neoplasia on core needle biopsy of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 168:649-654.
- 145 Nakhliis F, Harrison BT, Giess CS et al. Evaluating the rate of upgrade to invasive breast cancer and/or ductal carcinoma in situ following a core biopsy diagnosis of non-classic lobular carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol* 2019; 26:55-61.
- 146 Desai AA, Jimenez RE, Hoskin TL et al. Treatment Outcomes for pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2018; 25:3064-3068.

- 147 Lien H-C, Chen Y-L, Juang Y-L et al. Frequent alterations of HER2 through mutation, amplification, or overexpression in pleomorphic lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 150:447-455.
- 148 Hanna TP, King WD, Thibodeau S et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 371:m4087.
- 149 Decreto Ministeriale 70/2015 e Documento Conferenza Stato regioni sulla Revisione delle Linee Guida organizzative e delle Raccomandazioni per la Rete Oncologica. Available from: <http://www.statoregioni.it/it/conferenza-stato-regioni/sedute-2019/seduta-del-17042019/atti/repertorio-atto-n-59csr/> & <https://www.camera.it/temiap/2016/09/23/OCD177-2353.pdf>
- 150 Biganzoli L, Marotti L, Hart CD et al. Quality indicators in breast cancer care: an update from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2017; 86:59-81.
- 151 Leeuwen MT van, Falster MO, Vajdic CM et al. Reoperation after breast-conserving surgery for cancer in Australia: statewide cohort study of linked hospital data. *BMJ Open* 2018; 8:e020858.
- 152 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.
- 153 McDermott AM, Wall DM, Waters PS et al. Surgeon and breast unit volume-outcome relationships in breast cancer surgery and treatment. *Ann Surg* 2013; 258:808-814.
- 154 Riba LA, Gruner RA, Fleishman A et al. Surgical risk factors for the delayed initiation of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2018; 25:1904-1911.
- 155 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; 97:539-544.
- 156 Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233-1241.
- 157 Maaren MC van, Munck L de, Bock GH de 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.
- 158 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; 133:831-841.
- 159 Chen Q-X, Wang X-X, Lin P-Y et al. The different outcomes between breast-conserving surgery and mastectomy in triple-negative breast cancer: a population-based study from the SEER 18 database. *Oncotarget* 2017; 8:4773-4780.
- 160 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. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:3469-3476.
- 161 Boniface J de, 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 Cancer* 2017; 17:379.
- 162 Saifi O, Chahrour MA, Li Z et al. Is breast conservation superior to mastectomy in early stage triple negative breast cancer? *Breast* 2022; 62:144-151.

- 163 Group) E (Early BCTC. 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; 383:2127-2135.
- 164 Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32:1507-1515.
- 165 Nandikolla A, Venugopal S, Anampa J. Breast cancer in patients with Li-Fraumeni syndrome: a case-series study and review of literature. *Breast Cancer Targets Ther* 2017; 9:207-215.
- 166 Gschwantler-Kaulich D, Leser C, Salama M et al. Direct-to-implant breast reconstruction: higher complication rate vs cosmetic benefits. *Breast J* 2018; 24:957-964.
- 167 Davey MG, O'Donnell JPM, Boland MR et al. Optimal localization strategies for non-palpable breast cancers –A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast* 2022; 62:103-113.
- 168 Liang DH, Black D, Yi M et al. Clinical outcomes using magnetic seeds as a non-wire, non-radioactive alternative for localization of non-palpable breast lesions. *Ann Surg Oncol* 2022; 29:3822-3828.
- 169 Fregatti P, Gipponi M, Atzori G et al. The Margins' Challenge: risk factors of residual disease after breast conserving surgery in early-stage breast cancer. *In Vivo* 2022; 36:814-820.
- 170 Rosenkranz KM, Ballman K, McCall L et al. The Feasibility of breast-conserving surgery for multiple ipsilateral breast cancer: an initial report from ACOSOG Z11102 (Alliance) Trial. *Ann Surg Oncol* 2018; 25:2858-2866.
- 171 Boniface J de, Szulkin R, Johansson ALV. Survival after breast conservation vs mastectomy adjusted for comorbidity and socioeconomic status. *JAMA Surg* 2021; 156:628.
- 172 Fitzal F, Bolliger M, Dunkler D et al. Retrospective, multicenter analysis comparing conventional with oncoplastic breast conserving surgery: oncological and surgical outcomes in women with high-risk breast cancer from the OPBC-01/iTOP2 Study. *Ann Surg Oncol* 2022; 29:1061-1070.
- 173 Rocco N, Catanuto G, Cinquini M et al. Should oncoplastic breast conserving surgery be used for the treatment of early stage breast cancer? Using the GRADE approach for development of clinical recommendations. *Breast* 2021; 57:25-35.
- 174 Winters ZE, Horsnell J, Elvers KT et al. Systematic review of the impact of breast-conserving surgery on cancer outcomes of multiple ipsilateral breast cancers. *BJS Open* 2018; 2:162-174.
- 175 Lorenzi FD, 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; 23:1852-1859.
- 176 Yau C, Osdoit M, Noordaa M van der et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol* 2022; 23:149-160.
- 177 Varghese J, Gohari SS, Rizki H et al. A systematic review and meta-analysis on the effect of neoadjuvant chemotherapy on complications following immediate breast reconstruction. *Breast* 2021; 55:55-62.
- 178 Fernández-Delgado J, López-Pedraza MJ, Blasco JA et al. Satisfaction with and psychological impact of immediate and deferred breast reconstruction. *Ann Oncol* 2008; 19:1430-1434.

- 179 Romanoff A, Zabor EC, Stempel M et al. A comparison of patient-reported outcomes after nipple-sparing mastectomy and conventional mastectomy with reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2018; 25:2909-2916.
- 180 Mota BS, Riera R, Ricci MD et al. Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016. doi:10.1002/14651858.CD008932.pub3.
- 181 Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G et al. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer. *Ann Surg* 2010; 251:632-639.
- 182 Headon HL, Kasem A, Mokbel K. The oncological safety of nipple-sparing mastectomy: a systematic review of the literature with a pooled analysis of 12,358 procedures. *Arch Plast Surg* 2016; 43:328-338.
- 183 Galimberti 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.
- 184 Peled AW, Wang F, Foster RD et al. Expanding the indications for total skin-sparing mastectomy: is it safe for patients with locally advanced disease? *Ann Surg Oncol* 2016; 23:87-91.
- 185 Lee K-T, Mun G-H. Updated evidence of acellular dermal matrix use for implant-based breast reconstruction: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:600-610.
- 186 Garzotto F, Comoretto RI, Michieletto S et al. Preoperative non-palpable breast lesion localization, innovative techniques and clinical outcomes in surgical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 2021; 58:93-105.
- 187 Basta MN, Gerety PA, Serletti JM et al. A systematic review and head-to-head meta-analysis of outcomes following direct-to-implant versus conventional two-stage implant reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2015; 136:1135-1144.
- 188 Vita R de, Buccheri EM, Villanucci A et al. Breast reconstruction actualized in nipple-sparing mastectomy and direct-to-implant, prepectoral polyurethane positioning: early experience and preliminary results. *Clin Breast Cancer* 2019; 19:e358-e363.
- 189 Remick J, Amin NP. Postmastectomy breast cancer radiation therapy. *StatPearls* 2023.
- 190 Christante D. Using complications associated with postmastectomy radiation and immediate breast reconstruction to improve surgical decision making. *Arch Surg* 2010; 145:873.
- 191 Nava MB, Pennati AE, Lozza L et al. Outcome of different timings of radiotherapy in implant-based breast reconstructions. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128:353-359.
- 192 Weber WP, Shaw J, Pusic A et al. Oncoplastic breast consortium recommendations for mastectomy and whole breast reconstruction in the setting of post-mastectomy radiation therapy. *Breast* 2022; 63:123-139.
- 193 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.
- 194 Hessler LK, Molitoris JK, Rosenblatt PY et al. Factors influencing management and outcome in patients with occult breast cancer with axillary lymph node involvement: analysis of the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* 2017; 24:2907-2914.
- 195 Kim BH, Kwon J, Kim K. Evaluation of the benefit of radiotherapy in patients with occult breast cancer: a population-based analysis of the SEER Database. *Cancer Res Treat* 2018; 50:551-561.
- 196 Baumrucker CC, Spring SR, Cohen BL et al. The effect of hospital volume on outcomes of patients with occult breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2021; 28:2128-2135.

- 197 Fayanju OM, Jeffe DB, Margenthaler JA. Occult primary breast cancer at a comprehensive cancer center. *J Surg Res* 2013; 185:684-689.
- 198 Ha SM, Chae EY, Cha JH et al. Breast MR Imaging before surgery: outcomes in patients with invasive lobular carcinoma by using propensity score matching. *Radiology* 2018; 287:771-777.
- 199 Wong SM, Prakash I, Trabulsi N et al. Evaluating the impact of breast density on preoperative MRI in invasive lobular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2018; 226:925-932.
- 200 Cocco D, El Sherif A, Wright MD et al. Invasive lobular breast cancer: data to support surgical decision making. *Ann Surg Oncol* 2021; 28:5723-5729.
- 201 Langlands F, White J, Kearins O et al. Contralateral breast cancer: incidence according to ductal or lobular phenotype of the primary. *Clin Radiol* 2016; 71:159-163.
- 202 Sledge GW, Chagpar A, Perou C. Collective wisdom: lobular carcinoma of the breast. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 18-21.
- 203 Vo TN, Meric-Bernstam F, Yi M et al. Outcomes of breast-conservation therapy for invasive lobular carcinoma are equivalent to those for invasive ductal carcinoma. *Am J Surg* 2006; 192:552-555.
- 204 Chamalidou C, Fohlin H, Albertsson P et al. Survival patterns of invasive lobular and invasive ductal breast cancer in a large population-based cohort with two decades of follow up. *Breast* 2021; 59:294-300.
- 205 Yang C, Lei C, Zhang Y et al. Comparison of overall survival between invasive lobular breast carcinoma and invasive ductal breast carcinoma: a propensity score matching study based on SEER Database. *Front Oncol* 2020; 10. doi:10.3389/fonc.2020.590643.
- 206 Schumacher K, Inciardi M, O'Neil M et al. Is axillary imaging for invasive lobular carcinoma accurate in determining clinical node staging? *Breast Cancer Res Treat* 2021; 185:567-572.
- 207 Canavese G, Catturich A, Vecchio C et al. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. *Ann Oncol* 2009; 20:1001-1007.
- 208 Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD 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.
- 209 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.
- 210 Wijaya WA, Peng J, He Y et al. Clinical application of axillary reverse mapping in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast* 2020; 53:189-200.
- 211 Gennaro M, Listorti C, Mariani L et al. Oncological safety of selective axillary dissection after axillary reverse mapping in node-positive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47:1606-1610.
- 212 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. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2006; 98:599-609.
- 213 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.

- 214 Gill G. 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; 16:266-275.
- 215 Zavagno G, Salvo GLD, Scalco G et al. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg* 2008; 247:207-213.
- 216 Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703-7720.
- 217 Ahmed M, Baker R, Rubio IT. Meta-analysis of aberrant lymphatic drainage in recurrent breast cancer. *Br J Surg* 2016; 103:1579-1588.
- 218 Vicini E, Leonardi MC, Fontana SKR et al. How to perform repeat sentinel node biopsy safely after a previous mastectomy: technical features and oncologic outcomes. *Ann Surg Oncol* 2022; 29:1750-1760.
- 219 Tinterri C, Gentile D, Gatzemeier W et al. Preservation of Axillary lymph nodes compared with complete dissection in T1–2 breast cancer patients presenting one or two metastatic sentinel lymph nodes: the SINODAR-ONE multicenter randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2022; 29:5732-5744.
- 220 Giuliano AE, McCall L, Beitsch P et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg* 2010; 252:426-433.
- 221 Giuliano AE. Axillary Dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011; 305:569.
- 222 Huang T-W, Su C-M, Tam K-W. Axillary management in women with early breast cancer and limited sentinel node metastasis: a systematic review and metaanalysis of real-world evidence in the post-ACOSOG Z0011 Era. *Ann Surg Oncol* 2021; 28:920-929.
- 223 Galimberti V, Cole BF, 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.
- 224 Solá M, Alberro JA, Fraile M et al. Complete Axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:120-127.
- 225 Andersson Y, Bergkvist L, Frisell J et al. Omitting completion axillary lymph node dissection after detection of sentinel node micrometastases in breast cancer: first results from the prospective SENOMIC trial. *Br J Surg* 2021; 108:1105-1111.
- 226 Ozcan LC, Giuliano AE. Is axillary lymph node dissection necessary after a positive sentinel lymph node biopsy? *Adv Surg* 2017; 51:165-178.
- 227 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.
- 228 Wong SM, Almana N, Choi J et al. Prognostic significance of residual axillary nodal micrometastases and isolated tumor cells after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2019; 26:3502-3509.

- 229 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. *Br J Surg* 2018; 105:1541-1552.
- 230 Keelan S, Boland MR, Ryan ÉJ et al. Long-term survival in patients with node-positive breast cancer who undergo sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy: meta-analysis. *Br J Surg* 2023; 110:324-332.
- 231 Cao S, Liu X, Cui J et al. Feasibility and reliability of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with positive axillary nodes at initial diagnosis: an up-to-date meta-analysis of 3,578 patients. *Breast* 2021; 59:256-269.
- 232 Montagna G, Mamtani A, Knezevic A et al. Selecting Node-positive patients for axillary downstaging with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2020; 27:4515-4522.
- 233 Piltin MA, Hoskin TL, Day CN et al. Oncologic outcomes of sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2020; 27:4795-4801.
- 234 Kahler-Ribeiro-Fontana S, Pagan E, Magnoni F et al. Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2021; 47:804-812.
- 235 Wong SM, Basik M, Florianova L et al. Oncologic safety of sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2021; 28:2621-2629.
- 236 Moo T-A, Edelweiss M, Hajiyeva S 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.
- 237 Thomssen C, Balic M, Harbeck N et al. St. Gallen/Vienna 2021: A brief summary of the consensus discussion on customizing therapies for women with early breast cancer. *Breast Care* 2021; 16:135-143.
- 238 Leonardi MC, Arrobio C, Gandini S et al. Predictors of positive axillary non-sentinel lymph nodes in breast cancer patients with positive sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *Radiother Oncol* 2021; 163:128-135.
- 239 Polgár C, Limbergen EV, Pötter R et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 2010; 94:264-273.
- 240 Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol* 2009; 74:987-1001.
- 241 Coles CE, Griffin CL, Kirby AM et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390:1048-1060.
- 242 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; 378:1707-1716.

- 243 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.
- 244 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.
- 245 Whelan T. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *Cancer Spectrum Knowl Environ* 2002; 94:1143-1150.
- 246 Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395:1613-1626.
- 247 Meattini I, Becherini C, Boersma L et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol* 2022; 23:e21-e31.
- 248 Meattini I, Palumbo I, Becherini C et al. The Italian Association for Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO) position statements for postoperative breast cancer radiation therapy volume, dose, and fractionation. *Radiol Med (Torino)* 2022; 127:1407-1411.
- 249 Bartelink H, Maingon P, Poortmans P et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:47-56.
- 250 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; 8:145-152.
- 251 Meattini I, Marrazzo L, Saieva C et al. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast cancer: long-term results of the randomized phase III APBI-IMRT-Florence Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38:4175-4183.
- 252 Vicini FA, Cecchini RS, White JR et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet* 2019; 394:2155-2164.
- 253 Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394:2165-2172.
- 254 Correa C, Harris EE, Leonardi MC et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7:73-79.
- 255 Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387:229-238.
- 256 Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:1269-1277.

- 257 Orecchia R, Veronesi U, Maisonneuve P et al. Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol* 2021; 22:597-608.
- 258 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. *Pract Radiat Oncol* 2016; 6:e219-e234.
- 259 Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:307-316.
- 260 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. *Ann Oncol* 2017; 28:1700-1712.
- 261 Donker M, Tienhoven G van, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1303-1310.
- 262 Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø 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; 34:314-320.
- 263 Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21:1602-1610.
- 264 Hershman DL, Wang X, McBride R et al. Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. *Int J Radiat Oncol* 2006; 65:1353-1360.
- 265 Olivotto IA, Lesperance 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* 2009; 27:16-23.
- 266 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.
- 267 Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D et al. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 71:102-116.
- 268 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; 190:352-357.
- 269 Ismaili N, Elmajjaoui S, Lalya I et al. Anthracycline and concurrent radiotherapy as adjuvant treatment of operable breast cancer: a retrospective cohort study in a single institution. *BMC Res Notes* 2010; 3:247.
- 270 Arcangeli G, Pinnarò P, Rambone R et al. A phase III randomized study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol* 2006; 64:161-167.
- 271 Dubey A, Recht A, Come SE et al. Concurrent CMF and radiation therapy for early stage breast cancer: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol* 1999; 45:877-884.

- 272 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.
- 273 Mamounas EP, Untch M, Mano MS et al. Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE. *Ann Oncol* 2021; 32:1005-1014.
- 274 Huang EH, Tucker SL, Strom EA et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004; 22:4691-4699.
- 275 McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, 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* 2007; 68:1004-1009.
- 276 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.
- 277 Bear HD, Anderson S, Brown A et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21:4165-4174.
- 278 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.
- 279 But-Hadžić J, Bilban-Jakopin C, Hadžić V. The role of radiation therapy in locally advanced breast cancer. *Breast J* 2010; 16:183-188.
- 280 Ueno NT, Fernandez JRE, Cristofanilli M et al. International Consensus on the clinical management of inflammatory breast cancer from the Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer Research Program 10th Anniversary Conference. *J Cancer* 2018; 9:1437-1447.
- 281 Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012; 30:3960-3966.
- 282 Huang EH, Tucker SL, Strom EA et al. Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* 2005; 62:351-357.
- 283 Group (EBCTCG) EBCTC. 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; 379:432-444.
- 284 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.
- 285 Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386:1341-1352.

- 286 Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2021. doi:10.1002/14651858.CD006243.pub2.
- 287 Yerushalmi R, Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma—rare types: review of the literature. *Ann Oncol* 2009; 20:1763-1770.
- 288 Dieci MV, Orvieto E, Dominici M et al. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. *The Oncologist* 2014; 19:805-813.
- 289 Seethala RR, Ciepły K, Barnes EL et al. Progressive genetic alterations of adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135:123-130.
- 290 Cristofanilli M, Gonzalez-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.
- 291 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.
- 292 Vargas A-C, Lakhani SR, Simpson PT. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: molecular pathology and clinical impact. *Future Oncol* 2009; 5:233-243.
- 293 Monhollen L, Morrison C, Ademuyiwa FO et al. Pleomorphic lobular carcinoma: a distinctive clinical and molecular breast cancer type. *Histopathology* 2012; 61:365-377.
- 294 Pagani O, Francis PA, Fleming GF et al. Absolute improvements in freedom from distant recurrence to tailor adjuvant endocrine therapies for premenopausal women: results from TEXT and SOFT. *J Clin Oncol* 2020; 38:1293-1303.
- 295 Bui KT, Willson ML, Goel S et al. Ovarian suppression for adjuvant treatment of hormone receptor-positive early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2020. doi:10.1002/14651858.CD013538.
- 296 Kim H-A, Lee JW, Nam SJ et al. Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal breast cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2020; 38:434-443.
- 297 Gray RG, Rea D, 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* 2013; 31:5-5.
- 298 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; 32:3948-3958.
- 299 Kim H-A, Ahn SH, Nam SJ et al. The role of the addition of ovarian suppression to tamoxifen in young women with hormone-sensitive breast cancer who remain premenopausal or regain menstruation after chemotherapy (ASTRRA): study protocol for a randomized controlled trial and progress. *BMC Cancer* 2016; 16:319.
- 300 Noh WC, Lee Jong W, Nam SJ et al. Role of adding ovarian function suppression to tamoxifen in young women with hormone-sensitive breast cancer who remain premenopausal or resume menstruation after chemotherapy: The ASTRRA study. *J Clin Oncol* 2018; 36:502-502.
- 301 Ribí K, Luo W, Bernhard J et al. Adjuvant tamoxifen plus ovarian function suppression versus tamoxifen alone in premenopausal women with early breast cancer: patient-reported outcomes in the suppression of ovarian function trial. *J Clin Oncol* 2016; 34:1601-1610.

- 302 Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:436-446.
- 303 Bernhard J, Luo W, Ribi K et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *Lancet Oncol* 2015; 16:848-858.
- 304 Francis PA, Pagani O, Fleming GF et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:122-137.
- 305 Pagani O, Walley BA, Fleming GF et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer: long-term follow-up of the combined TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol* 2023; 41:1376-1382.
- 306 Franzoi MA, Agostinetti E, Perachino M et al. Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. *Lancet Oncol* 2021; 22:e303-e313.
- 307 Pan H, Gray R, Braybrooke J et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017; 377:1836-1846.
- 308 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.
- 309 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. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1262-1271.
- 310 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; 24:355-361.
- 311 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.
- 312 Jin H, Tu D, Zhao N et al. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol* 2012; 30:718-721.
- 313 Mamounas EP, Jeong J-H, Wickerham DL et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 Trial. *J Clin Oncol* 2008; 26:1965-1971.
- 314 Jakesz R, Greil R, Gnant M et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the Randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1845-1853.
- 315 Krekow LK, Hellerstedt BA, Collea RP et al. Incidence and predictive factors for recovery of ovarian function in amenorrhoeic women in their 40s treated with letrozole. *J Clin Oncol* 2016; 34:1594-1600.
- 316 Regan MM, Francis PA, Pagani O et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol* 2016; 34:2221-2231.

- 317 Placido SD, Gallo C, Laurentiis MD et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19:474-485.
- 318 Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351:1451-67.
- 319 Cuzick J, Sestak I, Baum M et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:1135-1141.
- 320 Dowsett M, Sestak I, Regan MM et al. Integration of clinical variables for the prediction of late distant recurrence in patients with estrogen receptor-positive breast cancer treated with 5 years of endocrine therapy: CTS5. *J Clin Oncol* 2018; 36:1941-1948.
- 321 Andre F, Ismaila N, Allison KH et al. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2022; 40:1816-1837.
- 322 Mastro LD, 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* 2019; 37:504-504.
- 323 Tjan-Heijnen VCG, Hellemond IEG van, Peer PGM et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1502-1511.
- 324 Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:88-99.
- 325 Mamounas EP, Bandos H, Rastogi P et al. Ten-year update: NRG Oncology/NSABP B-42 randomized trial: extended letrozole therapy in early-stage breast cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2023. doi:10.1093/jnci/djad078.
- 326 Blok EJ, Kroep JR, Kranenbarg EM-K et al. Optimal Duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer; results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). *JNCI J Natl Cancer Inst* 2018; 110:40-48.
- 327 Gnant M, Steger G, Greil R et al. Abstract GS3-01: 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. *Cancer Res* 2018; 78:GS3-01-GS3-01.
- 328 Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016; 375:209-219.
- 329 Colleoni M, Luo W, Karlsson P et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19:127-138.
- 330 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; 18:584-584.
- 331 Jerusalem G, Farah S, Courtois A et al. Continuous versus intermittent extended adjuvant letrozole for breast cancer: final results of randomized phase III SOLE (Study of Letrozole Extension) and SOLE Estrogen Substudy. *Ann Oncol* 2021; 32:1256-1266.

- 332 Mayer EL, Dueck AC, Martin M et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; 22:212-222.
- 333 Loibl S, Marmé F, Martin M et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-Positive and HER2-negative early breast cancer—The Penelope-B Trial. *J Clin Oncol* 2021; 39:1518-1530.
- 334 Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 2020; 38:3987-3998.
- 335 Johnston SRD, Toi M, O’Shaughnessy J et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24:77-90.
- 336 Shannon C, Ashley S, Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol* 2003; 21:3792-3797.
- 337 Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY et al. Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer. *JAMA Oncol* 2016; 2:322.
- 338 Yu K-D, Huang S, Zhang J-X et al. Association between delayed initiation of adjuvant CMF or anthracycline-based chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2013; 13:240.
- 339 Raphael MJ, Biagi JJ, Kong W et al. The relationship between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 160:17-28.
- 340 Gagliato D de M, Gonzalez-Angulo AM, Lei X et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32:735-744.
- 341 Morante Z, Ruiz R, Araujo JM et al. Impact of the Delayed initiation of adjuvant chemotherapy in the outcome of triple negative breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2021; 21:239-246.e4.
- 342 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.
- 343 Francis P, Crown J, Leo AD et al. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: breast international group 02 98 randomized trial. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2008; 100:121-133.
- 344 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; 29:3877-3884.
- 345 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.
- 346 Sparano JA, Zhao F, Martino S et al. Long-term follow-up of the E1199 phase iii trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:2353-2360.
- 347 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.

- 348 Blum JL, Flynn PJ, Yothers G et al. Anthracyclines in early breast cancer: The ABC Trials—USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol* 2017; 35:2647-2655.
- 349 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. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1845-1854.
- 350 Swain SM, Tang G, Geyer CE 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; 31:3197-3204.
- 351 Engelsman E, Klijn JCM, Rubens RD et al. “Classical” CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1991; 27:966-970.
- 352 Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Huovinen R et al. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel, epirubicin, and cyclophosphamide for early breast cancer. *JAMA Oncol* 2017; 3:793.
- 353 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.
- 354 O’Shaughnessy J, Koeppen H, Xiao Y et al. Patients with slowly proliferative early breast cancer have low five-year recurrence rates in a phase iii adjuvant trial of capecitabine. *Clin Cancer Res* 2015; 21:4305-4311.
- 355 Martín M, Simón AR, Borrego MR et al. Epirubicin Plus cyclophosphamide followed by docetaxel versus epirubicin plus docetaxel followed by capecitabine as adjuvant therapy for node-positive early breast cancer: results from the GEICAM/2003-10 Study. *J Clin Oncol* 2015; 33:3788-3795.
- 356 Wang X, Wang S-S, Huang H et al. Effect of capecitabine maintenance therapy using lower dosage and higher frequency vs observation on disease-free survival among patients with early-stage triple-negative breast cancer who had received standard treatment. *JAMA* 2021; 325:50.
- 357 Li Z, Zheng J, Ji Z et al. Addition of Capecitabine to adjuvant chemotherapy may be the most effective strategy for patients with early-stage triple-negative breast cancer: a network meta-analysis of 9 randomized controlled trials. *Front Endocrinol* 2022; 13. doi:10.3389/fendo.2022.939048.
- 358 Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1673-1684.
- 359 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.
- 360 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.
- 361 Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1659-1672.
- 362 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.
- 363 Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382:1021-1028.

- 364 Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:1273-1283.
- 365 Joensuu H, Kellokumpu-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.
- 366 Spielmann M, Roché 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.
- 367 Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A et al. Updated results of APHINITY 8.4 years median follow up. ESMO Virtual Plenary July 2022.
- 368 Minckwitz G von, Procter M, Azambuja E de et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:122-131.
- 369 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.
- 370 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.
- 371 Joensuu H, Bono P, Kataja V et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:5685-5692.
- 372 Nonneville A de, Gonçalves A, Zemmour C et al. Benefit of adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in pT1ab node-negative human epidermal growth factor receptor 2-positive breast carcinomas: results of a national multi-institutional study. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 162:307-316.
- 373 Ramshorst MS van, Loo M van der H der, Dackus GMHE et al. The effect of trastuzumab-based chemotherapy in small node-negative HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 158:361-371.
- 374 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.
- 375 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.
- 376 Olszewski AJ, Migdady Y, Boolbol SK et al. Effects of adjuvant chemotherapy in HER2-positive or triple-negative pT1ab breast cancers: a multi-institutional retrospective study. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138:215-223.
- 377 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.
- 378 Jones S, Collea R, Paul D et al. PD07-03: Phase II Trial of adjuvant TC (Docetaxel/cyclophosphamide) plus trastuzumab (HER TC) in HER2-positive early stage breast cancer patients. *Cancer Res* 2011; 71:PD07-03-PD07-03.
- 379 Tolaney SM, Barry WT, Dang CT et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:134-141.

- 380 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). *J Clin Oncol* 2017; 35:511-511.
- 381 Bellon JR, Tayob N, Yang DD et al. Local Therapy outcomes and toxicity from the ATEMPT Trial (TBCRC 033): a phase ii randomized trial of adjuvant trastuzumab emtansine versus paclitaxel in combination with trastuzumab in women with stage I HER2-positive breast cancer. *Int J Radiat Oncol* 2022; 113:117-124.
- 382 Ates O, Sunar V, Aslan A et al. The short-term safety of adjuvant paclitaxel plus trastuzumab - A single centre experience. *J BUON Off J Balk Union Oncol* 2017; 22:320-324.
- 383 Dang C, Guo H, Najita J et al. Cardiac outcomes of patients receiving adjuvant weekly paclitaxel and trastuzumab for node-negative, ERBB2-positive breast cancer. *JAMA Oncol* 2016; 2:29.
- 384 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. *JAMA Oncol* 2018; 4:1199.
- 385 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. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1293-1305.
- 386 Earl HM, Hiller L, Vallier A-L et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2019; 393:2599-2612.
- 387 Pivot X, Romieu G, Debled M et al. 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.
- 388 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.
- 389 Conte P, Frassoldati A, Bisagni G et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018; 29:2328-2333.
- 390 Conte PF, Bisagni G, Piacentini F et al. Nine-weeks versus one-year trastuzumab for early-stage HER2+ breast cancer: 10-year update of the Short-HER phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2023; 41:LBA637-LBA637.
- 391 Earl H, Hiller L, Dunn J et al. Individual patient data meta-analysis of 5 non-inferiority RCTs of reduced duration single agent adjuvant trastuzumab in the treatment of HER2 positive early breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32(Suppl5):S1283-S1346.
- 392 Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *J Clin Oncol* 2016; 34:1034-1042.
- 393 Chan A, Delaloge S, Holmes FA et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:367-377.

- 394 Asselain B, Barlow W, Bartlett J et al. 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; 19:27-39.
- 395 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; 384:164-172.
- 396 Minckwitz G von, Huang C-S, Mano MS et al. Trastuzumab Emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:617-628.
- 397 Masuda N, Lee S-J, Ohtani S et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376:2147-2159.
- 398 Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant olaparib for patients with *BRCA1* - or *BRCA2*-mutated breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384:2394-2405.
- 399 Spring LM, Fell G, Arfe A et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2020; 26:2838-2848.
- 400 Conforti F, Pala L, Sala I et al. Evaluation of pathological complete response as surrogate endpoint in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2021; 375:e066381.
- 401 Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL et al. Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011; 29:1956-1962.
- 402 Ogston KN, Miller ID, Payne S et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003; 12:320-327.
- 403 Biganzoli L, Cardoso F, Beishon M et al. The requirements of a specialist breast centre. *Breast* 2020; 51:65-84.
- 404 Schmid P, Cortes J, Dent R et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2022; 386:556-567.
- 405 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; 69:143-151.
- 406 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; 96:474-480.
- 407 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; 13:1443-1449.
- 408 Heil J, Pfob A, Sinn H-P et al. Diagnosing pathologic complete response in the breast after neoadjuvant systemic treatment of breast cancer patients by minimal invasive biopsy. *Ann Surg* 2022; 275:576-581.
- 409 Tasoulis MK, Lee H-B, Yang W et al. Accuracy of post-neoadjuvant chemotherapy image-guided breast biopsy to predict residual cancer. *JAMA Surg* 2020; 155:e204103.
- 410 Loevezijn AA van, Noordaa MEM van der, Werkhoven ED van et al. Minimally invasive complete response assessment of the breast after neoadjuvant systemic therapy for early breast cancer (MICRA trial): interim analysis of a multicenter observational cohort study. *Ann Surg Oncol* 2021; 28:3243-3253.

- 411 Sutton EJ, Braunstein LZ, El-Tamer MB et al. Accuracy of magnetic resonance imaging–guided biopsy to verify breast cancer pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2034045.
- 412 Feliciano Y, Mamtani A, Morrow M et al. Do calcifications seen on mammography after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer always need to be excised? *Ann Surg Oncol* 2017; 24:1492-1498.
- 413 Wimmer K, Bolliger M, Bago-Horvath Z et al. Impact of surgical margins in breast cancer after preoperative systemic chemotherapy on local recurrence and survival. *Ann Surg Oncol* 2020; 27:1700-1707.
- 414 Geyer CE, Garber JE, Gelber RD et al. 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. doi:10.1016/j.annonc.2022.09.159.
- 415 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)*. .
- 416 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 randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:339-351.
- 417 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; 386:433-443.
- 418 Brufsky AM, Harker WG, Beck JT et al. Final 5-year results of Z-FAST trial. *Cancer* 2012; 118:1192-1201.
- 419 Coleman R, Boer R de, 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.
- 420 Llombart A, Frassoldati A, Pajja O et al. Immediate administration of zoledronic acid reduces aromatase inhibitor–associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST Trial. *Clin Breast Cancer* 2012; 12:40-48.
- 421 Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE et al. Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Oncologist* 2013; 18:353-361.
- 422 Group (EBCTCG) EBCTC. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015; 386:1353-1361.
- 423 Coleman R, Body JJ, Aapro M et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014; 25:iii124–iii137.
- 424 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.
- 425 Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72:1938-1956.
- 426 Bertoldo F, Santini D, Cascio VL. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4:711-721.

- 427 Società Italiana di Patologia e Medicina Orale SIPMO. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari SIPMO-SICMF. Available from: <https://www.sipmo.it/raccomandazioni-clinico-terapeutiche-sullosteonecrosi-delle-ossa-mascellari-associata-a-bisfosfonati-e-sua-prevenzione/>.
- 428 Bedogni A, Fedele S, Bedogni G et al. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52:603-608.
- 429 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; 31:961-965.
- 430 Bock GH de, Bonnema J, Hage J van D 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; 22:4010-4018.
- 431 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; 97:1632-1641.
- 432 Lu W, Bock GH de, 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; 47:676-682.
- 433 Runowicz CD, Leach CR, Henry NL et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology breast cancer survivorship care guideline. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:43-73.
- 434 Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Alternative methods of follow up in breast cancer: a systematic review of the literature. *Br J Cancer* 2007; 96:1625-1632.
- 435 Loomer L, Brockschmidt JK, Muss HB et al. Postoperative follow-up of patients with early breast cancer. Patterns of care among clinical oncologists and a review of the literature. *Cancer* 1991; 67:55-60.
- 436 Smith D, Sepehr S, Karakatsanis A et al. Yield of surveillance imaging after mastectomy with or without reconstruction for patients with prior breast cancer. *JAMA Netw Open* 2022; 5:e2244212.
- 437 PACE BW, TINKER MA. Follow-up of patients with breast cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37:998-1002.
- 438 Lash TL, Fox MP, Buist DSM et al. Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2007; 25:3001-3006.
- 439 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; 111:489-496.
- 440 Lash TL, Fox MP, Silliman RA. Reduced mortality rate associated with annual mammograms after breast cancer therapy. *Breast J* 2006; 12:2-6.
- 441 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; 19:1039-1044.
- 442 Grunfeld E, Noorani H, McGahan L et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *Breast* 2002; 11:228-235.
- 443 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; 188:189-194.
- 444 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; 11:44-48.

- 445 Montgomery DA, Krupa K, Jack WJL et al. Changing pattern of the detection of locoregional relapse in breast cancer: the Edinburgh experience. *Br J Cancer* 2007; 96:1802-1807.
- 446 Houssami N. Accuracy and outcomes of screening mammography in women with a personal history of early-stage breast cancer. *JAMA* 2011; 305:790.
- 447 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; 67:1844-8.
- 448 Gutter Z. Cancer of the remaining breast: radiologic contribution to diagnosis. *Can Med Assoc J* 1976; 114:27-30.
- 449 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; 57:597-602.
- 450 Quinn EM, Coveney AP, Redmond HP. Use of magnetic resonance imaging in detection of breast cancer recurrence: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:3035-3041.
- 451 BC Cancer Agency: Clinical indications for breast MRI. Available from: [http://www.bccancer.bc.ca/books/breast/diagnosis/4-2-mri-\(magnetic-resonance-imaging\)](http://www.bccancer.bc.ca/books/breast/diagnosis/4-2-mri-(magnetic-resonance-imaging))
- 452 Zhang Z. 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.
- 453 Barnsley GP, Grunfeld E, Coyle D et al. Surveillance mammography following the treatment of primary breast cancer with breast reconstruction: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120:1125-1132.
- 454 The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1994; 271:1587-92.
- 455 Palli D. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. *JAMA* 1999; 281:1586-1586.
- 456 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* 2005; 71:947-949.
- 457 Kemeny MM, Sugarbaker PH, Smith TJ et al. A prospective analysis of laboratory tests and imaging studies to detect hepatic lesions. *Ann Surg* 1982; 195:163-167.
- 458 Chapman MC, Hayward JH, Woodard GA et al. The role of breast MRI in detecting asymptomatic recurrence after therapeutic mastectomy. *Am J Roentgenol* 2020; 215:254-261.
- 459 Wiener SN. An assessment of routine liver scanning in patients with breast cancer. *Arch Surg* 1978; 113:126.
- 460 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; 15:2322-2328.
- 461 Molina R, Zanòn 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; 36:41-48.
- 462 Jäger W, Krämer S, Palapelas V et al. Breast cancer and clinical utility of CA 15-3 and CEA. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55:87-92.
- 463 Kokko R, Holli K, Hakama M. Ca 15-3 in the follow-up of localised breast cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38:1189-1193.
- 464 Emens LA, Davidson NE. The follow-up of breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30:338-348.

- 465 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.
- 466 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; 24:60-62.
- 467 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 Off J Am Assoc Cancer Res* 2001; 7:2357-62.
- 468 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; 25:5287-5312.
- 469 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 Off J Am Coll Oncol Adm* 2003; 12:13-5.
- 470 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; 81:33-39.
- 471 Mehta VK, Goffinet DR. Unsuspected abnormalities noted on CT treatment-planning scans obtained for breast and chest wall irradiation. *Int J Radiat Oncol* 2001; 49:723-725.
- 472 Hannisdal E, Gundersen S, Kvaløy S et al. Follow-up of breast cancer patients stage I–II: a baseline strategy. *Eur J Cancer* 1993; 29:992-997.
- 473 Tomin R, Donegan WL. Screening for recurrent breast cancer—its effectiveness and prognostic value. *J Clin Oncol* 1987; 5:62-67.
- 474 Wickerham L, Fisher B, Cronin W et al. The efficacy of bone scanning in the follow-up of patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1984; 4:303-307.
- 475 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; 4:389-394.
- 476 Yang H-L, Liu T, Wang X-M et al. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing 18FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol* 2011; 21:2604-2617.
- 477 Drotman MB, Machnicki SC, Schwartz LH et al. Breast cancer. *Am J Roentgenol* 2001; 176:1433-1436.
- 478 Kauczor H-U, 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; 18:104-108.
- 479 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 Off Publ Soc Nucl Med* 2002; 43:325-9.
- 480 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; 129:147-153.
- 481 Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90:105-112.
- 482 Friedenreich CM, Gregory J, Kopciuk KA et al. Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. *Int J Cancer* 2009; 124:1954-1962.

- 483 Bruckmann NM, Sawicki LM, Kirchner J et al. Prospective evaluation of whole-body MRI and 18F-FDG PET/MRI in N and M staging of primary breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47:2816-2825.
- 484 Pak K, Yoon H-J, Lim W et al. Impact of 18F-FDG PET on the management of recurrent breast cancer: a meta-analysis. *Clin Transl Imaging* 2021; 9:255-263.
- 485 Henry LN, Hayes DF, Ramsey SD et al. Promoting Quality and evidence-based care in early-stage breast cancer follow-up. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2014; 106:dju034–dju034.
- 486 Pant S, Shapiro CL. Aromatase inhibitor-associated bone loss. *Drugs* 2008; 68:2591-2600.
- 487 Ramin C, May BJ, Roden RBS et al. Evaluation of osteopenia and osteoporosis in younger breast cancer survivors compared with cancer-free women: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2018; 20:134.
- 488 Kwan ML, Yao S, Laurent CA et al. Changes in bone mineral density in women with breast cancer receiving aromatase inhibitor therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 168:523-530.
- 489 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* 2017; 7:32-37.
- 490 Stratton J, Hu X, Soulos PR et al. Bone density screening in postmenopausal women with early-stage breast cancer treated with aromatase inhibitors. *J Oncol Pract* 2017; 13:e505-e515.
- 491 Garcia C, Lyon L, Conell C et al. Osteoporosis risk and management in BRCA1 and BRCA2 carriers who undergo risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2015; 138:723-726.
- 492 Lu H, Lei X, Zhao H et al. Bone mineral density at the time of initiating aromatase inhibitor therapy is associated with decreased fractures in women with breast cancer. *J Bone Miner Res* 2021; 36:861-871.
- 493 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 and Mineral Society, the Australasian. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 89:280-296.
- 494 Hadji P, Aapro MS, Body J-J et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS, and SIOG. *J Bone Oncol* 2017; 7:1-12.
- 495 Trémollières FA, Ceausu I, Depypere H et al. Osteoporosis management in patients with breast cancer: EMAS position statement. *Maturitas* 2017; 95:65-71.
- 496 Gralow JR, Biermann JS, Farooki A et al. NCCN Task Force Report: bone health in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11:S-1-S-50.
- 497 Sestak I, Blake G, Patel R et al. Off-treatment bone mineral density changes in postmenopausal women receiving anastrozole for 5 years: 7-year results from the IBIS-II prevention trial. *Br J Cancer* 2021; 124:1373-1378.
- 498 Bailey S, Mhango G, Lin JJ. The impact of bone mineral density screening on incident fractures and healthcare resource utilization among postmenopausal breast cancer survivors treated with aromatase inhibitors. *Osteoporos Int* 2022; 33:1989-1997.

- 499 Hadji P, Aapro MS, Body JJ et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol* 2011; 22:2546-2555.
- 500 Seidman A, Hudis C, Pierri MK et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20:1215-1221.
- 501 Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005; 23:7811-7819.
- 502 Genentech: Herceptin (trastuzumab): highlights of prescribing information, 04/2015 update. Available from: http://www.gene.com/download/pdf/herceptin_prescribing.pdf
- 503 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Breast Cancer - Version 4.2022 - June 21, 2022.
- 504 Armenian SH, Lacchetti C, Barac A et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017; 35:893-911.
- 505 Curigliano G, Cardinale D, Suter T et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23:vii155-vii166.
- 506 Romond EH, Jeong J-H, Rastogi P et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with acp plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:3792-3799.
- 507 Dent S, Fergusson D, Aseyev O et al. A randomized trial comparing 3- versus 4-monthly cardiac monitoring in patients receiving trastuzumab-based chemotherapy for early breast cancer. *Curr Oncol* 2021; 28:5073-5083.
- 508 Azambuja E de, Procter MJ, Veldhuisen DJ van 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.
- 509 Minckwitz G von, 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.
- 510 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.
- 511 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.
- 512 Bird BRJH, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res* 2008; 14:14-24.
- 513 Sismondi P, Biglia N, Volpi E et al. Tamoxifen and endometrial cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 734:310-321.
- 514 Bissett D, Davis JA, George WD. Gynaecological monitoring during tamoxifen therapy. *Lancet* 1994; 344:1244.

- 515 Fisher B, Costantino JP, Redmond CK et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14 *. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1994; 86:527-537.
- 516 Achiron R, Lipitz S, Sivan E et al. Changes mimicking endometrial neoplasia in postmenopausal, tamoxifen-treated women with breast cancer: a transvaginal Doppler study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6:116-120.
- 517 Markovitch O, Tepper R, Aviram R et al. The value of sonohysterography in the prediction of endometrial pathologies in asymptomatic postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 2004; 94:754-759.
- 518 Cheng W-F, Lin H-H, Torng P-L et al. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1997; 66:233-237.
- 519 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; 33:3615-3620.
- 520 Bertelli G, Venturini M, Mastro LD et al. Tamoxifen and the endometrium: findings of pelvic ultrasound examination. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 47:41-46.
- 521 Fung MFK, Reid A, Faught W et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003; 91:154-159.
- 522 Love CDB, Muir BB, Scrimgeour JB et al. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol* 1999; 17:2050-2050.
- 523 Berlière M. Uterine Side effects of tamoxifen: a need for systematic pretreatment screening. *Obstet Gynecol* 1998; 91:40-44.
- 524 Berlière M, Radikov G, Galant C et al. Identification of women at high risk of developing endometrial cancer on tamoxifen. *Eur J Cancer* 2000; 36:35-36.
- 525 Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE et al. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11:485-490.
- 526 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. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-1388.
- 527 Avis NE, Crawford S, Manuel J. Psychosocial problems among younger women with breast cancer. *Psychooncology* 2004; 13:295-308.
- 528 Goetsch MF, Lim JY, Caughey AB. Locating pain in breast cancer survivors experiencing dyspareunia. *Obstet Gynecol* 2014; 123:1231-1236.
- 529 Goetsch MF, Lim JY, Caughey AB. A practical solution for dyspareunia in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2015; 33:3394-3400.
- 530 Azim HA, 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.
- 531 Rock CL, Demark-Wahnefried W. Nutrition and Survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. *J Clin Oncol* 2002; 20:3302-3316.

- 532 Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990; 65:847-850.
- 533 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; 74:737-748.
- 534 American Institute for Cancer Research. Cancer prevention recommendations. Available from: <https://www.wcrf.org/int/continuous-update-project/our-cancer-prevention-recommendations>
- 535 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. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1767-1776.
- 536 Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL et al. Dietary modification and breast cancer mortality: long-term follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38:1419-1428.
- 537 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. *JAMA* 2007; 298:289.
- 538 Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP et al. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19:2381-2389.
- 539 Shachar SS, Williams GR, Muss HB et al. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer* 2016; 57:58-67.
- 540 Bays HE. Adiposopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:2461-2473.
- 541 Neeland IJ, Poirier P, Després J-P. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity. *Circulation* 2018; 137:1391-1406.
- 542 Dhawan D, Sharma S. Abdominal obesity, adipokines and non-communicable diseases. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020; 203:105737.
- 543 Semlitsch T, Stigler FL, Jeitler K et al. Management of overweight and obesity in primary care—A systematic overview of international evidence-based guidelines. *Obes Rev* 2019; 20:1218-1230.
- 544 Pan H, Gray RG. Effect of obesity in premenopausal ER+ early breast cancer: EBCTCG data on 80,000 patients in 70 trials. *J Clin Oncol* 2014; 32:503-503.
- 545 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; 28:3411-3415.
- 546 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; 29:2653-2659.
- 547 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; 118:5937-5946.
- 548 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; 123:627-635.
- 549 Chan DSM, 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; 25:1901-1914.
- 550 Kroenke CH, Chen WY, Rosner B et al. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005; 23:1370-1378.

- 551 Caan BJ, Emond JA, Natarajan L et al. Post-diagnosis weight gain and breast cancer recurrence in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99:47-57.
- 552 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; 109:1949-1956.
- 553 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; 10:657-665.
- 554 Goodwin P, Esplen MJ, Butler K et al. Multidisciplinary weight management in locoregional breast cancer: results of a phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 48:53-64.
- 555 Mefferd K, Nichols JF, Pakiz B et al. 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.
- 556 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; 18:333-341.
- 557 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; 33:3169-3176.
- 558 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; 32:2231-2239.
- 559 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; 26:3958-3964.
- 560 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; 25:2345-2351.
- 561 Chen X, Lu W, Zheng W et al. Exercise after diagnosis of breast cancer in association with survival. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2011; 4:1409-1418.
- 562 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; 25:1293-1311.
- 563 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; 149:331-342.
- 564 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. doi:10.1002/14651858.CD010192.pub2.
- 565 Cossetti RJD, Tyldesley SK, Speers CH et al. Comparison of breast cancer recurrence and outcome patterns between patients treated from 1986 to 1992 and from 2004 to 2008. *J Clin Oncol* 2015; 33:65-73.
- 566 Laar C van, Sangen MJC van der, Poortmans PMP et al. Local recurrence following breast-conserving treatment in women aged 40 years or younger: Trends in risk and the impact on prognosis in a population-based cohort of 1143 patients. *Eur J Cancer* 2013; 49:3093-3101.
- 567 Chen SL, Martinez SR. The survival impact of the choice of surgical procedure after ipsilateral breast cancer recurrence. *Am J Surg* 2008; 196:495-499.

- 568 Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW et al. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: Outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol* 2005; 63:845-851.
- 569 Voduc KD, Cheang MCU, Tyldesley S et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28:1684-1691.
- 570 Dongen JA van. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 Trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1143-1150.
- 571 Gentilini O, Botteri E, Veronesi P et al. Repeating conservative surgery after ipsilateral breast tumor reappearance: criteria for selecting the best candidates. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:3771-3776.
- 572 Cox CE, Furman BT, Kiluk JV et al. Use of reoperative sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2008; 207:57-61.
- 573 Hannoun-Levi J-M, Resch A, Gal J et al. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. *Radiother Oncol* 2013; 108:226-231.
- 574 Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM et al. Effectiveness of breast-conserving surgery and 3-dimensional conformal partial breast reirradiation for recurrence of breast cancer in the ipsilateral breast. *JAMA Oncol* 2020; 6:75.
- 575 AIRO. La radioterapia dei tumori della mammella. Indicazioni e criteri guida. 2013.
- 576 Aebi S, Gelber S, Anderson SJ et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:156-163.
- 577 Joerger M, Thürlimann B, Huober J. Small HER2-positive, node-negative breast cancer: who should receive systemic adjuvant treatment? *Ann Oncol* 2011; 22:17-23.
- 578 Schairer C, Mink PJ, Carroll L et al. Probabilities of death from breast cancer and other causes among female breast cancer patients. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1311-1321.
- 579 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; 46:3351-3357.
- 580 Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003; 21:3580-3587.
- 581 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-e160.
- 582 Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol* 2021; 22:e327-e340.
- 583 Mohile SG, Mohamed MR, Xu H et al. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet* 2021; 398:1894-1904.

- 584 Li D, Sun C-L, Kim H et al. Geriatric Assessment–Driven Intervention (GAIN) on chemotherapy-related toxic effects in older adults with cancer. *JAMA Oncol* 2021; 7:e214158.
- 585 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 Syst Rev* 2006; (1):CD004272.
- 586 Williams LJ, Kunkler IH, King CC et al. A randomised controlled trial of post-operative radiotherapy following breast-conserving surgery in a minimum-risk population. Quality of life at 5 years in the PRIME trial. *Health Technol Assess* 2011; 15. doi:10.3310/hta15120.
- 587 Syed BM, Morgan D, Ellis IO et al. Tamoxifen versus anastrozole as primary endocrine therapy in older women with early operable primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32:e11533-e11533.
- 588 Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol* 2006; 24:337-344.
- 589 Martelli G, Boracchi P, Orenti A et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in older T1N0 breast cancer patients: 15-Year results of trial and out-trial patients. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2014; 40:805-812.
- 590 ABIM Foundation: <http://www.choosingwisely.org/societies/society-of-surgical-oncology/> July 12, 2016.
- 591 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.
- 592 Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR et al. Lumpectomy Plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013; 31:2382-2387.
- 593 Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:266-273.
- 594 Kunkler IH, Williams LJ, Jack W et al. Abstract GS2-03: Prime 2 randomised trial (postoperative radiotherapy in minimum-risk elderly): wide local excision and adjuvant hormonal therapy +/- whole breast irradiation in women \geq 65 years with early invasive breast cancer: 10 year results. *Cancer Res* 2021; 81:GS2-03-GS2-03.
- 595 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. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1363-1372.
- 596 Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22:1736-1747.
- 597 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; 24:2757-2764.
- 598 Giordano SH, Hortobagyi GN. Leuprolide acetate plus aromatase inhibition for male breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:e42-e43.
- 599 Crozier JA, Pezzi TA, Hodge C et al. Addition of chemotherapy to local therapy in women aged 70 years or older with triple-negative breast cancer: a propensity-matched analysis. *Lancet Oncol* 2020; 21:1611-1619.

- 600 Kizy S, Altman AM, Marmor S et al. 21-gene recurrence score testing in the older population with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Geriatr Oncol* 2019; 10:322-329.
- 601 Brain E, Viansone AA, Bourbouloux E et al. Final results from a phase III randomized clinical trial of adjuvant endocrine therapy ± chemotherapy in women ≥ 70 years old with ER+ HER2- breast cancer and a high genomic grade index: The Unicancer ASTER 70s trial. *J Clin Oncol* 2022; 40:500-500.
- 602 Klepin HD, Pitcher BN, Ballman KV et al. Comorbidity, chemotherapy toxicity, and outcomes among older women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer on a clinical trial: CALGB 49907 and CALGB 361004 (Alliance). *J Oncol Pract* 2014; 10:e285-e292.
- 603 Muss HB, Polley M-YC, Berry DA et al. Randomized trial of standard adjuvant chemotherapy regimens versus capecitabine in older women with early breast cancer: 10-year update of the CALGB 49907 Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37:2338-2348.
- 604 Nuzzo F, Morabito A, Maio ED et al. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for elderly breast cancer patients: safety data from the multicentre phase 3 randomised ELDA trial. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66:171-180.
- 605 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; 27:1177-1183.
- 606 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; 80:466-473.
- 607 Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M et al. Burdens and Benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: The International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J Clin Oncol* 2000; 18:1412-1422.
- 608 Shulman LN, Berry DA, Cirincione CT et al. Comparison of doxorubicin and cyclophosphamide versus single-agent paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer in women with 0 to 3 positive axillary nodes: CALGB 40101 (Alliance). *J Clin Oncol* 2014; 32:2311-2317.
- 609 Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: results from a Herceptin Adjuvant Trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:2692-2698.
- 610 Brollo J, Curigliano G, Disalvatore D et al. Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2013; 39:44-50.
- 611 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 Geriatr Oncol* 2015; 6:462-469.
- 612 Russell 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.
- 613 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.

- 614 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.
- 615 Tsai H-T, 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; 144:163-170.
- 616 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.
- 617 Sawaki M, Taira N, Uemura Y et al. Randomized controlled trial of trastuzumab with or without chemotherapy for HER2-positive early breast cancer in older patients. *J Clin Oncol* 2020; 38:3743-3752.
- 618 Brain E, Caillet P, Glas N de et al. HER2-targeted treatment for older patients with breast cancer: an expert position paper from the International Society of Geriatric Oncology. *J Geriatr Oncol* 2019; 10:1003-1013.
- 619 O'Brien JA, Ho A, Wright GP et al. Breast-conserving surgery in bilateral breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:3389-3396.
- 620 Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 2002; 137:678.
- 621 Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Ann Oncol* 2013; 24:1434-1443.
- 622 Cutuli B, Le-Nir CC-S, Serin D et al. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 73:246-254.
- 623 Yoney A, Kucuk A, Unsal M. Male breast cancer: a retrospective analysis. *Cancer/Radiothérapie* 2009; 13:103-107.
- 624 Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018; 29:405-417.
- 625 Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1117-1130.
- 626 Greif JM, Pezzi CM, Klimberg VS et al. Gender differences in breast cancer: analysis of 13,000 breast cancers in men from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:3199-3204.
- 627 Eggemann H, Altmann U, Costa S-D et al. Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144:337-341.
- 628 Eggemann H, Ignatov A, Stabenow R et al. Male breast cancer: 20-year survival data for post-mastectomy radiotherapy. *Breast Care* 2013; 8:270-275.
- 629 Harlan LC, Zujewski JA, Goodman MT et al. Breast cancer in men in the United States. *Cancer* 2010; 116:3558-3568.
- 630 Anelli TF, Anelli A, Tran KN et al. Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients. *Cancer* 1994; 74:74-7.
- 631 Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER et al. Management of male breast cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38:1849-1863.
- 632 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 Int J Obstet Gynaecol* 2012; 119:1572-1582.

- 633 Stensheim H, Møller B, Dijk T van et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27:45-51.
- 634 Andersson TM-L, Johansson ALV, Hsieh C-C et al. Increasing Incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol* 2009; 114:568-572.
- 635 Eibye S, Kjær SK, Møller L. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006. *Obstet Gynecol* 2013; 122:608-617.
- 636 Loibl S, Schmidt A, Gentilini O et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy. *JAMA Oncol* 2015; 1:1145.
- 637 Ploquin A, Pistilli B, Tresch E et al. 5-year overall survival after early breast cancer diagnosed during pregnancy: A retrospective case-control multicentre French study. *Eur J Cancer* 2018; 95:30-37.
- 638 Guinee F, Hess KR, Taylor SH et al. Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet* 1994; 343:1587-1589.
- 639 Loibl S, Minckwitz G von, Gwyn K et al. Breast carcinoma during pregnancy. *Cancer* 2006; 106:237-246.
- 640 Amant F, Minckwitz G von, Han SN et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013; 31:2532-2539.
- 641 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.
- 642 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.
- 643 Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. *Int J Cancer* 1997; 72:720-7.
- 644 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.
- 645 Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 1991; 67:869-72.
- 646 Middleton LP, Amin M, Gwyn K et al. Breast carcinoma in pregnant women. *Cancer* 2003; 98:1055-1060.
- 647 Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology* 2006; 239:52-60.
- 648 Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S et al. Radiation dose to organs and tissues from mammography: Monte Carlo and Phantom Study. *Radiology* 2008; 246:434-443.
- 649 Behrman RH, Homer MJ. Mammography and fetal dose. *Radiology* 2007; 243:605-606.
- 650 LK W, RG L, LR S. Exposure of the pregnant patient to diagnostic radiations: a guide to medical management. 2nd ed. Madison, Wis: Medical Physics, 1997. .
- 651 Doyle S, Messiou C, Rutherford JM et al. Cancer presenting during pregnancy: radiological perspectives. *Clin Radiol* 2009; 64:857-871.
- 652 Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. *Semin Oncol* 2000;27:623-32.
- 653 Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. *Cancer Treat Rev* 2005; 31:439-447.

- 654 Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol* 2007; 5:10.
- 655 Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. *Ann Oncol* 2005; 16:1855-1860.
- 656 Keleher A, Wendt R, 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.
- 657 International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical irradiation. *Ann ICRP* 2000; 30:1-43.
- 658 International Commission on Radiological Protection. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and foetus). *Ann ICRP* 2003; 33(1-2):5-206.
- 659 Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992; 152:573-6.
- 660 Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74:207-220.
- 661 Amant F, Berveiller P, Boere IA et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol* 2019; 30:1601-1612.
- 662 Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001; 2:173-177.
- 663 Psyrris A, Burtness B. Pregnancy-associated breast cancer. *Cancer J* 2005; 11:83-95.
- 664 Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC et al. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002; 131:108-110.
- 665 Berry DL, Theriault RL, Holmes FA et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999; 17:855-855.
- 666 Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E et al. Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2008; 34:837-843.
- 667 Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6:328-333.
- 668 Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989; 16:337-46.
- 669 Hahn KME, 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.
- 670 Avilés A, Neri N, Nambo MJ. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol* 2006; 17:286-288.
- 671 Azim HA, 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.
- 672 Lambertini M, Martel S, Campbell C et al. Pregnancies during and after trastuzumab and/or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: analysis from the NeoALTTO (BIG 1-06) and ALTTO (BIG 2-06) trials. *Cancer* 2019; 125:307-316.
- 673 Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137:349-357.

- 674 Pentšuk N, Laan JW van der. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2009; 86:328-344.
- 675 Azim HA, Peccatori FA, Liptrott SJ et al. Breast cancer and pregnancy: how safe is trastuzumab? *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6:367-370.
- 676 Andrikopoulou A, Apostolidou K, Chatzinikolaou S et al. Trastuzumab administration during pregnancy: an update. *BMC Cancer* 2021; 21:463.
- 677 Briggs GC, Freeman RK, Sumner JY. *Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk*, 7th ed. Philadelphia: William and Wilkins, 2005.
- 678 Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med* 2013; 368:814-823.
- 679 Tincello DG, Johnstone MJ. Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT3 antagonist ondansetron (Zofran). *Postgrad Med J* 1996; 72:688-689.
- 680 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.
- 681 Azim HA, Mastro LD, Scarfone G et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: Regimen selection, pregnancy monitoring and more *Breast* 2011; 20:1-6.
- 682 Page DL, Dixon JM, Anderson TJ et al. Invasive cribriform carcinoma of the breast. *Histopathology* 1983; 7:525-536.
- 683 Saverio SD, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111:541-547.
- 684 Tan PH, Ellis I, Allison K et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology* 2020; 77:181-185.
- 685 Rakha EA, Gandhi N, Climent F et al. Encapsulated Papillary Carcinoma of the Breast. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1093-1103.
- 686 Pettinato G, Manivel CJ, Panico L et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast : clinicopathologic study of 62 cases of a poorly recognized variant with highly aggressive behavior. *Am J Clin Pathol* 2004; 121:857-866.
- 687 Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology* 2004; 44:18-23.
- 688 Walsh MM, Bleiweiss IJ. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity. *Hum Pathol* 2001; 32:583-589.
- 689 Vingiani A, Maisonneuve P, Dell'Orto P et al. The clinical relevance of micropapillary carcinoma of the breast: a case-control study. *Histopathology* 2013; 63:217-224.
- 690 Eusebi V, Magalhaes F, Azzopardi JG. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: an aggressive tumor showing apocrine differentiation. *Hum Pathol* 1992; 23:655-662.
- 691 Iorfida M, Maiorano E, Orvieto E et al. Invasive lobular breast cancer: subtypes and outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133:713-723.

- 692 Japaze H, Emina J, Diaz C et al. ‘Pure’ invasive apocrine carcinoma of the breast: a new clinicopathological entity? *Breast* 2005; 14:3-10.
- 693 Vu-Nishino H, Tavassoli FA, Ahrens WA et al. Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT). *Int J Radiat Oncol* 2005; 62:1040-1047.
- 694 Ghabach B, Anderson WF, Curtis RE et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast in the United States (1977 to 2006): a population-based cohort study. *Breast Cancer Res* 2010; 12:R54.
- 695 Cima L, Kaya H, Marchiò C et al. Triple-negative breast carcinomas of low malignant potential: review on diagnostic criteria and differential diagnoses. *Virchows Arch* 2022; 480:109-126.
- 696 Hoda RS, Brogi E, Pareja F et al. Secretory carcinoma of the breast: clinicopathologic profile of 14 cases emphasising distant metastatic potential. *Histopathology* 2019; 75:213-224.
- 697 Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer Cell* 2002; 2:367-376.
- 698 Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2019; 30:1417-1427.
- 699 Tse GM, Tan PH, Putti TC et al. Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol* 2006; 59:1079-1083.
- 700 Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1993; 71:3020-4.
- 701 Neron M, Sajous C, Thezenas S et al. Surgical margins and adjuvant therapies in malignant phyllodes tumors of the breast: a multicenter retrospective study. *Ann Surg Oncol* 2020; 27:1818-1827.
- 702 Li Y, Song Y, Lang R et al. Retrospective study of malignant phyllodes tumors of the breast: younger age, prior fibroadenoma surgery, malignant heterologous elements and surgical margins may predict recurrence. *Breast* 2021; 57:62-70.
- 703 Lu Y, Chen Y, Zhu L et al. Local recurrence of benign, borderline, and malignant phyllodes tumors of the breast: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2019; 26:1263-1275.
- 704 Gnerlich JL, Williams RT, Yao K et al. Utilization of radiotherapy for malignant phyllodes tumors: Analysis of the National Cancer Data Base, 1998–2009. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:1222-1230.
- 705 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.
- 706 Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*. *Nature* 1995; 378:789-792.
- 707 Dorling L, Carvalho S, Allen J et al. Breast cancer risk genes — Association Analysis in more than 113,000 women. *N Engl J Med* 2021; 384:428-439.
- 708 <https://enigmaconsortium.org/library/general-documents/enigma-classification-criteria/>
- 709 Plon SE, Eccles DM, Easton D et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 2008; 29:1282-1291.
- 710 Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for *BRCA1/2* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2010; 28:222-231.

- 711 Kurian AW, Munoz DF, Rust P et al. Online tool to guide decisions for *BRCA1/2* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2012; 30:497-506.
- 712 Nelson HD, Pappas M, Cantor A et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for *BRCA*-related cancer in women. *JAMA* 2019; 322:666.
- 713 Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: The PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22:1055-1062.
- 714 Domchek SM. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010; 304:967.
- 715 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.
- 716 Metcalfe KA, Goel V, Lickley L et al. Prophylactic bilateral mastectomy. *Cancer* 2002; 95:236-242.
- 717 Sacchini V, Pinotti JA, Barros ACS et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? *J Am Coll Surg* 2006; 203:704-714.
- 718 Garwood ER, Moore D, Ewing C et al. Total skin-sparing mastectomy. *Ann Surg* 2009; 249:26-32.
- 719 Jakub JW, Peled AW, Gray RJ et al. Oncologic safety of prophylactic nipple-sparing mastectomy in a population with *BRCA* mutations. *JAMA Surg* 2018; 153:123.
- 720 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; 34:271-276.
- 721 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.
- 722 Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2002; 346:1609-1615.
- 723 Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2009; 101:80-87.
- 724 Finch APM, 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; 32:1547-1553.
- 725 Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of *BRCA1*- and *BRCA2*-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008; 26:1331-1337.
- 726 Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J et al. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2017; 109. doi:10.1093/jnci/djw177.
- 727 Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in *BRCA1* mutation carriers. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1475-1479.
- 728 Eisen A, Lubinski J, Klijn J et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005; 23:7491-7496.
- 729 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.

- 730 Rabban JT, Krasik E, Chen L-M et al. Multistep level sections to detect occult fallopian tube carcinoma in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1878-1885.
- 731 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; 145:549-554.
- 732 Harmsen MG, Jong MA, 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.
- 733 Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY et al. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among *BRCA1* mutation carriers. *JAMA Oncol* 2018; 4:1059.
- 734 Gaba F, Manchanda R. Systematic review of acceptability, cardiovascular, neurological, bone health and HRT outcomes following risk reducing surgery in BRCA carriers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020; 65:46-65.
- 735 Kwon JS, Tinker A, Pansegrau G et al. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers. *Obstet Gynecol* 2013; 121:14-24.
- 736 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; 150:79-84.
- 737 Vreemann S, Gubern-Mérida A, Schlooz-Vries MS et al. Influence of Risk category and screening round on the performance of an mr imaging and mammography screening program in carriers of the *BRCA* mutation and other women at increased risk. *Radiology* 2018; 286:443-451.
- 738 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.
- 739 Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005; 365:1769-1778.
- 740 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; 117:3900-3907.
- 741 Rijnsburger AJ, Obdeijn I-M, Kaas R et al. *BRCA1*-associated breast cancers present differently from *BRCA2*-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. *J Clin Oncol* 2010; 28:5265-5273.
- 742 Berg WA. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008; 299:2151.
- 743 Cortesi L, Canossi B, Battista R et al. Breast ultrasonography (BU) in the screening protocol for women at hereditary-familial risk of breast cancer: has the time come to rethink the role of BU according to different risk categories? *Int J Cancer* 2019; 144:1001-1009.
- 744 Elezaby M, Lees B, Maturen KE et al. *BRCA* mutation carriers: breast and ovarian cancer screening guidelines and imaging considerations. *Radiology* 2019; 291:554-569.

- 745 Cortesi L, Baldassarri B, Ferretti S et al. A regional population-based hereditary breast cancer screening tool in Italy: first 5-year results. *Cancer Med* 2020; 9:2579-2589.
- 746 Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on the Use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2009; 27:3235-3258.
- 747 King M-C. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *JAMA* 2001; 286:2251.
- 748 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.
- 749 Xu L, Zhao Y, Chen Z et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: a meta-analysis. *Breast Cancer* 2015; 22:327-334.
- 750 Phillips K-A, Milne RL, Rookus MA et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2013; 31:3091-3099.
- 751 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; 146:421-427.
- 752 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; 123:491-498.
- 753 National Institute for Clinical Excellence. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Guidelines 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG164>
- 754 Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y et al. Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 98:285-294.
- 755 Manders P, Pijpe A, Hoening MJ et al. Body weight and risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126:193-202.
- 756 King M-C, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302:643-646.
- 757 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.
- 758 Pasanisi P, Bruno E, Manoukian S et al. A randomized controlled trial of diet and physical activity in BRCA mutation carriers. *Fam Cancer* 2014; 13:181-187.
- 759 Iodice S, Barile M, Rotmensz N et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46:2275-2284.
- 760 Grandi G, Toss A, Cagnacci A et al. Combined hormonal contraceptive use and risk of breast cancer in a population of women with a family history. *Clin Breast Cancer* 2018; 18:e15-e24.
- 761 Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *JNCI J Natl Cancer Inst* 2006; 98:535-544.

- 762 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; 8:9144-9154.
- 763 Kotsopoulos J, Librach CL, Lubinski J et al. Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2008; 19:1111-1119.
- 764 Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144:443-455.
- 765 Davey MG, Davey CM, Ryan ÉJ et al. Combined breast conservation therapy versus mastectomy for BRCA mutation carriers – A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2021; 56:26-34.
- 766 Evron E, Ben-David AM, Goldberg H et al. Prophylactic irradiation to the contralateral breast for BRCA mutation carriers with early-stage breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30:412-417.
- 767 Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J et al. Effect of chest X-Rays on the risk of breast cancer among *BRCA1/2* mutation carriers in the International *BRCA1/2* Carrier Cohort Study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:3361-3366.
- 768 Pierce LJ, Phillips K-A, 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.
- 769 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.
- 770 Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *JAMA* 2017; 317:2402.
- 771 Cortesi L, Razzaboni E, Toss A et al. A rapid genetic counselling and testing in newly diagnosed breast cancer is associated with high rate of risk-reducing mastectomy in BRCA1/2-positive Italian women. *Ann Oncol* 2014; 25:57-63.
- 772 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.
- 773 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.
- 774 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.
- 775 Boughey JC, Hoskin TL, Degenim 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.
- 776 Bedrosian I, Hu C-Y, Chang GJ. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2010; 102:401-409.
- 777 Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P et al. Contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22:2328-2335.

-
- 778 Turchetti D, Cortesi L, Federico M et al. BRCA1 mutations and clinicopathological features in a sample of Italian women with early-onset breast cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36:2083-2089.
- 779 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.

Allegato 1: Lesioni proliferative intraduttali e neoplasia lobulare

* **LESIONI PROLIFERATIVE INTRADUTTALI.** Sono un gruppo di proliferazioni, eterogenee da un punto di vista citologico e architetturale, che originano dall'unità terminale duttulo-lobulare e sono associate ad un aumentato rischio, sebbene di diversa entità, di sviluppo di un successivo carcinoma infiltrante.

Tradizionalmente si riconoscono le seguenti categorie di difficile distinzione istopatologica:

- Iperplasia duttale usuale (UDH);
- Atipia epiteliale piatta (FEA);
- Iperplasia duttale atipica (ADH);
- Carcinoma duttale in situ (DCIS).

I livelli di rischio per lo sviluppo successivo di carcinoma mammario infiltrante vanno da 1,5 volte rispetto a quello della popolazione di riferimento per UDH, a 3-5 volte per ADH, a 8-10 volte per DCIS. Studi immunofenotipici e molecolari hanno fornito inoltre nuove informazioni indicando che la nozione di progressione lineare da epitelio normale a iperplasia, iperplasia atipica, carcinoma in situ e carcinoma infiltrante è troppo semplicistica e che ci sono interconnessioni più complesse tra queste varie lesioni proliferative intraduttali e il carcinoma infiltrante.

Questi dati hanno suggerito che:

- L'UDH presenta scarse similitudini con la maggior parte di ADH, DCIS o carcinoma infiltrante;
- L'ADH presenta molte similitudini con il DCIS a basso grado;
- Il DCIS a basso grado ed il DCIS ad alto grado sembrano rappresentare disordini geneticamente distinti che portano a forme distinte di carcinomi infiltranti;
- La FEA rappresenta una lesione clonale neoplastica con caratteristiche morfologiche, immunoistochimiche e molecolari dell'ADH e del DCIS a basso grado, supportando la nozione di continuità di trasformazione e la comune definizione di "neoplasie intraepiteliali".

È stato pertanto proposto nel 2001 da Tavassoli et al.⁴ 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.

Nella 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 congruenza 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 MB, Edge S, Greene F, et al editors. American Joint Committee on cancer (AJCC). Cancer Staging manual. Eight edition. New York, Springer 2017.
2. Hortobagyi GN, Connolly JL, D’Orsi CJ, et al. Breast. IN: Giuliano AE, Connolly JL et al., Edge SB et al. Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017 DOI: 10.3322/caac.21393. Pagg 589-627.
3. tumourclassification.iarc.who.int

Allegato 2: Determinazione di HER2 nel carcinoma della mammella. Raccomandazioni ASCO/CAP

Ad ottobre 2013 sono state pubblicate le nuove raccomandazioni ASCO/CAP¹ per la determinazione di HER2 nel carcinoma della mammella nelle quali sono riportate alcune importanti variazioni rispetto alle precedenti linee del 2007². In particolare, l'algoritmo diagnostico per HER2 è stato modificato tenendo conto dell'eterogeneità del campione tumorale e delle caratteristiche genomiche, è stata aggiunta l'ibridizzazione *in situ* in campo chiaro come metodica accettata di valutazione di HER2, sono stati discussi gli scenari più critici, ed è stata sottolineata la necessità di una correlazione tra il risultato del test e le caratteristiche clinico-patologiche e di una comunicazione tra oncologo e patologo. Ad aprile 2015, il gruppo di I. Ellis di Nottingham ha notificato alcune perplessità sulle linee ASCO/CAP 2013³. Alcune richieste sono state prese in considerazione ed è recentemente apparsa una revisione delle linee guida che tiene conto di queste richieste⁴. Oltre a chiarire la definizione immunostochimica 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 immunistochemica (IHC) rimangono i predittori principali di responsabilità a terapie target nelle pazienti affette da carcinoma della mammella.

CAMPIONI DA TESTARE: Il campione tissutale della neoplasia primitiva può essere prelevato mediante core biopsy o biopsia chirurgica incisionale o escissionale. Le metastasi possono essere sottoposte a prelievo bioptico a livello della parete toracica, dei linfonodi regionali o degli organi a distanza, a seconda delle sedi di malattia. È essenziale assicurare che il tempo dal prelievo alla fissazione (tempo di ischemia fredda) e il tempo di fissazione (che passa da 6-48 ore del 2007 a 6-72 ore del 2013, confermato nel 2018) siano registrati e considerati nella definizione dei risultati (*Data Supplement 8: Preanalytic Issues ASCO/CAP 2018*). In sintesi, se disponibile, il test andrebbe effettuato sulla core biopsy alla diagnosi. Se il risultato del test è chiaramente positivo o negativo, non è necessario ripetere il test. Se il test è negativo e vi è discordanza con le altre caratteristiche istopatologiche della neoplasia, oppure se la processazione del campione non è avvenuta secondo le raccomandazioni, il test può essere ripetuto su una sezione di tumore ottenuta mediante biopsia escissionale. A questo punto, se il risultato è positivo non è necessario

procedere con ulteriori test, ma se risulta negativo e dal confronto tra oncologo medico e patologo persistono ancora dubbi riguardo il risultato del test, può essere appropriata la ripetizione del test su un differente blocchetto del tumore: se il risultato risulta essere ancora negativo, non sono raccomandati ulteriori test. Le caratteristiche istopatologiche suggestive di una possibile discordanza con il risultato del test per HER2 (sia esso positivo o negativo) sono riportati in maniera dettagliata nella Tabella 2 del testo principale delle raccomandazioni.

Alla luce della maggiore esperienza clinica che conferma l'elevata concordanza nel test di HER2 tra la core e la biopsia escissionale l'aggiornamento delle linee guida del 2018⁴ ha eliminato l'obbligo di ritestare i carcinomi grado 3 e la nuova tabella 2 delle raccomandazioni 2018 indica infatti "se il test HER2 iniziale sul carcinoma primario eseguito sulla core biopsy è negativo, un nuovo test "può" essere richiesto sul tessuto da escissione chirurgica". se si riscontra uno dei seguenti scenari: i) tumori di grado 3; ii) scarsa componente di tumore invasivo sul prelievo biotico; 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 biotico è equivoco dopo test IHC e ISH; v) si hanno dubbi sulla manipolazione del prelievo biotico (ad es. lungo tempo di ischemia, fissazione non adeguata per tempistica o tipologia di fissativo utilizzato) o se il patologo sospetta che il test sia risultato negativo per un test errato⁴.

TIPI DI TEST: i test da utilizzare sono l'immunoistochimica (IHC) e la ibridizzazione *in situ* con fluorescenza (FISH); sono considerate una valida alternativa alla FISH anche le metodiche di ibridizzazione *in situ* in campo chiaro. Vengono approvate sia metodiche di ISH con sonda singola (per il gene *HER2*) che con doppia sonda (*HER2* e CEP17) (Data Supplement 7A delle Raccomandazioni 2018).. Non vi sono invece sufficienti evidenze a supporto dell'uso di test per mRNA (ad esempio rtPCR) per determinare lo stato di HER2 in pazienti non selezionati (Data Supplement 7A delle Raccomandazioni 2018).

L'aggiornamento 2018 raccomanda l'utilizzo preferenziale di test a doppia sonda, per il gene HER2 e per il centromero del cromosoma 17, anche se riconosce che diversi assay a singola sonda posseggono

l'approvazione delle agenzie regolatorie e sono ampiamente utilizzati⁴. Nella categoria di risultato equivoca definita con la sonda a singolo colore si raccomanda, se l'IHC ha score 2+, di ritestare con sonda a doppio colore e seguire le raccomandazioni a riguardo (cfr. prossima sezione).

CRITERI PER LA VALUTAZIONE DEL RISULTATO DEL TEST di IMMUNOISTOCHEMICA (IHC) e di IBRIDIZZAZIONE IN SITU (ISH)

Consultare le figure 1-6 del testo principale delle Raccomandazioni ASCO-CAP 2018 e il data supplement intitolato “2018-her2-testing-algorithms”⁴.

Consultare anche la tabella 1 del testo principale delle Raccomandazioni ASCO-CAP 2018⁴.

TEST POSITIVO:

IMMUNOISTOCHEMICA (IHC)

IHC 3+, definita come “colorazione completa, intensa e circonferenziale di una popolazione contigua e omogenea di almeno il 10% delle cellule”. Il cut off del 30% di cellule HER2 positive, raccomandato nel 2007, può essere causa di esclusione di pazienti dal trattamento. Per questo si raccomanda di utilizzare il cut off di >10% di cellule positive, precedentemente stabilito come criterio di eleggibilità alla terapia adiuvante con trastuzumab in studi prospettici randomizzati (*a, Data Supplement 1: 2013 Update Rationale and Background Information*). Tale definizione è confermata dalle raccomandazioni 2018.

IBRIDAZIONE IN SITU (ISH)

Contando almeno 20 cellule di due aree separate in una popolazione contigua ed omogenea:

Con sonda singola: media copie di *HER2* ≥ 6

Con sonda doppia:

HER2/CEP17 ratio ≥ 2 e media di copie di *HER2* ≥ 4 (gruppo 1 secondo Press et al.⁵);

HER2/CEP17 ratio ≥ 2 e media di copie di *HER2* < 4 (gruppo 2 secondo Press et al.⁵): necessità di ulteriore analisi;

HER2/CEP17 ratio < 2 e media di copie di *HER2* ≥ 6 (gruppo 3 secondo Press et al.⁵): necessità di ulteriore analisi.

=> Ulteriore analisi nel caso di risultato “*HER2/CEP17* ratio ≥ 2 e media di copie di *HER2* < 4 ”: reflex test in IHC se si è eseguita ISH front-line, oppure conta in ISH da parte di un secondo operatore in cieco al primo con nuova conta di almeno 20 cellule. Nel caso di IHC: se si ottiene score 3+, considerare il caso come positivo; se si ottiene score 0/1+ considerare il risultato come negativo con commento (cfr*); se si ottiene score 2+: effettuare seconda conta ISH con operatore in cieco ai risultati del primo operatore con nuova conta di almeno 20 cellule includendo l’area di invasione con score 2+ in IHC. Nel caso di ISH: se si conferma il pattern di *HER2/CEP17* ratio ≥ 2 e media di copie di *HER2* < 4 , allora si consiglia di considerare il test negativo inserendo un commento (cfr *); se il risultato di conta ISH varia di categoria, gli esperti suggeriscono di decidere secondo procedure interne la categoria finale.

Questa modifica ad opera delle raccomandazioni 2018 per la categoria *HER2/CEP17* ratio ≥ 2 vuole rispondere alla principale critica all’algoritmo diagnostico con sonda doppia, che prevede prima la determinazione della ratio e poi la valutazione del numero di copie di *HER2*: ovvero relativa all’inserimento tra i “positivi” anche di casi che avrebbero un basso numero di copie di *HER2* e che con il test a sonda singola sarebbero stati valutati “equivoci” o “negativi”. Per esempio, i casi con 1 segnale CEP17 (MONOSOMICI e per altro rari) se hanno anche solo 2 copie di *HER2* sono riportati come amplificati in quanto la ratio risulta ≥ 2 . Bhargava e Dabbs⁸ hanno stressato come sia un “non senso biologico” considerare amplificati casi con basso numero di segnali *HER2*, visto che 4 geni *HER2* possono essere presenti, per esempio, in fase di proliferazione cellulare. Gli stessi autori contestano il riferimento bibliografico al trial HERA a giustificare la scelta, poiché nella definizione dell’out-come i 48 casi con queste caratteristiche non erano considerati separatamente. Recentemente Press e collaboratori⁵ hanno inoltre riportato i dati di outcome di pazienti con tumore definito *HER2* positivo per tali caratteristiche di ISH non evidenziando un beneficio del trattamento con trastuzumab per tali pazienti.

*Il Commento suggerito dagli esperti nel caso di risultato negativo a seguito della conferma da parte del secondo operatore come *HER2/CEP17* ratio ≥ 2 e media di copie di *HER2* < 4 è come segue: “*Vi è una evidenza limitatata circa l’efficacia della terapia anti-HER2 nel piccolo sottogruppo di casi con ratio*

HER2/CEP17 ≥ 2 e un numero medio di copie per cellula di 4. Negli studi clinici randomizzati di prima generazione con trastuzumab in adiuvante pazienti con tali caratteristiche che sono stati assegnate in maniera random al braccio di trattamento con trastuzumab non sembrano mostrare un miglioramento in termini di sopravvivenza libera da malattia o di sopravvivenza globale, tuttavia data la limitatezza delle pazienti in studio non si possono trarre conclusioni definitive. L'IHC dovrebbe essere utilizzata a complemento dell'ISH per definire lo stato di HER2 in questi pazienti. Se il risultato dell'IHC non è score 3+, si raccomanda di considerare il campione come HER2 negativo, visto il basso numero medio di copie di HER2 e la mancanza di una overespressione della proteina.”

(Tipo: evidence-based; qualità dell'evidenza: intermedia; forza della raccomandazione: raccomandazione forte).

Una ripetizione del test su altri campioni tissutali disponibili può essere un altro approccio appropriato in tale scenario, e in casi di interpretazione particolarmente difficile o se i risultati sono dibattuti, una consultazione tra esperti può essere presa in considerazione come anche l'utilizzo di sonde alternative o di altri metodi di analisi genetica.

=> Ulteriore analisi nel caso di risultato “*HER2/CEP17* ratio < 2 e media di copie di *HER2* ≥ 6 ”: reflex test in IHC se si è eseguita ISH front-line, oppure conta in ISH da parte di un secondo operatore in cieco al primo con nuova conta di almeno 20 cellule. Nel caso di IHC: se si ottiene score 3+, considerare il caso come positivo; se si ottiene score 0/1+ considerare il risultato come negativo con commento (cfr **); se si ottiene score 2+: effettuare seconda conta ISH con operatore in cieco ai risultati del primo operatore con nuova conta di almeno 20 cellule includendo l'area di invasione con score 2+ in IHC. Nel caso di ISH: se si conferma il pattern di *HER2/CEP17* ratio < 2 e media di copie di *HER2* ≥ 6 , allora si consiglia di considerare il test positivo; se il risultato di conta ISH varia di categoria, gli esperti suggeriscono che il risultato dovrebbe essere deciso secondo procedure interne per definire la categoria finale.

Riguardo a tale scenario le raccomandazioni 2018 sottolineano che data l'evidenza che alcuni dei casi con tale pattern (gruppo 3 secondo Press et al.) presentano amplificazione del gene *HER2* e non polisomia del cromosoma 17, in particolare quando la conta media del gene *HER2* è elevata, gli esperti sostengono di

dover continuare a classificare tali casi come HER2 positivi a meno che l'IHC sia chiaramente negativa (score 0 o 1+)⁸⁻¹⁴.

Una ripetizione del test su altri campioni tissutali disponibili può essere un altro approccio appropriato in tale scenario, e in casi di particolare difficile interpretazione o se i risultati sono dibattuti, una consultazione tra esperti può essere presa in considerazione come anche l'utilizzo di sonde alternative o di altri metodi di analisi genetica. Tuttavia, si sottolinea come l'uso di sonde alternative in tale setting non dovrebbe essere messo in atto in maniera routinaria come standard a causa della mancanza di dati di sopravvivenza a riguardo.

** Il Commento suggerito dagli esperti nel caso di IHC negativa dopo ISH con *HER2/CEP17* ratio <2 e media di copie di *HER2* ≥ 6 è come segue: *“Vi è una evidenza limitatata circa l'efficacia della terapia anti-HER2 nei casi con *HER2/CEP17*<2 in assenza di overespressione della proteina perchè tali pazienti non sono risultati eleggibili nei trial di prima generazione con pazienti trattate con trastuzumab in fase adiuvante. Quando lo score IHC è 0/1+ si raccomanda di considerare il campione come HER2 negativo”*. (Tipo: evidence based; qualità dell'evidenza: intermedia; forza della raccomandazione: raccomandazione forte).

TEST EQUIVOCO:

In caso di risultato equivoco del test, sia che si utilizzi IHC o ISH, deve essere effettuato un test riflesso (reflex) utilizzando la metodica alternativa sullo stesso campione (ISH se come test iniziale era stata effettuata IHC e viceversa), oppure utilizzando la stessa metodica o la metodica alternativa su un altro campione, se disponibile. Qualora il test riflesso non dia un risultato definitivo positivo o negativo, il patologo dovrebbe rivedere le caratteristiche istopatologiche e se possibile confrontarsi con l'oncologo riguardo test addizionali di HER2, o agire in autonomia per favorire una diagnosi definitiva e comunque sempre documentare i test aggiuntivi (tipo di test, tipo di campione analizzato) nel referto patologico in una sezione di commenti.

IMMUNOISTOCHEMICA (IHC)

Le raccomandazioni 2018 rivedono la definizione di tale categoria come segue: IHC 2+, definita come colorazione completa di membrana da debole a moderata in >10% delle cellule di carcinoma invasivo”.

La discussione relativa a pattern inusuali di immunocolorazione è stata introdotta nella legenda della figura 1 delle raccomandazioni 2018 come segue: “Colorazioni inusuali di HER2 in IHC che non sono completamente coperte dalle definizioni in uso possono essere osservate. In pratica, questi pattern sono rari e se incontrati devono essere considerati IHC equivoci. Per esempio, alcuni sottogruppi specifici di carcinomi mammari mostrano la colorazione IHC che è da moderata a intensa, ma incompleta (basolaterale o laterale) e possono essere HER2 amplificati. Un altro esempio descrive una colorazione circonferenziale IHC di membrana che è intensa ma in <10% delle cellule tumorali (pattern eterogeneo ma molto limitato nella sua estensione”.

Un test di tipo equivoco con score 2+ in IHC richiede necessariamente l’analisi ISH.

IBRIDAZIONE IN SITU (ISH)

- Con sonda singola: media copie di *HER2* ≥ 4 <6: necessità di ulteriore analisi;
- Con sonda doppia: *HER2/CEP17* ratio <2 e media di copie di *HER2* ≥ 4 <6 (gruppo 4 secondo Press et al.⁵): necessità di ulteriore analisi.

Ulteriore analisi nel caso di risultato “media copie di *HER2* ≥ 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 come segue: *“Non è sicuro se pazienti con stato di HER2 che presenta un numero medio di copie per cellula $>4,0$ e $<6,0$ e una ratio HER2/CEP17 $<2,0$ possano beneficiare di terapie anti-HER2 in assenza di overespressione della proteina (IHC score 3+). Se il risultato ottenuto è vicino alla soglia per la positività secondo ratio vi è una elevata probabilità che ripetere il test porti stocasticamente a un risultato differente. Pertanto, quando il risultato di IHC non è positivo con score 3+ si suggerisce di considerare il campione HER2 negativo senza ulteriori test sul medesimo preparato.”*

(Tipo: evidence-based; qualità dell'evidenza: intermedia; forza della raccomandazione: raccomandazione forte).

Le linee guida sottolineano come tale categoria abbia rappresentato e rappresenti una problematica sia per i patologi che per gli oncologi. In assenza di un risultato chiaramente positivo o negativo molto spesso tali casi sono stati sottoposti a test multipli (multipli campioni analizzati dello stesso paziente) e alcuni laboratori si sono affidati all'utilizzo di sonde alternative che mappano in regioni diverse dalla regione centromerica del cromosoma 17. Molte di queste sonde non sono clinicamente validate e tale pratica ha portato ad avere referti che includono più conte e un risultato finale che riporta la presenza di una amplificazione di *HER2* se una delle conte rileva una ratio >2 . Dopo attenta valutazione di tale pratica e in base alla mancanza di dati di sopravvivenza gli esperti si esprimono come contrari all'utilizzo di tale approccio nella routine diagnostica standard.

In casi particolari correlazioni cliniche con altri fattori (ad esempio grado istologico e istotipi speciali) o ripetizione del test su altri preparati dello stesso paziente può essere appropriato. In casi di particolare difficile interpretazione o se i risultati sono dibattuti, una consultazione tra esperti può essere presa in considerazione come anche l'utilizzo di sonde alternative o di altri metodi di analisi genetica. Tuttavia, l'uso di sonde alternative non dovrebbe rappresentare la pratica standard in tale categoria.

TEST NEGATIVO:*IMMUNOISTOCHEMICA (IHC)*

IHC 1+, definita come “colorazione incompleta di membrana, debole/appena percettibile in >10% delle cellule di carcinoma invasivo”. IHC 0, definita come “assenza di colorazione o colorazione incompleta di membrana debole/appena percettibile in \leq 10% delle cellule di carcinoma invasivo”. I casi negativi in IHC (0 e 1+) non devono essere testati di routine con ISH, in quanto il comitato di esperti non è stato capace di identificare uno specifico sottogruppo che potrebbe beneficiare di test reflex se il risultato dell’IHC è inferiore a 2+ (*h, Data Supplement 2: Special Issues - 2D) Consideration for Mandatory Retesting of All HER2-Negative Tests*),

IBRIDAZIONE IN SITU (ISH)

Con sonda singola: copie di *HER2* <4: confrontare con IHC (score 0/1+) e/o con sonda doppio colore;

Con sonda doppia: *HER2/CEP17* ratio <2 con media di copie di *HER2* <4.

TEST INDETERMINATO: si tratta di categoriaggià considerata nel 2013, utilizzabile se per ragioni tecniche (per esempio: non adeguato trattamento del campione, artefatti da schiacciamento, fallimento del test) uno o entrambi i test (IHC e ISH) non possono essere riportati come positivi, negativi o equivoci.

ETEROGENEITÀ all’analisi ISH: si specifica come ogni popolazione di cellule aggregate amplificate che siano >10% della popolazione delle cellule tumorali debba essere contata separatamente (*Data Supplement 7B) Heterogeneity-ASCO/CAP 2018*) I risultati devono pertanto essere riportati separatamente includendo ratio *HER2/CEP17*, numero di copie di *HER2* e *CEP17* (se disponibili) e percentuale di cellule amplificate. Nelle linee guida 2013 si riportava che la decisione di definire come clinicamente rilevante solo l’eterogeneità in forma di due popolazioni tumorali chiaramente distinte era stata molto dibattuta dagli esperti. Molto più frequentemente si riscontrano carcinomi con un misto di cellule amplificate e non amplificate: i) in forma di cellule singole in un background di cellule non amplificate: ii) in forma di aggregati di cellule amplificate intercalati da altri gruppi di cellule non amplificate. Questi ultimi due pattern non vengono discussi ulteriormente in maniera specifica nelle nuove raccomandazioni del 2018,

che parlano piu' genericamente di identificazione dell'identificazione di una popolazione di cellule aggregate con amplificazione del gene. *MODALITÀ DI REFERTAZIONE (l Data Supplement 9: Reporting Elements for IHC and Reporting Elements for ISH)*: nei supplementi delle linee guida è specificata una serie di dati che devono essere inclusi nel referto rendendolo più completo e paragonabile nel tempo. Questo deve tenere conto delle nuove modalità di refertazione della ISH introdotte nel 2018 e riassunte nella tabella 1⁴. Resta importante la *COMUNICAZIONE* del clinico con la paziente che deve essere informata sull'importanza della determinazione delle caratteristiche biologiche del tumore, della determinazione di HER2, sul tipo di tessuto utilizzato per le analisi e sul tipo di test, sull'importanza di ritestare nuovi tumori o siti metastatici specificando la possibilità di discordanze tra i test nel tempo e spiegare che esistono linee guida per il test HER2.

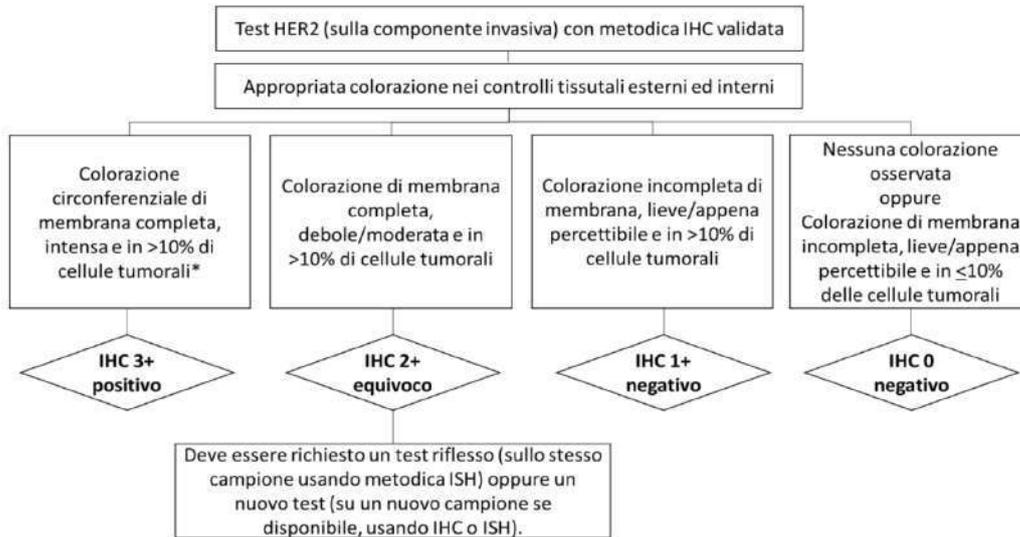
Bibliografia

1. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013; 31:3997-4013.
2. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25:118-45.
3. Rakha EA, Pignatelli M, Shaaban A, et al. National guidelines and level of evidence: comments on some of the new recommendations in the American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists human epidermal growth factor receptor 2 guidelines for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(11):1301-2.
4. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2018; 36(20):2105-2122. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8738.
5. Press MF, Sauter G, Buysse M, et al. HER2 Gene Amplification Testing by Fluorescent In Situ Hybridization (FISH): Comparison of the ASCO-College of American Pathologists Guidelines With FISH Scores Used for Enrollment in Breast Cancer International Research Group Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2016; 34(29):3518-28. doi: 10.1200/JCO.2016.66.6693.
6. Ma CX, Bose R, Gao F, et al. Neratinib efficacy and circulating tumor DNA detection of HER2 mutations in HER2 non amplified metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(19):5687-95. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0900.
7. Fehrenbacher L, Cecchini RS, Geyer CE, et al. NSABP B-47 (NRG oncology): Phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with adriamycin (A) and cyclophosphamide (C) → (A) weekly paclitaxel (WP), or docetaxel (T) and C with or without a year of trastuzumab (H) in women with node- positive or high-risk node-negative invasive breast cancer (IBC) expressing HER2 staining intensity of IHC 1+ or 2+ with negative FISH (HER2-Low IBC). Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium, December 5-9, 2017 San Antonio, TX.
8. Marchiò C, Lambros MB, Gugliotta P, et al. Does chromosome 17 centromere copy number predict polysomy in breast cancer? A fluorescence in situ hybridization and microarray-based CGH analysis. *J Pathol.* 2009; 219(1):16-24. doi: 10.1002/path.2574.
9. Troxell ML, Bangs CD, Lawce HJ, et al. Evaluation of Her-2/neu status in carcinomas with amplified chromosome 17 centromere locus. *Am J Clin Pathol.* 2006; 126(5):709-16.
10. Moelans CB, de Weger RA, van Diest PJ. Absence of chromosome 17 polysomy in breast cancer: analysis by CEP17 chromogenic in situ hybridization and multiplex ligation-dependent probe amplification. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 120(1):1-7. doi: 10.1007/s10549-009-0539-2.

11. Yeh IT1, Martin MA, Robetorye RS, et al. Clinical validation of an array CGH test for HER2 status in breast cancer reveals that polysomy 17 is a rare event. *Mod Pathol.* 2009; 22(9):1169-75. doi: 10.1038/modpathol.2009.78.
12. Vranic S, Teruya B, Repertinger S, et al. Assessment of HER2 gene status in breast carcinomas with polysomy of chromosome 17. *Cancer.* 2011; 117(1):48-53. doi: 10.1002/ncr.25580.
13. Hanna WM, Rüschoff J, Bilous M, et al. HER2 in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity. *Mod Pathol.* 2014; 27(1):4-18. doi: 10.1038/modpathol.2013.103.
14. Tse CH, Hwang HC, Goldstein LC, et al. Determining true HER2 gene status in breast cancers with polysomy by using alternative chromosome 17 reference genes: implications for anti-HER2 targeted therapy. *J Clin Oncol.* 2011; 29(31):4168-74. doi: 10.1200/JCO.2011.36.0107.

Caratteristiche istopatologiche suggestive di possibile discordanza del test HER2
<p>Criteri da considerare *</p>
<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.



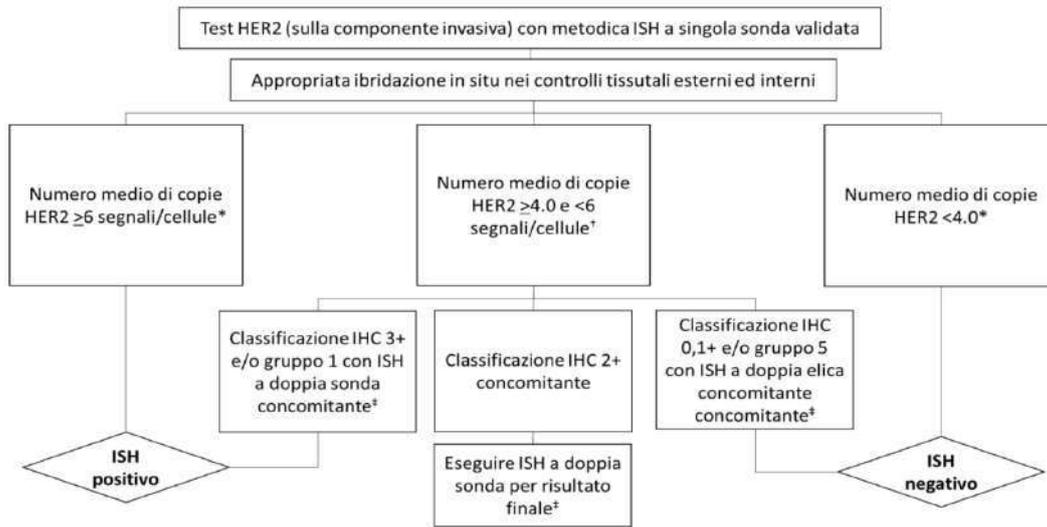
Algoritmo 1. Algoritmo per la valutazione dell'espressione di HER2 con metodica immunoistochimica (IHC) della componente invasiva di un campione di carcinoma mammario.

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

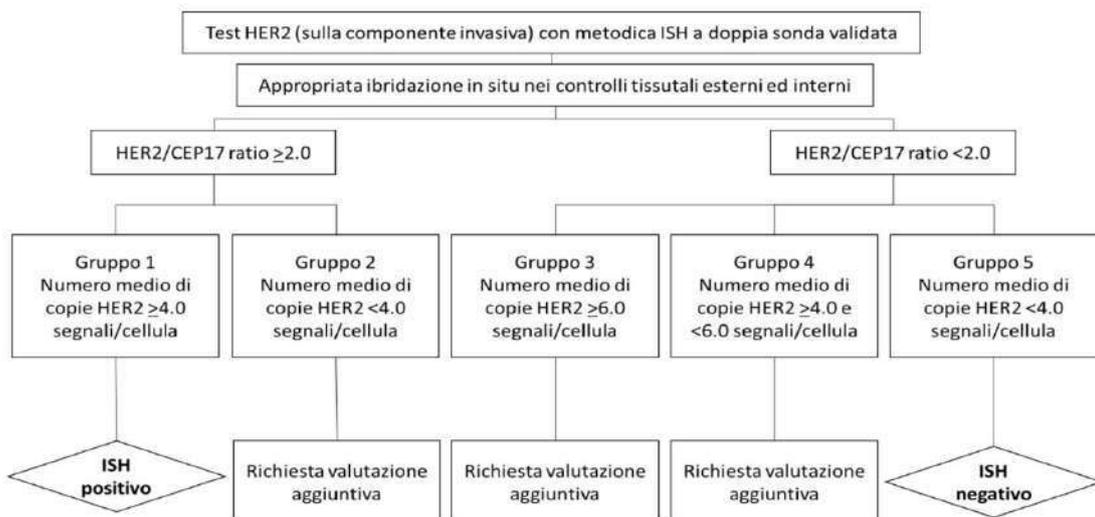
NOTA: i risultati finali riportati presuppongono una non apparente discordanza istopatologica osservata dal patologo.

*È indicato che la valutazione concomitante con immunohistochimica (IHC) diventi parte integrante dell'interpretazione dei risultati dell'ibridazione in situ a singola sonda.

†Eseguire IHC (se non già eseguita) e/o ISH a doppia sonda utilizzando sezioni dallo stesso campione tissutale usato per l'analisi ISH a singola sonda. Se il risultato della valutazione IHC è "2+ equivoco", è raccomandabile l'esecuzione anche di ISH a doppia sonda.

‡Se la valutazione iniziale con ISH a doppia sonda riconduce ai gruppi 2,3 o 4, seguire l'Algoritmo 3.

(Mod. da Wolff A.C. et al, JCO 2018)



Algoritmo 3. Algoritmo per la valutazione dell'amplificazione di HER2 con metodica ibridazione in situ (ISH) della componente invasiva di un campione di carcinoma mammario usando ISH a doppia sonda.

NOTA: i risultati finali riportati presuppongono una non apparente discordanza istopatologica osservata dal patologo.

Per quanto riguarda i gruppi 2,3 e 4, se non già eseguita, dovrebbe essere eseguita IHC utilizzando sezioni dallo stesso campione di tessuto usato per la valutazione ISH e i vetrini per ISH e IHC dovrebbero essere revisionati contemporaneamente in modo da guidare la selezione delle aree da valutare mediante ISH. Per maggiori dettagli sulla valutazione aggiuntiva per i gruppi 2,3,4 si rimanda alla pubblicazione Wolff A.C. et al, JCO 2018.

(Mod. da Wolff A.C. et al, JCO 2018)

SUPPLEMENTI ALLE RACCOMANDAZIONI ASCO/CAP 2018⁴

- Data Supplement 1: Search Strategy String and Dates
- Data Supplement 2: QUOROM Diagram
- Data Supplement 3: 2018 Focused Update Clinical Questions
- Data Supplement 4: 2013 All Clinical Questions
- Data Supplement 5: Research Survey
- Data Supplement 6: Open Comment Period
- Data Supplement 7: Types of Assays for Inclusion and Heterogeneity
- Data Supplement 8: Pre-analytic Issues
- Data Supplement 9: International Quality Assurance Program links

Allegato 3: “La prescrizione dei Test Molecolari Multigenici Prognostici di Tumori (TMMP) della mammella” – Documento prodotto nel 2017 dal Consiglio Superiore di Sanità (Sessione L [2014-2017] Sezione I)

Il Consiglio Superiore di Sanità (Sessione L (2014-2017) Sezione I) del Ministro della Salute ha prodotto nel 2017 un documento “La prescrizione dei Test Molecolari Multigenici Prognostici di Tumori (TMMP) della mammella”, che specifica che in Italia i TMMP non sono al momento inseriti tra i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e quindi non sono rimborsabili; sono utilizzati senza specifiche regole istituzionali, ma sulla base delle esigenze cliniche su singoli casi e della possibilità delle pazienti di provvedere direttamente a coprirne il costo.

Per l'introduzione nella pratica clinica come prestazione offerta dal SSN occorre tuttavia una regolamentazione che ne governi l'esecuzione, la qualità e l'applicazione a tutela dei pazienti, nonché un'analisi dei costi nell'ottica di una politica economico sanitaria efficace ed efficiente. In tale documento sono pertanto prodotte le seguenti raccomandazioni:

Il Test Molecolare Multigenico Prognostico (TMMP) dovrebbe essere applicato per definire le pazienti con carcinoma della mammella non candidabili alla chemioterapia adiuvante, in linea con le Raccomandazioni internazionali.

La prescrizione del TMMP deve essere unica per il tumore mammario operato. I TMMP maggiormente utilizzati in Italia e validati dal punto di vista analitico e clinico (indagine a fine prognostico per definire la categoria di rischio di recidiva) sono: Endopredict®, MammaPrint®, Oncotype DX®, Prosigna®.

Le Società Scientifiche devono definire la popolazione delle pazienti per le quali è utile applicare il TMMP e prevedere uno specifico consenso informato per le pazienti che rientrano nella popolazione eleggibile al TMMP.

Sono escluse dall'utilizzo del TMMP le pazienti:

con tumore della mammella triplo negativo (ER-/PR-/HER2-) e i tumori HER2+.

che per motivi clinici o anagrafici non possono ricevere la chemioterapia.

portatrici di tumore per il quale il trattamento è certo (ormonoterapia vs ormonoterapia + chemioterapia) sulla base dei parametri prognostici standard.

I Centri accreditati per l'esecuzione dei TMMP devono offrire la copertura della popolazione eleggibile al test molecolare e garantire tempi di esecuzione e refertazione (*turn around time*) in grado di assicurare l'inizio della terapia secondo le raccomandazioni oncologiche.

Il costo del test deve prevedere anche i controlli di qualità (intra- e inter-laboratorio per lo stesso TMMP).

Deve essere garantito un livello di qualità ottimale della diagnostica anatomo-patologica sui tumori della mammella e dei risultati dei test immunofenotipici per ER, PR, HER2, Ki67.

Devono essere seguite tutte le procedure che garantiscono un'ottimale conservazione dei campioni chirurgici dei carcinomi della mammella su cui eseguire la diagnostica, secondo le indicazioni delle "Linee guida tracciabilità, raccolta, trasporto, conservazione e archiviazione di cellule e tessuti per indagini diagnostiche di Anatomia patologica" elaborate dal Consiglio Superiore di Sanità nel 2015 e pubblicate sul sito web del Ministero della Salute.

(http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2369_allegato.pdf).

Allegato 4: Classificazione AJCC 2017 - Ottava edizione

Classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione)
Classificazione clinica
<p>Tumore primitivo (T): Tx: tumore primitivo non definibile T0: non evidenza del tumore primitivo Tis: carcinoma in situ: Tis (DCIS) Carcinoma duttale in situ Tis (Paget) Malattia di Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo e/o in situ nel parenchima mammario sottostante⁽¹⁾ T1: tumore della dimensione massima fino a 20 mm T1mi: microinvasione ≤ 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 evidenziati mediante biologia molecolare o microscopicamente nel sangue, midollo osseo o in altri tessuti diversi dai linfonodi regionali, di dimensioni non superiori a 0,2 mm in una paziente senza segni o sintomi di metastasi M1: metastasi a distanza evidenziate mediante classici esami clinico e radiologico e/o istologicamente dimostrate di dimensioni superiori a 0,2 mm (pM).</p>
Classificazione patologica
<p>pT: Tumore primitivo La classificazione patologica del tumore primitivo corrisponde a quella clinica.</p>

Classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione)

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

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

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

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

pN3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

⁽¹⁾ I carcinomi nel parenchima mammario associati con malattia di Paget sono classificati in base al diametro e alle caratteristiche della malattia parenchimale, sebbene debba essere annotata la malattia di Paget.

⁽²⁾ La sola invasione del derma non permette la classificazione del tumore come pT4.

⁽³⁾ Il carcinoma infiammatorio è caratterizzato da alterazioni cutanee tipiche che coinvolgono un terzo o più della cute mammaria. È importante sottolineare che la diagnosi di carcinoma infiammatorio è fondamentalmente clinica. Le alterazioni della cute possono essere dovute al linfedema causato dagli emboli tumorali nei vasi linfatici, ma il riscontro istologico di tali emboli non è necessario per la diagnosi di carcinoma infiammatorio. Emboli tumorali nei linfatici non associati alle alterazioni cutanee dovrebbero essere categorizzati secondo il diametro tumorale.⁽⁴⁾ cN1mi è raramente utilizzato ma può essere appropriato in rari casi dove il linfonodo sentinella sia stato effettuato prima dell'intervento chirurgico, molto verosimilmente questo si può verificare nei casi trattati con terapia neoadiuvante.

⁽⁵⁾ I suffissi (sn) e (fn) dovrebbero essere aggiunti alla categoria N per denotare la conferma di metastasi basata sul linfonodo sentinella o su FNA/core biopsy, rispettivamente

⁽⁶⁾ Clinicamente rilevabili= rilevati mediante studi di diagnostica per immagini (esclusa la linfo-scintigrafia) o mediante esame clinico e con caratteristiche altamente sospette per malignità o presunta macrometastasi patologica in base ad agoaspirato con ago sottile ed esame citologico.

NOTA: Il carcinoma lobulare in situ (LCIS) è un'entità benigna ed è stata rimossa dalla stadi azione TNM del Manuale AJCC-Ottava edizione (2017).

Classificazione in stadi del carcinoma mammario –AJCC 2017 (Ottava edizione)

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

*T1 include T1mic

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

-M0 comprende M0(i+).

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

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

-La designazione di stadio può cambiare se esami diagnostici per immagine rivelano la presenza di metastasi a distanza, a condizione che siano stati eseguiti entro quattro mesi dalla diagnosi in assenza di progressione di malattia e che la paziente non abbia ricevuto terapia neoadiuvante.

-I prefissi “yc” ed “yp” applicati alla classificazione T e alla classificazione N indicano la stadiazione dopo terapia neoadiuvante. Nessun gruppo di stadio è assegnato nel caso di ottenimento di una risposta completa patologica (ad esempio ypT0ypN0cM0).

T	N	M	G	Stato di Her2*	Stato di ER	Stato di PgR	Prognostic Stage Group
Tis	N0	M0	1-3	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	0
T1	N0	M0	1	Positivo	Qualsiasi	Qualsiasi	IA
T1	N0	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IA
T1	N0	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
T1	N0	M0	3	Positivo	Positivo	Qualsiasi	IA
T0-1	N1mi	M0	1	Positivo	Qualsiasi	Qualsiasi	IA
T0-1	N1mi	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IA
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
T0-1	N1mi	M0	3	Positivo	Positivo	Qualsiasi	IA
Pannello MultiGenico** – Oncotype DX Recurrence Score <11							
T1-2	N0	M0	1-3	Negativo	Positivo	Qualsiasi	IA
T1	N0	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IB
T1	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T1	N0	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IB
T1	N0	M0	2	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IB
T1	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IB

T1	N0	M0	3	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IB
T1	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IB
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IB
T0-1	N1mi	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IB
T0-1	N1mi	M0	3	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IB
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T2	N0	M0	1-3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T2	N0	M0	1,2	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T1	N1	M0	1-3	Positivo	Positivo	Positivo	IB
T1	N1	M0	1-2	Negativo	Positivo	Positivo	IB
T2	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IB***
T2	N1	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IB***
T0-2	N2	M0	1-2	Positivo	Positivo	Positivo	IB***
T3	N1-2	M0	1	Positivo	Positivo	Positivo	IB***
T3	N1-2	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IB***
T1	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIA***
T1	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIA***
T1	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIA***
T1	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Positivo	IIA***
T1	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Negativo	IIA***
T0-1	N1mi	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T0-1	N1mi	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
T0-1	N1mi	M0	3	Negativo	Negativo	Negativo	IIA
T0-1	N1	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIA
T0-1	N1	M0	1-2	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
T0-1	N1	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T2	N0	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIA
T2	N0	M0	1-2	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIA
T2	N0	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIA
T2	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
T2	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T0-2	N2	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIA***
T3	N1-2	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIA
T0-1	N1	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIB
T0-1	N1	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T0-1	N1	M0	3	Positivo	Negativo	Positivo	IIB
T2	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIB
T2	N0	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	3	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIB
T2	N1	M0	1	Positivo	Qualsiasi	Qualsiasi	IIB
T2	N1	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIB

T0-2	N2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIB
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIB
T3	N1-2	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIB
T0-1	N1	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIA***
T0-1	N1	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-1	N1	M0	3	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIA
T2	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIA***
T2	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA***
T2	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIA***
T2	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	2	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T2	N1	M0	3	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	2	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N0	M0	3	Positivo	Negativo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIIA
T0-2	N2	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T0-2	N2	M0	2	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N1-2	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIIA
T3	N1-2	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIA
T3	N1-2	M0	2	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIA
T4	N0-2	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIIA
Qualsiasi	N3	M0	1	Negativo	Positivo	Positivo	IIIA***
T2	N1	M0	1-2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIB***
T2	N1	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB***
T3	N0	M0	1-2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIB
T3	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIB
T0-2	N2	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIB
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIB
T3	N1-2	M0	3	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
T4	N0-2	M0	1	Positivo	Qualsiasi	Qualsiasi	IIIB
T4	N0-2	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
T4	N0-2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
T4	N0-2	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
Qualsiasi	N3	M0	1	Positivo	Qualsiasi	Qualsiasi	IIIB
Qualsiasi	N3	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB

Qualsiasi	N3	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
Qualsiasi	N3	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIIB
T2	N1	M0	3	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIC***
T3	N0	M0	3	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIC***
T0-2	N2	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC***
T0-2	N2	M0	3	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIC***
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	IIIC***
T3	N1-2	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC***
T3	N1-2	M0	3	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIC***
T4	N0-2	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	1	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
T4	N0-2	M0	3	Negativo	Qualsiasi	Qualsiasi	IIIC
Qualsiasi	N3	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
Qualsiasi	N3	M0	1	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
Qualsiasi	N3	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
Qualsiasi	N3	M0	2	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
Qualsiasi	N3	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
Qualsiasi	N3	M0	2	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
Qualsiasi	N3	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
Qualsiasi	N3	M0	3	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
Qualsiasi	N3	M0	3	Negativo	Qualsiasi	Qualsiasi	IIIC
Qualsiasi	Qualsiasi	M1	1-3	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	IV

*Nei casi in cui lo stato di Her2 sia definito equivoco all'ISH (FISH o CISH) secondo le linee guida ASCO/CAP 2013 dovrebbe essere considerato negativo

**In caso di Oncotype DX non eseguito o non disponibile o se il Recurrence Score è ≥ 11 per pazienti con tumori T1-2 N0 M0 Her2 negativo ER positivo, il Prognostic Stage Group deve essere attribuito sulla base delle categorie anatomiche e dei biomarcatori sopra indicati. Oncotype DX è l'unico pannello multigenico incluso nella classificazione prognostica in quanto supportato da dati prospettici di Livello 1 in pazienti con Recurrence Score < 11.

***Indica uno Stadio in cui l'uso del grado e dei fattori prognostici determina un salto > 1 Stadio rispetto a quello Anatomico (ad esempio dallo Stadio Anatomico IIB a quello Prognostico IB)

Allegato 5: Modelli di Gail e Tyrer-Cuzyck di predizione del rischio di carcinoma mammario

MODELLO DI GAIL ¹	
Età (valido per donne di età compresa tra 35 e 85 anni)	
Età menarca	7-11 anni
	12-13 anni
	>13 anni
Età al primo parto a termine	Nessuna
	< 20 anni
	20-24 anni
	25-29 anni
	≥ 30 anni
Familiare di primo grado con diagnosi di carcinoma mammario	0
	1
	≥ 1
Numero biopsie mammarie negative	0
	1
	≥ 1
Razza/Etnia	Bianca
	Afro-Americana
	Ispanica
	Asiatico-Americana
	Americo-Indiana/Nativa d'Alaska

MODELLO DI TYRER-CUZICK ²	
Età (anni)	
BMI (body mass index)	< 21
	21-23
	23-25
	25-27
	>27
Età al menarca (anni)	
Parità	0
	< 20 anni
	20-24 anni
	25-29 anni
	≥ 30
Età alla menopausa (se applicabile)	<35
	35-39
	40-44
	45-49
	50-54
	≥ 55
Storia di patologia mammaria benigna associata ad aumentato rischio di carcinoma mammario (iperplasia, iperplasia atipica, LCIS)	
Storia di carcinoma ovarico	
Uso di terapia ormonale sostitutiva	
Storia familiare (compresi: carcinoma mammario ed ovarico, discendenza Ashkenazi, test genetico se effettuato)	

Bibliografia

1. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81(24):1879-1886. doi:10.1093/jnci/81.24.1879
2. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors [published correction appears in *Stat Med.* 2005 Jan 15;24(1):156]. *Stat Med.* 2004; 23(7):1111-1130. doi:10.1002/sim.1668

Allegato 6: Elementi degli studi sui biomarcatori tumorali che costituiscono la determinazione dei livelli di evidenza

Table 1. Elements of tumor marker studies that constitute Levels of Evidence determination*

Category Element	A Prospective	B Prospective using archived samples	C Prospective/observational	D Retrospective/observational
Clinical trial	PCT designed to address tumor marker	Prospective trial not designed to address tumor marker, but design accommodates tumor marker utility Accommodation of predictive marker requires PRCT	Prospective observational registry, treatment and follow-up not dictated	No prospective aspect to study
Patients and patient data	Prospectively enrolled, treated, and followed in PCT	Prospectively enrolled, treated, and followed in clinical trial and, especially if a predictive utility is considered, a PRCT addressing the treatment of interest	Prospectively enrolled in registry, but treatment and follow-up standard of care	No prospective stipulation of treatment or follow-up; patient data collected by retrospective chart review
Specimen collection, processing, and archival	Specimens collected, processed, and assayed for specific marker in real time	Specimens collected, processed, and archived prospectively using generic SOPs. Assayed after trial completion	Specimens collected, processed, and archived prospectively using generic SOPs. Assayed after trial completion	Specimens collected, processed and archived with no prospective SOPs
Statistical design and analysis	Study powered to address tumor marker question	Study powered to address therapeutic question and underpowered to address tumor marker question Focused analysis plan for marker question developed before doing assays	Study not prospectively powered at all. Retrospective study design confounded by selection of specimens for study Focused analysis plan for marker question developed before doing assays	Study not prospectively powered at all. Retrospective study design confounded by selection of specimens for study No focused analysis plan for marker question developed before doing assays
Validation	Result unlikely to be play of chance Although preferred, validation not required	Result more likely to be play of chance that A but less likely than C Requires one or more validation studies	Result very likely to be play of chance Requires subsequent validation studies	Result very likely to be play of chance Requires subsequent validation

* PCT = prospective controlled trial; PRCT = prospective randomized controlled trial; SOPs = standard operating practices.

- 1 Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Nov 4; 101(21):1446-52. doi: 10.1093/jnci/djp335. Epub 2009 Oct 8. PMID: 19815849; PMCID: PMC2782246.

Allegato 7: Modalità di riparto delle risorse per l'accesso ai test genomici multigenici per il carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce

L'intero testo della Determina AIFA è disponibile al seguente link: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.gazzettaufficiale.it%2Feli%2Fgu%2F2021%2F07%2F07%2F161%2Fsg%2Fpdf&clen=2745201>

7-7-2021

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 161

ALLEGATO I

Tabella

Regioni/P.A.	Popolazione Femminile residente	Tassi standardizzati di tumori alla mammella	Casi stimati di tumori alla mammella	Test attesi calcolati in base ai casi stimati di tumori alla mammella, alla stratificazione clinico patologica e ai fondi disponibili*	Fondi
Piemonte	2.216.159	174,2	4.400	822	1.643.938
Valle d'Aosta	63.913	191,2	150	28	56.043
Lombardia	5.115.227	188,1	10.000	1.868	3.736.223
Prov. Aut. Bolzano	269.052	169,2	400	75	149.449
Prov. Aut. Trento	277.511	169,2	600	112	224.173
Veneto	2.489.416	185	4.900	915	1.830.749
Friuli-Venezia Giulia	619.497	203,9	1.450	271	541.752
Liguria	794.455	174,3	1.650	308	616.477
Emilia-Romagna	2.290.338	178,6	4.500	841	1.681.300
Toscana	1.908.237	172,5	3.500	654	1.307.678
Umbria	450.271	159,3	800	149	298.898
Marche	776.981	163,1	1.300	243	485.709
Lazio	2.976.519	158,1	4.600	859	1.718.662
Abruzzo	662.198	144,8	1.000	187	373.622
Molise	152.563	144,8	250	47	93.406
Campania	2.927.527	140,5	4.050	756	1.513.171
Puglia	2.029.773	150,8	3.200	598	1.195.591
Basilicata	281.104	131,1	380	71	141.976
Calabria	966.378	124,3	1.300	243	485.709
Sicilia	2.504.348	148,7	3.800	710	1.419.765
Sardegna	819.925	151,7	1.300	243	485.709
Totale	30.591.392	149,7	53.530	10.000	20.000.000

*Nota: i numeri a consuntivo potranno differire dalle stime



Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (EtD)

QUESITO GRADE N.05

Autore/i: ACT

Domanda: Un trattamento chirurgico conservativo + RT rispetto a mastectomia in pazienti con carcinoma lobulare infiltrante unicentrico

Setting: inpatients

Bibliografia:

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un trattamento chirurgico conservativo + RT	mastectomia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Mortalità												
1 ¹	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	28/72 (38.9%)	87/163 (53.4%)	OR 0.55 (0.32 a 0.98)	15 meno per 100 (da 27 meno a 1 meno)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Tasso di insorgenza di metastasi a distanza												
1 ¹	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	21/72 (29.2%)	60/163 (36.8%)	OR 0.71 (0.39 a 1.28)	8 meno per 100 (da 18 meno a 6 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Tasso di recidiva locale												
3 ^{1,2,3}	studi osservazionali	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	tutti i plausibili confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato	37/483 (7.7%)	48/595 (8.1%)	OR 1.36 (0.70 a 2.67)	3 più per 100 (da 2 meno a 11 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Event free survival - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Additional surgery for positive margins												
2 ^{2,3}	studi osservazionali	serio ^a	serio ^c	non importante	serio ^b	nessuno	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.			⊕○○○ Molto bassa	CRITICO	
Complicanze post-chirurgiche - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
Tossicità cutanea da RT - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE

Effetti collaterali a lungo termine della RT - non riportato

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un trattamento chirurgico conservativo + RT	mastectomia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Spiegazioni

- a. La certezza nelle prove è stata abbassata poiché si tratta di studi osservazionali
- b. La certezza nelle prove è stata abbassata per il basso numero di eventi.
- c. La certezza nelle prove è stata abbassata per eterogeneità tra gli studi.

References

- 1.Fodor, J., Major, T., Tóth, J., Sulyok, Z., Polgár, C.. Comparison of mastectomy with breast-conserving surgery in invasive lobular carcinoma: 15-Year results. Rep Pract Oncol Radiother; 2011.
- 2.Sagara, Y., Barry, W. T., Mallory, M. A., Vaz-Luis, I., Aydogan, F., Brock, J. E., Winer, E. P., Golshan, M., Metzger-Filho, O.. Surgical Options and Locoregional Recurrence in Patients Diagnosed with Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. Ann Surg Oncol; Dec 2015.
- 3.Abel, M. K., Brabham, C. E., Guo, R., Fahrner-Scott, K., Wong, J., Alvarado, M., Ewing, C., Esserman, L. J., Mukhtar, R. A.. Breast conservation therapy versus mastectomy in the surgical management of invasive lobular carcinoma measuring 4 cm or greater. Am J Surg; Jan 2021.

DOMANDA

Dovrebbe un trattamento chirurgico conservativo + RT vs mastectomia essere utilizzato per pazienti con carcinoma lobulare infiltrante unicentrico	
POPULATION:	pazienti con carcinoma lobulare infiltrante unicentrico
INTERVENTION:	un trattamento chirurgico conservativo + RT
COMPARISON:	mastectomia
MAIN OUTCOMES:	Mortalità ; Tasso di insorgenza di metastasi a distanza; Tasso di recidiva locale; Event free survival; Additional surgery for positive margins; Complicanze post-chirurgiche ; Tossicità cutanea da RT; Effetti collaterali a lungo termine della RT;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

Problem																								
Is the problem a priority?																								
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																			
<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 	Da compilare.																							
Desirable effects																								
How substantial are the desirable anticipated effects?																								
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																			
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a maggio 2022. Sono stati inclusi 3 studi:</p> <p>Lo studio di Fodor et al. è uno studio osservazionale che ha analizzato retrospettivamente 235 donne affette da carcinoma lobulare della mammella trattate con chirurgia conservativa + RT o con mastectomia.</p> <p>Lo studio di Sagara et al. è uno studio osservazionale che ha nalizzato retrospettivamente 736 pazienti affetti da carcinoma lobulare della mammella, 352 trattati con mastectomia e 384 trattati con chirurgia conservativa.</p> <p>Lo studio di Abel et al. è uno studio osservazionale in cui sono stati raccolti prospettivamente dati su 180 pazienti affetti da carcinoma lobulare della mammella con dimensione uguale o maggiore di 4 cm trattate con chirurgia conservativa (30) o mastectomia (150).</p>																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con mastectomia</th> <th>Rischio con un trattamento chirurgico conservativo + RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalità</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">OR 0.55 (0.32 a</td> <td rowspan="2">235 (1 studio)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassa^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>52 su 100</td> <td>20 su 100</td> </tr> </tbody> </table>				Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con mastectomia	Rischio con un trattamento chirurgico conservativo + RT	Mortalità	Popolazione in studio		OR 0.55 (0.32 a	235 (1 studio)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}			52 su 100	20 su 100	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)		Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																	
	Rischio con mastectomia	Rischio con un trattamento chirurgico conservativo + RT																						
Mortalità	Popolazione in studio		OR 0.55 (0.32 a	235 (1 studio)	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}																			
	52 su 100	20 su 100																						

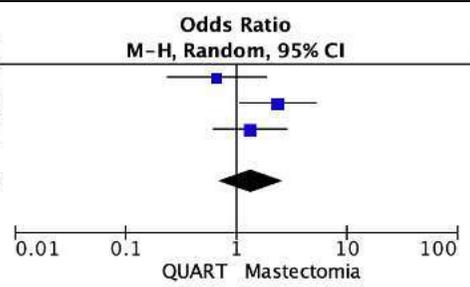
		(27 a 53)	0.98)	osservazionale) ¹		
Event free survival - non riportato	-	-	-	-	-	
<p>1. Fodor, J., Major, T., Tóth, J., Sulyok, Z., Polgár, C.. Comparison of mastectomy with breast-conserving surgery in invasive lobular carcinoma: 15-Year results. Rep Pract Oncol Radiother; 2011.</p> <p>a. La certezza nelle prove è stata abbassata poichè si tratta di studi osservazionali b. La certezza nelle prove è stata abbassata per il basso numero di eventi.</p>						

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a maggio 2022. Sono stati inclusi 3 studi:</p> <p>Lo studio di Fodor et al. è uno studio osservazionale che ha analizzato retrospettivamente 235 donne affette da carcinoma lobulare della mammella trattate con chirurgia conservativa + RT o con mastectomia.</p> <p>Lo studio di Sagara et al. è uno studio osservazionale che ha nalizzato retrospettivamente 736 pazienti affetti da carcinoma lobulare della mammella, 352 trattati con mastectomia e 384 trattati con chirurgia conservativa.</p> <p>Lo studio di Abel et al. è uno studio osservazionale in cui sono stati raccolti prospettivamente dati su 180 pazienti affetti da carcinoma lobulare della mammella con dimensione uguale o maggiore di 4 cm trattate con chirurgia conservativa (30) o mastectomia (150).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con mastectomia</th> <th>Rischio con un trattamento chirurgico conservativo + RT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tasso di insorgenza di metastasi a distanza</td> <td>Popolazione in studio 37 per 100</td> <td>29 per 100 (19 a 43)</td> <td>OR 0.71 (0.39 a 1.28)</td> <td>235 (1 studio osservazionale)¹</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{a,b}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con mastectomia	Rischio con un trattamento chirurgico conservativo + RT	Tasso di insorgenza di metastasi a distanza	Popolazione in studio 37 per 100	29 per 100 (19 a 43)	OR 0.71 (0.39 a 1.28)	235 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con mastectomia	Rischio con un trattamento chirurgico conservativo + RT																
Tasso di insorgenza di metastasi a distanza	Popolazione in studio 37 per 100	29 per 100 (19 a 43)	OR 0.71 (0.39 a 1.28)	235 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}													

	Tasso di recidiva locale	Popolazione in studio		OR 1.36 (0.70 a 2.67)	1078 (3 studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}	
		8 per 100	11 per 100 (6 a 19)				
	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.		-	(2 studi osservazionali) ^{2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	
	Complicanze post-chirurgiche - non riportato	-	-	-	-	-	
	Tossicità cutanea da RT - non riportato	-	-	-	-	-	
Effetti collaterali a lungo termine della RT - non riportato	-	-	-	-	-		
<p>1. Fodor, J., Major, T., Tóth, J., Sulyok, Z., Polgár, C.. Comparison of mastectomy with breast-conserving surgery in invasive lobular carcinoma: 15-Year results. Rep Pract Oncol Radiother; 2011.</p> <p>2. Sagara, Y., Barry, W. T., Mallory, M. A., Vaz-Luis, I., Aydogan, F., Brock, J. E., Winer, E. P., Golshan, M., Metzger-Filho, O.. Surgical Options and Locoregional Recurrence in Patients Diagnosed with Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. Ann Surg Oncol; Dec 2015.</p> <p>3. Abel, M. K., Brabham, C. E., Guo, R., Fahrner-Scott, K., Wong, J., Alvarado, M., Ewing, C., Esserman, L. J., Mukhtar, R. A.. Breast conservation therapy versus mastectomy in the surgical management of invasive lobular carcinoma measuring 4 cm or greater. Am J Surg; Jan 2021.</p> <p>a. La certezza nelle prove è stata abbassata poichè si tratta di studi osservazionali b. La certezza nelle prove è stata abbassata per il basso numero di eventi. c. La certezza nelle prove è stata abbassata per eterogeneità tra gli studi.</p>							
Tasso di recidiva locale							

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
Abel 2021	6	30	21	77	26.7%	0.67 [0.24, 1.86]	
Fodor 2011	14	72	15	163	35.8%	2.38 [1.08, 5.24]	
Sagara 2015	17	381	12	355	37.5%	1.33 [0.63, 2.84]	
Total (95% CI)		483		595	100.0%	1.36 [0.70, 2.67]	
Total events	37		48				
Heterogeneity: Tau ² = 0.17; Chi ² = 3.77, df = 2 (P = 0.15); I ² = 47%							
Test for overall effect: Z = 0.91 (P = 0.36)							

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>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.</p>	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	<p>Da compilare.</p>

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know

GIUDIZI							
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

12 TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

QUESITO GRADE N.11

Autore/i: MC IC GLP

Domanda: Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen rispetto a tamoxifen in pre-menopausal hormone-receptor-positive low risk, HER2, breast cancer patients

Setting:

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

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	tamoxifen	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall survival (follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni)												
2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante ^a	nessuno	21/643 (3.3%)	18/643 (2.8%)	HR 1.45 (0.75 a 2.78)	1 più per 100 (da 1 meno a 5 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
DFS (follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni)												
2	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	68/643 (10.6%)	84/643 (13.1%)	HR 0.88 (0.64 a 1.19)	1 meno per 100 (da 4 meno a 2 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Mood disorders (grade 3/4) includes anxiety and depression (follow up: intervallo 67 mesi a 9.9 anni)												
2	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	48/1179 (4.1%)	42/1177 (3.6%)	RR 1.14 (0.76 a 1.71)	0 meno per 100 (da 1 meno a 3 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
Fractures (any grade) - Francis 2018 (follow up: mediana 8 anni)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	140/2336 (6.0%)	53/1005 (5.3%)	RR 1.14 (0.84 a 1.55)	1 più per 100 (da 1 meno a 3 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICAL
Flushing (pts self reported) - Ribí 2016 (follow up: mediana 67 mesi; valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scala da: 0 a 100)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^d	nessuno	861	861	-	MD 4 inferiore (9 inferiore a 0)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANT
Flushing (grade 3/4) (follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni)												
2	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	312/2500 (12.5%)	86/1176 (7.3%)	RR 2.14 (1.01 a 4.51)	8 più per 100 (da 0 meno a 26 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
Osteoporosis (any grade) - Francis 2018 (follow up: mediana 8 anni)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	648/2336 (27.7%)	138/1005 (13.7%)	RR 1.77 (0.64 a 0.94)	11 più per 100 (da 5 meno a 1 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANT
Vaginal dryness (grade 3/4) (follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni)												
2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	1/2500 (0.0%)	0/1176 (0.0%)	RR 2.95 (0.12 a 71.88)	0 meno per 100 (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	tamoxifen	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Vaginal dryness (pts self reported) - Rib1 2016 (follow up: mediana 67 mesi; valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scala da: 0 a 100)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio	serio ^d	nessuno	861	861	-	MD 6 inferiore (10 inferiore a 2 inferiore)	 Bassa	IMPORTANT
Changes in libido (pts sel reported) - Rib1 2016 (follow up: mediana 67 mesi; valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scala da: 0 a 100)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio	non importante	nessuno	861	861	-	MD 3 inferiore (7 inferiore a 1 maggiore)	 Moderata	IMPORTANT
Changes in libido (grade 3/4) (follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni)												
2	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	1/2500 (0.0%)	0/1176 (0.0%)	RR 2.95 (0.12 a 71.88)	0 meno per 100 (da 0 meno a 0 meno)	 Bassa	IMPORTANTE

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

Spiegazioni

- a. Non è stata abbassata la certezza nelle prove per imprecisione: low event rate (<5%)
- b. E' stata abbassata la certezza nelle prove per alto rischio di detection and performance bias: studio non in ceco.
- c. E' stata abbassata la certezza delle prove di un livello per imprecisione in quanto il numero di eventi è < 300
- d. 95% CI crosses the MID (+/- 8 points)

1. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. N Engl J Med; 2018.
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; 2014.

QUESITO 11

Dovrebbe Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen vs tamoxifen essere utilizzato per pre-menopausal hormone-receptor-positive low

risk, HER2, breast cancer patients

POPULATION:	pre-menopausal hormone-receptor-positive low risk, HER2, breast cancer patients
INTERVENTION:	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen
COMPARISON:	tamoxifen
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; DFS; Mood disorders (grade 3/4) includes anxiety and depression; Fractures (any grade) - Francis 2018; Flushing (pts self reported) - Ribi 2016; Flushing (grade 3/4); Osteoporosis (any grade) - Francis 2018; Vaginal dryness (grade 3/4) ; Vaginal dryness (pts self reported) - Ribi 2016; Changes in libido (pts sel reported) - Ribi 2016; Changes in libido (grade 3/4);
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

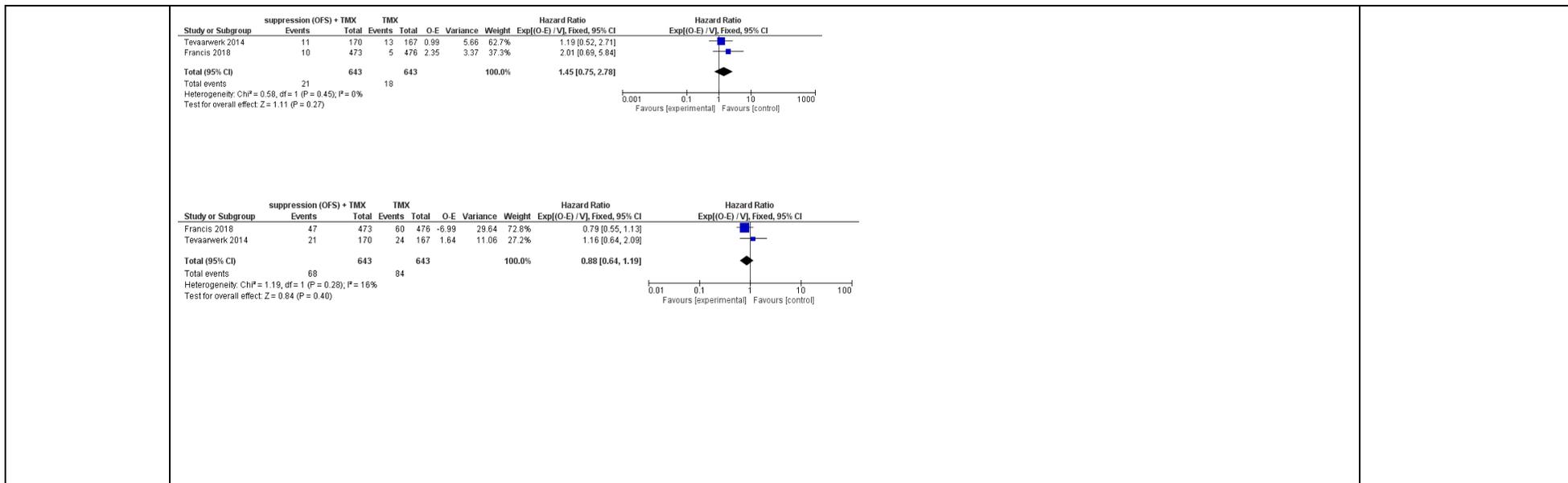
Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Desirable effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- Trivial
- Small
- Moderate
- Large
- Varies
- Don't know

E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 429 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 3 studi randomizzati e controllati.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con tamoxifen	Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen				
Overall survival follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni	Popolazione in studio		HR 1.45 (0.75 a 2.78)	1286 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare l'overall survival.
	3 per 100	4 per 100 (2 a 8)				
DFS follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni	Popolazione in studio		HR 0.88 (0.64 a 1.19)	1286 (2 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○○○ BASSA ^{b,c}	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare la disease free survival.
	13 per 100	12 per 100 (9 a 15)				

3. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. N Engl J Med; 2018.
 4. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2014; 2014.
- a. Non è stata abbassata la certezza nelle prove per imprecisione: low event rate (<5%)
 b. E' stata abbassata la certezza nelle prove per alto rischio di detection and performance bias: studio non in ceco.
 c. E' stata abbassata la certezza delle prove di un livello per imprecisione in quanto il numero di eventi è < 300



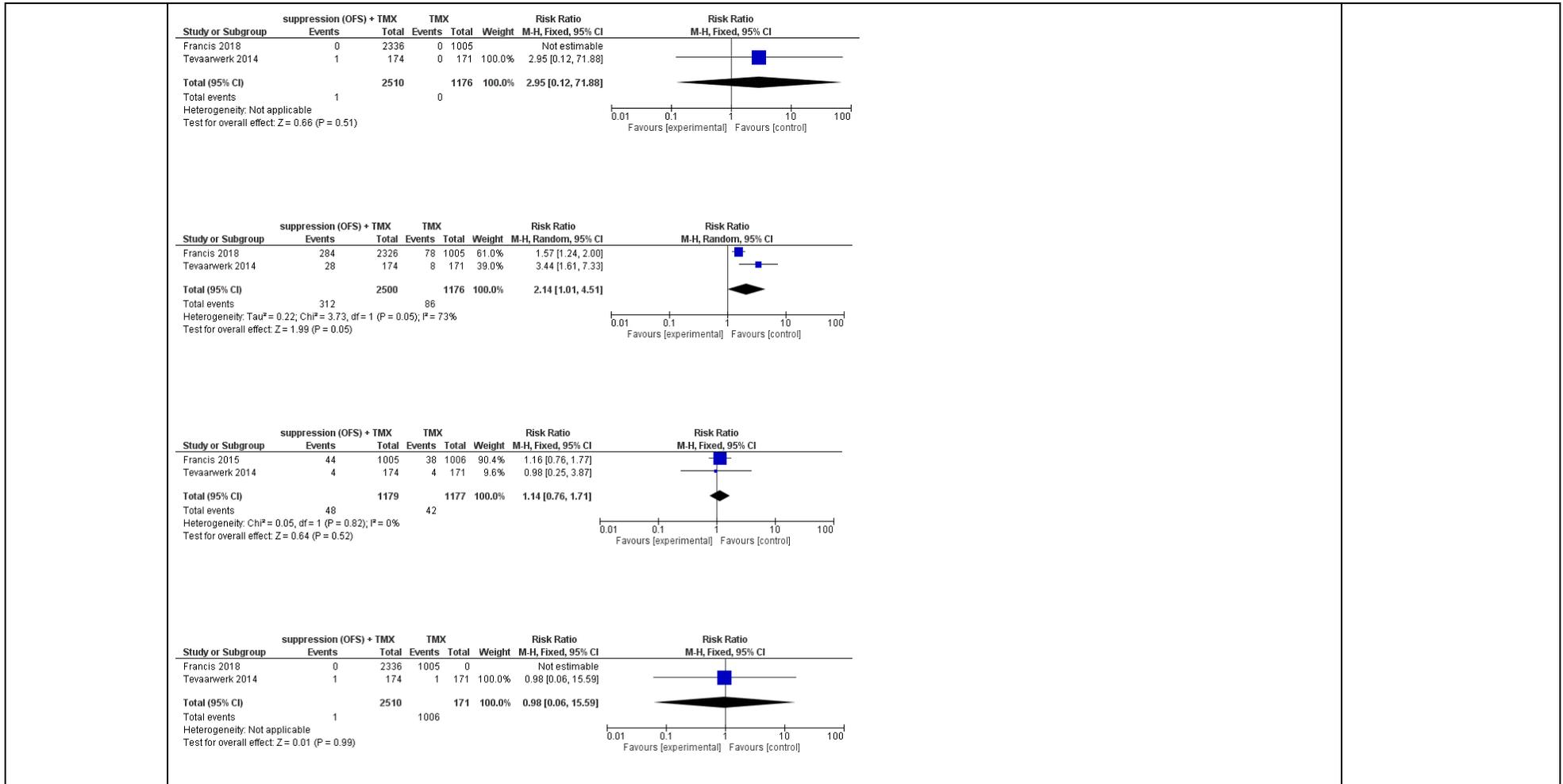
Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 429 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 3 studi randomizzati e controllati.</p> <table border="1" data-bbox="353 1125 1807 1398"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con tamoxifen</th> <th>Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mood disorders (grade 3/4)</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td>RR 1.14</td> <td>2356</td> <td>⊕⊕⊕○</td> <td>Nelle donne in premenopausa HER2, la</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con tamoxifen	Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	Mood disorders (grade 3/4)	Popolazione in studio		RR 1.14	2356	⊕⊕⊕○	Nelle donne in premenopausa HER2, la	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con tamoxifen	Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen																
Mood disorders (grade 3/4)	Popolazione in studio		RR 1.14	2356	⊕⊕⊕○	Nelle donne in premenopausa HER2, la												

includes anxiety and depression follow up: intervallo 67 mesi a 9.9 anni	4 per 100	4 per 100 (3 a 6)	(0.76 a 1.71)	(2 RCT) ^{1,2}	MODERATA ^a	soppressione ovarica + tamoxifene
Fractures (any grade) - Francis 2018 follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		RR 1.14 (0.84 a 1.55)	3341 (1 RCT) ³	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare le fratture di grado 3-4
	5 per 100	6 per 100 (4 a 8)				
Flushing (pts self reported) - Ribi 2016 valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status) Scala da: 0 a 100 follow up: mediana 67 mesi	La media flushing (pts self reported) - Ribi 2016 era 0	MD 4 inferiore (9 inferiore a 0)	-	1722 (1 RCT) ⁴	⊕⊕⊕○ MODERATA ^c	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene
Flushing (grade 3/4) follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni	Popolazione in studio		RR 2.14 (1.01 a 4.51)	3676 (2 RCT) ^{1,3}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene aumentano le vampate di grado 3-4
	7 per 100	16 per 100 (7 a 33)				
Osteoporosis (any grade) - Francis 2018 follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		RR 1.77 (0.64 a 0.94)	3341 (1 RCT) ³	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene incrementa il rischio di osteoporosis di qualsiasi grado
	14 per 100	24 per 100 (9 a 13)				
Vaginal dryness (grade 3/4) follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni	Popolazione in studio		RR 2.95 (0.12 a 71.88)	3676 (2 RCT) ^{1,3}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene non provoca sechezza vaginale di grado 3-4
	0 per 100	0 per 100 (0 a 0)				
Vaginal dryness (pts self reported) - Ribi 2016	La media vaginal dryness (pts self	MD 6 inferiore (10 inferiore a 2	-	1722	⊕⊕○○	Nelle donne in premenopausa HER2, la

valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status) Scala da: 0 a 100 follow up: mediana 67 mesi	reported) - Ribi 2016 era 0	inferiore)		(1 RCT) ⁴	BASSA ^c	soppressione ovarica + tamoxifene
Changes in libido (pts sel reported) - Ribi 2016 valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status) Scala da: 0 a 100 follow up: mediana 67 mesi	La media changes in libido (pts sel reported) - Ribi 2016 era 0	MD 3 inferiore (7 inferiore a 1 maggiore)	-	1722 (1 RCT) ⁴	⊕⊕⊕○ MODERATA	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene
Changes in libido (grade 3/4) follow up: intervallo 8 anni a 9.9 anni	Popolazione in studio		RR 2.95 (0.12 a 71.88)	3676 (2 RCT) ^{1,3}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	Nelle donne in premenopausa HER2, la soppressione ovarica + tamoxifene non provoca cambiamenti nella libido di grado 3-4
	0 per 100	0 per 100 (0 a 0)				
<ol style="list-style-type: none"> 1. Tevaarwerk AJ, Wang M,Zhao F,et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2014; 2014. 2. Francis PA, Regan MM,Fleming GF,et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med; 2015. 3. Francis PA, Pagani O,Fleming GF,et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. N Engl J Med; 2018. 4. Ribi K, Luo W,Bernhard J,et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. J Clin Oncol; 2016. <p>a. E' stata abbassata la certezza nelle prove per alto rischio di detection and performance bias: studio non in ceco. b. E' stata abbassata la certezza delle prove di un livello per imprecisione in quanto il numero di eventi è < 300 c. 95% CI crosses the MID (+- 8 points)</p>						



Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI

		AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 		
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	Nessuna evidenza trovata.	
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Equity		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input checked="" type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes 		

<input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know

GIUDIZI

	GIUDIZI						
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ●	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

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

QUESITO GRADE N.12

Autore/i:

Domanda: Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen rispetto a tamoxifen per pre-menopausal hormone-receptor-positive high risk, HER2 negative or HER2 positive, breast cancer patients

Setting:

Bibliografia: Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2015;372:436-46.

Certainty assessment	№ di pazienti	Effetto	Certo	Importanza
----------------------	---------------	---------	-------	------------

№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	tamoxifen	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
OS (follow up: mediana 8 anni; valutato con: braccio HER2)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	51/542 (9.4%)	83/542 (15.3%)	HR 0.59 (0.42 a 0.84)	6 meno per 100 (da 9 meno a 2 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
DFS (follow up: mediana 8 anni; valutato con: braccio HER2)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^{a,b}	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	120/542 (22.1%)	148/542 (27.3%)	HR 0.76 (0.60 a 0.97)	6 meno per 100 (da 10 meno a 1 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Flushes - Rib1 2016 (follow up: mediana 67 mesi; valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scala da: 0 a 100)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^d	serio ^e	nessuno	861	861	-	MD 4 inferiore (9 inferiore a 0)	⊕⊕○○ BASSA	
Flushing (grade 3/4) (follow up: mediana 8 anni)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	284/2326 (12.2%)	78/1005 (7.8%)	RR 1.57 (1.24 a 1.99)	4 più per 100 (da 2 più a 8 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
Mood (pts self reported) - Rib1 2016 (follow up: mediana 67 mesi; valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status))												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^f	non importante	nessuno	861	861	-	MD 2 maggiore (1 inferiore a 5 maggiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Mood disorders (grade 3/4) (follow up: mediana 67 mesi)												
1 ³	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^g	nessuno	44/1005 (4.4%)	38/1006 (3.8%)	RR 1.16 (0.76 a 1.77)	1 più per 100 (da 1 meno a 3 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Osteoporosis (any grade) (follow up: mediana 8 anni)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	648/2326 (27.9%)	138/1005 (13.7%)	RR 2.03 (1.71 a 2.40)	14 più per 100 (da 10 più a 19 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Fractures (any grade) (follow up: mediana 8 anni)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^h	nessuno	140/2326 (6.0%)	53/1005 (5.3%)	RR 1.14 (0.84 a 1.55)	1 più per 100 (da 1 meno a 3 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

Vaginal dryness (pts self reported) - Rib1 2016 (follow up: mediana 67 mesi; valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scala da: 0 a 100)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	tamoxifen	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^d	serio ^e	nessuno	861	861	-	MD 6 inferiore (10 inferiore a 2 inferiore)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Vaginal dryness (grade 3/4) (follow up: mediana 67 mesi)												
1 ³	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	0/1005 (0.0%)	0/1006 (0.0%)	non stimabile		⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Changes in libido (any grade) (follow up: mediana 8 anni)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	981/2326 (42.2%)	434/1005 (43.2%)	RR 0.98 (0.90 a 1.06)	1 meno per 100 (da 4 meno a 3 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
Changes in libido (pts self reported) - Rib1 2016 (follow up: mediana 67 mesi; valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status); Scala da: 0 a 100)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^d	non importante	nessuno	861	861	-	MD 3 inferiore (7 inferiore a 1 maggiore)	⊕⊕⊕○ MODERATA	

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

Spiegazioni

- a. random-stratified subgroup
- b. E' stato abbassata la certezza nelle prove per alto rischio di detection and performance bias: studio non in ceco
- c. 95% confidence interval includes no effect and the lower confidence limit crosses the minimal important difference (MID)
- d. Data rprovided fo the whole population (high and low risk)
- e. 95% CI crosses the MID (+- 8 points)
- f. Data rprovided fo the whole population (high and low risk)
- g. E' stata abbassata la certezza delle prove di un livello per imprecisione in quanto il numero di eventi è < 300
- h. 95% confidence interval includes no effect and the upper confidence limit crosses the minimal important difference (MID)

References

1. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer.. N Engl J Med ; 2018.
2. Rib1 K, Luo W, Bernhard J, et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. . J Clin Oncol.; 2016.
3. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med; 2015.

QUESITO 12

Dovrebbe Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen vs tamoxifen essere utilizzato per pre-menopausal hormone-receptor-positive high risk, HER2 negative or HER2 positive, breast cancer patients

POPULATION:	pre-menopausal hormone-receptor-positive high risk, HER2 negative or HER2 positive, breast cancer patients
INTERVENTION:	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen
COMPARISON:	tamoxifen
MAIN OUTCOMES:	OS ; DFS ; Flushes - Ribb 2016 ; Flushing (grade 3/4) ; Mood (pts self reported) - Ribb 2016 ; Mood disorders (grade 3/4) ; Osteoporosis (any grade) ; Fractures (any grade); Vaginal dryness (pts self reported) - Ribb 2016 ; Vaginal dryness (grade 3/4) ; Changes in libido (any grade); Changes in libido (pts self reported) - Ribb 2016 ;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem

Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																											
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 1209 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 3 studi randomizzati e controllati.</p> <table border="1" data-bbox="304 411 1872 954"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">No dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con tamoxifen</th> <th>Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">OS valutato con: braccio HER2 follow up: mediana 8 anni</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 0.59 (0.42 a 0.84)</td> <td rowspan="2">1084 (1 RCT)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ ALTA^a</td> <td rowspan="2">Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene aumenta l'overall survival.</td> </tr> <tr> <td>15 per 100</td> <td>9 per 100 (7 a 13)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">DFS valutato con: braccio HER2 follow up: mediana 8 anni</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 0.76 (0.60 a 0.97)</td> <td rowspan="2">1084 (1 RCT)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ BASSA^{a,b,c}</td> <td rowspan="2">Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare la disease free survival.</td> </tr> <tr> <td>27 per 100</td> <td>22 per 100 (17 a 27)</td> </tr> </tbody> </table> <p>1. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer.. N Engl J Med ; 2018.</p> <p>a. random-stratified subgroup b. E' stato abbassata la certezza nelle prove per alto rischio di detection and performance bias: studio non in ceco c. 95% confidence interval includes no effect and the lower confidence limit crosses the minimal important difference (MID)</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con tamoxifen	Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	OS valutato con: braccio HER2 follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		HR 0.59 (0.42 a 0.84)	1084 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene aumenta l'overall survival.	15 per 100	9 per 100 (7 a 13)	DFS valutato con: braccio HER2 follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		HR 0.76 (0.60 a 0.97)	1084 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,c}	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare la disease free survival.	27 per 100	22 per 100 (17 a 27)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																			
	Rischio con tamoxifen	Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen																											
OS valutato con: braccio HER2 follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		HR 0.59 (0.42 a 0.84)	1084 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene aumenta l'overall survival.																							
	15 per 100	9 per 100 (7 a 13)																											
DFS valutato con: braccio HER2 follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		HR 0.76 (0.60 a 0.97)	1084 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,c}	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare la disease free survival.																							
	27 per 100	22 per 100 (17 a 27)																											
<p>Undesirable effects</p> <p>How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>																													
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																											

- Large
- Moderate
- Small
- Trivial
- Varies
- Don't know

E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 1209 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 3 studi randomizzati e controllati.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con tamoxifen	Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen				
Flushes - Rib1 2016 valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status) Scala da: 0 a 100 follow up: mediana 67 mesi	La media flushes - Rib1 2016 era 0	MD 4 inferiore (9 inferiore a 0)	-	1722 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	
Flushing (grade 3/4) follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		RR 1.57 (1.24 a 1.99)	3331 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕○ MODERATA ^c	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare le vampate di grado 3-4
	8 per 100	12 per 100 (10 a 15)				
Mood (pts self reported) - Rib1 2016 valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status) follow up: mediana 67 mesi	La media mood (pts self reported) - Rib1 2016 era 0	MD 2 maggiore (1 inferiore a 5 maggiore)	-	1722 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^d	
Mood disorders (grade 3/4) follow up: mediana 67 mesi	Popolazione in studio		RR 1.16 (0.76 a 1.77)	2011 (1 RCT) ³	⊕⊕⊕○ MODERATA ^e	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra non aumentare i disturbi dell'umore di grado 3-4
	4 per 100	4 per 100 (3 a 7)				

	Osteoporosis (any grade) follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		RR 2.03 (1.71 a 2.40)	3331 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare l'osteoporosi qualsiasi grado.
		14 per 100	28 per 100 (23 a 33)				
	Fractures (any grade) follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		RR 1.14 (0.84 a 1.55)	3331 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕○ MODERATA ^f	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra aumentare le fratture di qualsiasi grado.
		5 per 100	6 per 100 (4 a 8)				
	Vaginal dryness (pts self reported) - Ribi 2016 valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status) Scala da: 0 a 100 follow up: mediana 67 mesi	La media vaginal dryness (pts self reported) - Ribi 2016 era 0	MD 6 inferiore (10 inferiore a 2 inferiore)	-	1722 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	
	Vaginal dryness (grade 3/4) follow up: mediana 67 mesi	Popolazione in studio		non stimabile	2011 (1 RCT) ³	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra non avere effetto sulla secchezza vaginale di grado 3-4
0 per 100		0 per 100 (0 a 0)					
Changes in libido (any grade) follow up: mediana 8 anni	Popolazione in studio		RR 0.98 (0.90 a 1.06)	3331 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕○ MODERATA ^c	Nelle donne in premenopausa HER2 ad alto rischio, la soppressione ovarica + tamoxifene sembra non avere effetto sulla libido	
	43 per 100	42 per 100 (39 a 46)					
Changes in libido (pts self reported) - Ribi 2016 valutato con: IBCSG QoL core Form at 60 months (higher value indicates better status) Scala da: 0 a 100 follow up: mediana 67 mesi	La media changes in libido (pts self reported) - Ribi 2016 era 0	MD 3 inferiore (7 inferiore a 1 maggiore)	-	1722 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a		

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ribí K, Luo W, Bernhard J, et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. . J Clin Oncol.; 2016. 2. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer.. N Engl J Med ; 2018. 3. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med; 2015. <ol style="list-style-type: none"> a. Data rprovided fo the whole population (high and low risk) b. 95% CI crosses the MID (+- 8 points) c. E' stato abbassata la certezza nelle prove per alto rischio di detection and performance bias: studio non in ceco d. Data rprovided fo the whole population (high and low risk) e. E' stata abbassata la certezza delle prove di un livello per imprecisione in quanto il numero di eventi è < 300 f. 95% confidence interval includes no effect and the upper confidence limit crosses the minimal important difference (MID) 	
--	---	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies		

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 		
<p>Balance of effects</p> <p>Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input checked="" type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No		

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
---	--	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
--	---	---	--

○	○	○	●
---	---	---	---

CONCLUSIONI

Recommendation

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

QUESITO GRADE N.13

Autore/i:

Domanda: Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors rispetto a OFS + tamoxifen administered for 5 years per pre-menopausal breast cancer patients

Setting: Inpatients

Bibliografia:

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors	OFS + tamoxifen administered for 5 years	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall survival (follow up: mediana 13 anni)												
2 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	228/3249 (7.0%)	245/3244 (7.6%)	HR 0.93 (0.78 a 1.11)	1 meno per 100 (da 2 meno a 1 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Disease-free survival (follow up: mediana 13 anni)												
2 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	427/3603 (11.9%)	526/3598 (14.6%)	HR 0.79 (0.70 a 0.90)	3 meno per 100 (da 4 meno a 1 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
Distant recurrence (follow up: mediana 9 anni)												
2 ^{2,3}	studi randomizzati	serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	nessuno	265/3249 (8.2%)	293/3244 (9.0%)	HR 0.89 (0.75 a 1.05)	1 meno per 100 (da 2 meno a 0 meno)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Thromboembolism (any grade) - (follow up: mediana 9 anni)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	27/2317 (1.2%)	53/2326 (2.3%)	RR 0.51 (0.32 a 0.81)	1 meno per 100 (da 2 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
Osteoporosis (any grade) (follow up: mediana 9 anni)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	977/2317 (42.2%)	648/2326 (27.9%)	RR 1.51 (1.39 a 1.64)	14 più per 100 (da 11 più a 18 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Fracture (any grade) (follow up: mediana 9 anni)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	179/2317 (7.7%)	140/2326 (6.0%)	RR 1.28 (1.03 a 1.59)	2 più per 100 (da 0 meno a 4 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Vaginal dryness (any grade) (follow up: mediana 9 anni)												

1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	1245/2317 (53.7%)	1144/2326 (49.2%)	RR 1.09 (1.03 a 1.15)	4 più per 100 (da 1 più a 7 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Musculoskeletal symptoms (any grade) (follow up: mediana 9 anni)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	2082/2317 (89.9%)	1809/2326 (77.8%)	RR 1.15 (1.12 a 1.18)	12 più per 100 (da 9 più a 14 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Musculoskeletal (Bone or joint pain) - Bernhard 2015 (follow up: mediana 5.7 anni; valutato con: IBCSG's QoL core form 60 months (Higher scores mean better status); Scala da: 0 a 100)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	2045	2051	-	MD 5 inferiore (7 inferiore a 3 inferiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Hypertension (any grade) (follow up: mediana 9 anni)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	564/2317 (24.3%)	550/2326 (23.6%)	RR 1.03 (0.93 a 1.14)	1 più per 100 (da 2 meno a 3 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Myocardial ischemia (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)												
2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante ^d	nessuno	16/2318 (0.7%)	7/2325 (0.3%)	RR 2.29 (0.94 a 5.56)	0 meno per 100 (da 0 meno a 1 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Stroke (hemorrhage) (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)												
2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante ^d	nessuno	5/2318 (0.2%)	11/2325 (0.5%)	RR 0.45 (0.16 a 1.31)	0 meno per 100 (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Hot flushes (grade 3-4) (follow up: mediana 9 anni)												
1 ²	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	234/2317 (10.1%)	284/2326 (12.2%)	RR 0.83 (0.70 a 0.97)	2 meno per 100 (da 4 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
Hot flushes pts self reported -Bernhard 2015 (follow up: mediana 5.7 anni; valutato con: IBCSG's QoL core form 6 months (Higher scores mean better status); Scala da: 0 a 100)												
2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	2045	2051	-	MD 8 maggiore (6 maggiore a 10 maggiore)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Mood - Bernhard 2015 - non riportato												
0							0/0	0/0	non stimabile		-	IMPORTANTE
Libido (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)												
1 ²	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	10456/2317 (451.3%)	981/2326 (42.2%)	RR 1.08 (1.01 a 1.15)	3 più per 100 (da 0 meno a 6 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE

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

Spiegazioni

- a. E' stata abbassata la certezza nelle prove per alto rischio di detection e performance bias: studi non in cieco
- b. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per eterogeneità I2 80%
- c. E' stata abbassata la certezza nelle prove per un baso numero di eventi
- d. We decided to not downgrade quality of evidence for imprecision due to the low number of events in both arms

References

1.Pagani, O., Walley, B. A., Fleming, G. F., Colleoni, M., Láng, I., Gomez, H. L., Tondini, C., Burstein, H. J., Goetz, M. P., Ciruelos, E. M., Stearns, V., Bonnefoi, H. R., Martino, S., Geyer, C. E., Jr., Chini, C., Puglisi, F., Spazzapan, S., Ruhstaller, T., Winer, E. P., Ruepp, B., Loi, S., Coates, A. S., Gelber, R. D., Goldhirsch, A., Regan, M. M., Francis, P. A.. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. J Clin Oncol; Mar 1 2023.

2.Francis PA, Pagani O,Fleming GF,et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. N Engl J Med ; 2018.

3.Gnant M, Mlineritsch B,Stoeger H,et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial.. Ann Oncol; 2015.

DOMANDA

Dovrebbe Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors vs OFS + tamoxifen administered for 5 years essere utilizzato per premenopausal breast cancer patients	
POPULATION:	pre-menopausal breast cancer patients
INTERVENTION:	Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors
COMPARISON:	OFS + tamoxifen administered for 5 years
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Disease-free survival; Distant recurrence ; Thromboembolism (any grade) - ; Osteoporosis (any grade) ; Fracture (any grade) ; Vaginal dryness (any grade) ; Musculoskeletal symptoms (any grade); Musculoskeletal (Bone or joint pain) - Bernhard 2015 (follow up: mediana 5.7 anni; valutato con: IBCSG's QoL core form 60 months (Higher scores mean better status); Scala da: 0 a 100); Hypertension (any grade) ; Myocardial ischemia (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi); Stroke (hemorrhage) (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi); Hot flushes (grade 3-4) ; Hot flushes pts self reported -Bernhard 2015 (follow up: mediana 5.7 anni; valutato con: IBCSG's QoL core form 6 months (Higher scores mean better status) ; Scala da: 0 a 100; Mood - Bernhard 2015 - non riportato; Libido (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi);
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem																																					
Is the problem a priority?																																					
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																															
<ul style="list-style-type: none"> o No o Probably no o Probably yes o Yes o Varies o Don't know 																																					
Desirable effects																																					
How substantial are the desirable anticipated effects?																																					
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																															
<ul style="list-style-type: none"> o Trivial o Small o Moderate o Large o Varies o Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 1209 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 3 studi randomizzati e controllati.</p> <p>È stata inoltre eseguito l'aggiornamento della ricerca bibliografica fino ad aprile 2023. Sono stati aggiornati i risultati di alcuni esitidegli studi già inclusi.</p>																																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con OFS + tamoxifen administered for 5 years</th> <th>Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall survival follow up: mediana 13 anni</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 0.93 (0.78 a 1.11)</td> <td rowspan="2">6493 (2 RCT)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ Alta</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>8 per 100</td> <td>7 per 100 (6 a 8)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Disease-free survival follow up: mediana 13 anni</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 0.79 (0.70 a 0.90)</td> <td rowspan="2">7201 (2 RCT)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>15 per 100</td> <td>12 per 100 (10 a 13)</td> </tr> <tr> <td>Distant</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td>HR 0.89</td> <td>6493</td> <td>⊕⊕○○</td> <td>Nelle donne in</td> </tr> </tbody> </table>		Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con OFS + tamoxifen administered for 5 years	Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors	Overall survival follow up: mediana 13 anni	Popolazione in studio		HR 0.93 (0.78 a 1.11)	6493 (2 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta		8 per 100	7 per 100 (6 a 8)	Disease-free survival follow up: mediana 13 anni	Popolazione in studio		HR 0.79 (0.70 a 0.90)	7201 (2 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a		15 per 100	12 per 100 (10 a 13)	Distant	Popolazione in studio		HR 0.89	6493	⊕⊕○○	Nelle donne in	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)			Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																										
	Rischio con OFS + tamoxifen administered for 5 years	Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors																																			
Overall survival follow up: mediana 13 anni	Popolazione in studio		HR 0.93 (0.78 a 1.11)	6493 (2 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta																																
	8 per 100	7 per 100 (6 a 8)																																			
Disease-free survival follow up: mediana 13 anni	Popolazione in studio		HR 0.79 (0.70 a 0.90)	7201 (2 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																																
	15 per 100	12 per 100 (10 a 13)																																			
Distant	Popolazione in studio		HR 0.89	6493	⊕⊕○○	Nelle donne in																															

recurrence follow up: mediana 9 anni	9 per 100	8 per 100 (7 a 9)	(0.75 a 1.05)	(2 RCT) ²⁻³	Bassa ^{a,b}	premenopausa HER2neg. ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi sembra non aumentare la distant recurrence.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pagani, O., Walley, B. A., Fleming, G. F., Colleoni, M., Láng, I., Gomez, H. L., Tondini, C., Burstein, H. J., Goetz, M. P., Ciruelos, E. M., Stearns, V., Bonnefoi, H. R., Martino, S., Geyer, C. E., Jr., Chini, C., Puglisi, F., Spazzapan, S., Ruhstaller, T., Winer, E. P., Ruepp, B., Loi, S., Coates, A. S., Gelber, R. D., Goldhirsch, A., Regan, M. M., Francis, P. A.. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. J Clin Oncol; Mar 1 2023. 2. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. N Engl J Med ; 2018. 3. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial.. Ann Oncol; 2015. <p>a. E' stata abbassata la certezza nelle prove per alto rischio di detection e performance bias: studi non in cieco b. E' stato abbassata la certezza nelle prove di un livello per eterogeneità I2 80%</p>						

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE												
<input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 1209 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 3 studi randomizzati e controllati. È stata inoltre eseguito l'aggiornamento della ricerca bibliografica fino ad aprile 2023. Sono stati aggiornati i risultati di alcuni esiti degli studi già inclusi.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th style="width: 15%;">Esiti</th> <th style="width: 25%;">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th style="width: 15%;">Effetto</th> <th style="width: 10%;">N° dei</th> <th style="width: 15%;">Certezza delle</th> <th style="width: 20%;">Commenti</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 40px;"> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Effetto	N° dei	Certezza delle	Commenti							
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Effetto	N° dei	Certezza delle	Commenti									

	Rischio con OFS + tamoxifen administered for 5 years	Rischio con Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors	relativo (95% CI)	partecipanti (studi)	prove (GRADE)	
Thromboembolism (any grade) - follow up: mediana 9 anni	Popolazione in studio 2 per 100	1 per 100 (1 a 2)	RR 0.51 (0.32 a 0.81)	4643 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi non aumentare la possibilità di tromboembolismo di qualsiasi grado.
Osteoporosis (any grade) follow up: mediana 9 anni	Popolazione in studio 28 per 100	42 per 100 (39 a 46)	RR 1.51 (1.39 a 1.64)	4643 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi sembra aumentare l'osteoporosi di qualsiasi grado
Fracture (any grade) follow up: mediana 9 anni	Popolazione in studio 6 per 100	8 per 100 (6 a 10)	RR 1.28 (1.03 a 1.59)	4643 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi sembra aumentare possibilità di fratture di qualsiasi grado
Vaginal dryness (any grade) follow up: mediana 9 anni	Popolazione in studio 49 per 100	54 per 100 (51 a 57)	RR 1.09 (1.03 a 1.15)	4643 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta	
Musculoskeletal symptoms (any grade) follow up: mediana 9 anni	Popolazione in studio 78 per 100	89 per 100 (87 a 92)	RR 1.15 (1.12 a 1.18)	4643 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi sembra aumentare la possibilità di avere sintomi muscoloscheletrici di qualsiasi grado

Musculoskeletal (Bone or joint pain) - Bernhard 2015 (follow up: mediana 5.7 anni; valutato con: IBCSG's QoL core form 60 months (Higher scores mean better status); Scala da: 0 a 100)	La media musculoskeletal (Bone or joint pain) - Bernhard 2015 (follow up: mediana 5.7 anni; valutato con: IBCSG's QoL core form 60 months (Higher scores mean better status); Scala da: 0 a 100) era 0	MD 5 inferiore (7 inferiore a 3 inferiore)	-	4096 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
Hypertension (any grade) follow up: mediana 9 anni	Popolazione in studio 24 per 100	24 per 100 (22 a 27)	RR 1.03 (0.93 a 1.14)	4643 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi sembra aumentare possibilità di ipertensione di qualsiasi grado
Myocardial ischemia (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)	Popolazione in studio 0 per 100	1 per 100 (0 a 2)	RR 2.29 (0.94 a 5.56)	4643 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^b	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi aumenta la possibilità di ischemia miocardiale di qualsiasi grado
Stroke (hemorrhage) (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)	Popolazione in studio 0 per 100	0 per 100 (0 a 1)	RR 0.45 (0.16 a 1.31)	4643 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^b	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi non aumento la probabilità di stroke di qualsiasi grado
Hot flushes (grade 3-4) follow up: mediana 9 anni	Popolazione in studio 12 per 100	10 per 100 (9 a 12)	RR 0.83 (0.70 a 0.97)	4643 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^c	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi non aumenta la probabilità di vampate di grado 3-4
Hot flushes pts self reported -Bernhard 2015 (follow up: mediana 5.7	La media hot flushes pts self reported - Bernhard 2015 (follow	MD 8 maggiore (6 maggiore a 10 maggiore)	-	4096 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta	

anni; valutato con: IBCSG's QoL core form 6 months (Higher scores mean better status) ; Scala da: 0 a 100	up: mediana 5.7 anni; valutato con: IBCSG's QoL core form 6 months (Higher scores mean better status) ; Scala da: 0 a 100 era 0					
Mood - Bernhard 2015 - non riportato	Popolazione in studio 0 per 100		non stimabile	(0 studi)	-	
Libido (any grade) - Pagani 2014 (follow up: mediana 68 mesi)	Popolazione in studio 42 per 100		RR 1.08 (1.01 a 1.15)	4643 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^c	Nelle donne in premenopausa HER2neg, ad alto rischio, l'OFS + inibitore dell'aromatasi aumento la probabilità di cambiamenti nella libido di qualsiasi grado
<p>1. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. N Engl J Med ; 2018.</p> <p>a. E' stata abbassata la certezza nelle prove per un baso numero di eventi</p> <p>b. We decided to not downgrade quality of evidence for imprecision due to the low number of events in both arms</p> <p>c. E' stata abbassata la certezza nelle prove per alto rischio di detection e performance bias: studi non in cieco</p>						

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 		

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input 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 trovata.</p>	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	

<input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

GIUDIZI

	GIUDIZI						
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

QUESITO GRADE N.17

Autore/i: MC IC

Domanda: Dose-dense antraciclines/taxanes based chemotherapy rispetto a conventional chemotherapy in N-positive breast cancer patients

Setting:

Bibliografia: Citron M, JCO 2003; 21:1431-1439 Burnell M, JCO 2010; 28:77-82 Moebus V, JCO 2010; 28:2874-2880 Swain SM, JCO 2013; 31:3197-3204 Del Mastro L, TheLancet 2015; published online 2nd march

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	dose-dense antraciclines/taxanes based chemotherapy	conventional chemotherapy	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall Survival												
6 ^{1,2,3,4,5,6}	studi randomizzati	non importante ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	498/4816 (10.3%)	614/4778 (12.9%)	HR 0.79 (0.71 a 0.88)	26 meno per 1.000 (da 35 meno a 15 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Disease Free Survival												
7 ^{1,2,3,4,5,6,7}	studi randomizzati	non importante ^a	serio ^b	non importante	non importante	nessuno	1025/5512 (18.6%)	1187/5473 (21.7%)	HR 0.80 (0.73 a 0.87)	39 meno per 1.000 (da 53 meno a 25 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Neutropenia (grade 3/4)												
4 ^{2,3,4,5}	studi randomizzati	non importante	serio ^b	non importante ^c	non importante	nessuno	520/2178 (23.9%)	921/2135 (43.1%)	RR 0.51 (0.28 a 0.93)	211 meno per 1.000 (da 311 meno a 30 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
Anemia (grade 3/4)												
7 ^{1,2,3,4,5,6,7}	studi randomizzati	non importante ^a	serio ^b	non importante ^c	serio ^d	nessuno	559/5474 (10.2%)	336/5423 (6.2%)	RR 3.28 (1.05 a 10.25)	141 più per 1.000 (da 3 più a 573 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE

Febbrile Neutropenia (grade 3/4)

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	dose-dense antraciclines/taxanes based chemotherapy	conventional chemotherapy	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
5 ^{2,3,5,6,7}	studi randomizzati	non importante	serio ^b	non importante ^c	serio ^d	nessuno	212/3503 (6.1%)	194/3460 (5.6%)	RR 1.38 (0.37 a 5.11)	21 più per 1.000 (da 35 meno a 230 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Trombocitopenia (grade 3/4)												
4 ^{2,3,4,5}	studi randomizzati	non importante	serio ^b	non importante ^c	serio ^d	nessuno	66/2178 (3.0%)	18/2135 (0.8%)	RR 1.62 (0.21 a 12.85)	5 più per 1.000 (da 7 meno a 100 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Mucosite (3/4)												
6 ^{1,2,3,4,6,7}	studi randomizzati	non importante	serio ^b	non importante ^c	serio ^d	nessuno	115/4851 (2.4%)	53/4836 (1.1%)	RR 1.85 (0.59 a 5.78)	9 più per 1.000 (da 4 meno a 52 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Neurological Toxicity												
5 ^{2,3,4,6,7}	studi randomizzati	non importante	serio ^b	non importante ^c	serio ^d	nessuno	189/3868 (4.9%)	85/3857 (2.2%)	RR 2.13 (0.94 a 4.82)	25 più per 1.000 (da 1 meno a 84 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Acute Leucosis												
4 ^{4,5,6,7}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^d	nessuno	21/3924 (0.5%)	5/3880 (0.1%)	RR 3.06 (1.25 a 7.51)	3 più per 1.000 (da 0 meno a 8 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. It was not possible to judge the the whole risk of bias of the study because of lack of information. We considered an UNCLEAR risk for all bias
- b. We decided to downgrade quality of evidence for imprecision due to eterogeneity (I-squared>=60%)
- c. Nello studio di Saloustros del 2014 non è stato possibile separare gli eventi di grado 2 da quelli di grado 3/4.
- d. Si è deciso di abbassare la qualità delle evidenze per imprecisione dovuta ad intervalli di confidenza troppo ampi

References

1. Marc L. Citron , Donald A. Berry ,Constance Cirrincione ,Clifford Hudis ,Eric P. Winer ,William J. Gradishar,Nancy E. Davidson ,Silvana Martino ,Robert Livingston ,James N. Ingle ,Edith A. Perez ,John Carpenter ,David Hurd ,James F. Holland ,Barbara L. Smith ,Carolyn I. Sartor ,Eleanor H. Leung ,Jeffrey Abrams ,Richard L. Schilsky ,Hyman B. Muss ,Larry Norton. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. Journal of Clinical Oncology; 2003.
2. Emmanouil Saloustros, Nikolaos Malamos, Ioannis Boukovinas, Stylianos Kakolyris, Charalampos Kouroussis, Athanasios Athanasiadis, Nikolaos Ziras, Nikolaos Kentepozidis, Parisi Makrantonakis, Aristidis Polyzos, Charalampos Christophyllakis, Vassilios Georgoulas, Dimitrios Mavroudis. Dose-dense paclitaxel versus docetaxel following FEC as adjuvant chemotherapy in axillary node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Breast Cancer Res Treat; 2014.

3. D. Mavroudis, A. Matikas, N. Malamos, P. Papakotoulas, S. Kakolyris, I. Boukovinas, A. Athanasiadis, N. Kentepozidis, N. Ziras, P. Katsaounis, E. Saloustris & V. Georgoulas on behalf of the Breast Cancer Investigators of the Hellenic Oncology Research Group (HORG), Athens, Greece. Dose-dense FEC followed by docetaxel versus docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy in women with HER2-negative, axillary lymph node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). ANNALS OF ONCOLOGY; 2016.

4. Lucia Del Mastro, Sabino De Placido, Paolo Bruzzi, Michele De Laurentis, Corrado Boni, Giovanna Cavazzini, Antonio Durando, Anna Turletti, Cecilia Nisticò, Enrichetta Valle, Ornella Garrone, Fabio Puglisi, Filippo Montemurro, Sandro Barni, Andrea Ardizzoni, Teresa Gamucci, Giuseppe Colantuoni, Mario Giuliano, Adriano Gravina, Paola Papaldo, Claudia Bighin, Giancarlo Bisagni, Valeria Forestieri, Francesco Cognetti for the Gruppo Italiano Mammella (GIM) investigators. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. Lancet; 2015.

5. Volker Moebus, Christian Jackisch, Hans-Joachim Lueck, Andreas du Bois, Christoph Thomssen, Christian Kurbacher, Walther Kuhn, Ulrike Nitz, Andreas Schneeweiss, Jens Huober, Nadia Harbeck, Gunter von Minckwitz, Ingo B. Runnebaum, Axel Hinke, Rolf Kreienberg, Gottfried E. Konecny, and Michael Untch. Intense Dose-Dense Sequential Chemotherapy With Epirubicin, Paclitaxel, and Cyclophosphamide Compared With Conventionally Scheduled Chemotherapy in High-Risk Primary Breast Cancer: Mature Results of an AGO Phase III Study. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY; 2010.

6. Sandra M. Swain, Gong Tang, Charles E. Geyer Jr, Priya Rastogi, James N. Atkins, Paul P. Donnellan, Louis Fehrenbacher, Catherine A. Azar, Andre' Robidoux, Jonathan A. Polikoff, Adam M. Brufsky, David D. Biggs, Edward A. Levine, John L. Zapas, Louise Provencher, Donald W. Northfelt, Soonmyung Paik, Joseph P. Costantino, Eleftherios P. Mamounas, and Norman Wolmark. Definitive Results of a Phase III Adjuvant Trial Comparing Three Chemotherapy Regimens in Women With Operable, Node-Positive Breast Cancer: The NSABP B-38 Trial. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY; 2013.

7. Margot Burnell, Mark N. Levine, Judith-Anne W. Chapman, Vivien Bramwell, Karen Gelmon, Barbara Walley, Ted Vandenberg, Haji Chalchal, Kathy S. Albain, Edith A. Perez, Hope Rugo, Kathleen Pritchard, Patti O'Brien, and Lois E. Shepherd. Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil Versus Dose-Dense Epirubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel in Node-Positive or High-Risk Node-Negative Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology; 2010.

DOMANDA 17

Dovrebbe dose-dense antraciclines/taxanes based chemotherapy vs conventional chemotherapy essere utilizzato per N-positive breast cancer patients

POPULATION:	N-positive breast cancer patients
INTERVENTION:	dose-dense antraciclines/taxanes based chemotherapy
COMPARISON:	conventional chemotherapy
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival; Disease Free Survival; Neutropenia (grade 3/4); Anemia (grade 3/4); Febrile Neutropenia (grade 3/4); Trombocitopenia (grade 3/4); Mucosite (3/4); Neurological Toxicity; Acute Leucosis;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem

Is the problem a priority?																					
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																			
<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 																					
Desirable Effects																					
How substantial are the desirable anticipated effects?																					
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																			
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 527 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 7 studi randomizzati e controllati.</p> <p>Tali studi hanno arruolato in totale circa 11000 pazienti con carcinoma mammario operato HER2-negativo e linfonodi positivi candidate a chemioterapia. Tutte le pazienti sono state randomizzate a Dose-Dense chemio o a chemioterapia convenzionale.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N₂ dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con conventional chemotherapy</th> <th>Rischio con dose-dense antraciclina/taxanes based chemotherapy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall Survival</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 0.79 (0.71 a 0.88)</td> <td rowspan="2">9594 (6 RCT)^{1,2,3,4,5,6}</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ ALTA^a</td> <td rowspan="2">In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto in termini di</td> </tr> <tr> <td></td> <td>129 per 1.000</td> <td>103 per 1.000 (93 a 114)</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N ₂ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con conventional chemotherapy	Rischio con dose-dense antraciclina/taxanes based chemotherapy	Overall Survival	Popolazione in studio		HR 0.79 (0.71 a 0.88)	9594 (6 RCT) ^{1,2,3,4,5,6}	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto in termini di		129 per 1.000	103 per 1.000 (93 a 114)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N ₂ dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti											
	Rischio con conventional chemotherapy	Rischio con dose-dense antraciclina/taxanes based chemotherapy																			
Overall Survival	Popolazione in studio		HR 0.79 (0.71 a 0.88)	9594 (6 RCT) ^{1,2,3,4,5,6}	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^a	In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto in termini di															
	129 per 1.000	103 per 1.000 (93 a 114)																			

						sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia convenzionale
Disease Free Survival	Popolazione in studio		HR 0.80 (0.73 a 0.87)	10985 (7 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,b}	In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto in termini di DFS rispetto alla chemioterapia convenzionale
	217 per 1.000	178 per 1.000 (163 a 192)				
<ol style="list-style-type: none"> Marc L. Citron , Donald A. Berry ,Constance Cirincione ,Clifford Hudis ,Eric P. Winer ,William J. Gradishar,Nancy E. Davidson ,Silvana Martino ,Robert Livingston ,James N. Ingle ,Edith A. Perez ,John Carpenter ,David Hurd ,James F. Holland ,Barbara L. Smith ,Carolyn I. Sartor ,Eleanor H. Leung ,Jeffrey Abrams ,Richard L. Schilsky ,Hyman B. Muss ,Larry Norton. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. Journal of Clinical Oncology; 2003. Emmanouil Saloustros, Nikolaos Malamos,Ioannis Boukovinas,Stylianos Kakolyris,Charalampos Kouroussis,Athanasios Athanasiadis,Nikolaos Ziras,Nikolaos Kentepozidis,Parisis Makrantonakis,Aristidis Polyzos,Charalampos Christophyllakis,Vassilios Georgoulis,Dimitrios Mavroudis. Dose-dense paclitaxel versus docetaxel following FEC as adjuvant chemotherapy in axillary node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Breast Cancer Res Treat; 2014. D. Mavroudis, A. Matikas,N. Malamos,P. Papakotoulas,S. Kakolyris,I. Boukovinas,A. Athanasiadis,N. Kentepozidis,N. Ziras,P. Katsaounis,E. Saloustros & V. Georgoulis on behalf of the Breast Cancer Investigators of the Hellenic Oncology Research Group (HORG),Athens,Greece. Dose-dense FEC followed by docetaxel versus docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy in women with HER2-negative, axillary lymph node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). ANNALS OF ONCOLOGY; 2016. Lucia Del Mastro, Sabino De Placido,Paolo Bruzzi,Michele De Laurentiis,Corrado Boni,Giovanna Cavazzini,Antonio Durando,Anna Turletti,Cecilia Nisticò,Enrichetta Valle,Ornella Garrone,Fabio Puglisi,Filippo Montemurro,Sandro Barni,Andrea 						

	<p>Ardizzoni, Teresa Gamucci, Giuseppe Colantuoni, Mario Giuliano, Adriano Gravina, Paola Papaldo, Claudia Bighin, Giancarlo Bisagni, Valeria Forestieri, Francesco Cognetti for the Gruppo Italiano Mammella (GIM) investigators. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. <i>Lancet</i>; 2015.</p> <p>5. Volker Moebus, Christian Jackisch, Hans-Joachim Lueck, Andreas du Bois, Christoph Thomssen, Christian Kurbacher, Walther Kuhn, Ulrike Nitz, Andreas Schneeweiss, Jens Huober, Nadia Harbeck, Gunter von Minckwitz, Ingo B. Runnebaum, Axel Hinke, Rolf Kreienberg, Gottfried E. Konecny, and Michael Untch. Intense Dose-Dense Sequential Chemotherapy With Epirubicin, Paclitaxel, and Cyclophosphamide Compared With Conventionally Scheduled Chemotherapy in High-Risk Primary Breast Cancer: Mature Results of an AGO Phase III Study. <i>JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY</i>; 2010.</p> <p>6. Sandra M. Swain, Gong Tang, Charles E. Geyer Jr, Priya Rastogi, James N. Atkins, Paul P. Donnellan, Louis Fehrenbacher, Catherine A. Azar, Andre ´ Robidoux, Jonathan A. Polikoff, Adam M. Brufsky, David D. Biggs, Edward A. Levine, John L. Zapas, Louise Provencher, Donald W. Northfelt, Soonmyung Paik, Joseph P. Costantino, Eleftherios P. Mamounas, and Norman Wolmark. Definitive Results of a Phase III Adjuvant Trial Comparing Three Chemotherapy Regimens in Women With Operable, Node-Positive Breast Cancer: The NSABP B-38 Trial. <i>JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY</i>; 2013.</p> <p>7. Margot Burnell, Mark N. Levine, Judith-Anne W. Chapman, Vivien Bramwell, Karen Gelmon, Barbara Walley, Ted Vandenberg, Haji Chalchal, Kathy S. Albain, Edith A. Perez, Hope Rugo, Kathleen Pritchard, Patti O’Brien, and Lois E. Shepherd. Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil Versus Dose-Dense Epirubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel in Node-Positive or High-Risk Node-Negative Breast Cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i>; 2010.</p> <p>a. It was not possible to judge the the whole risk of bias of the study because of lack of information. We considered an UNCLEAR risk for all bias</p> <p>b. We decided to downgrade quality of evidence for imprecision due to eterogeneity (I-squared >=60%)</p> <p>Overall Survival:</p>	
--	--	--

Study or Subgroup	Dose-Dense Chemio		Conventional Chemio		O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio	
	Events	Total	Events	Total				Exp[(O.E) / V], Fixed, 95% CI	Hazard Ratio Exp[(O.E) / V], Fixed, 95% CI
Citron_2003	75	988	107	985	-18.75	89	28.1%	0.81	[0.66, 1.00]
DeiMastro_2015	103	1002	149	1001	-26.58	61.71	19.5%	0.65	[0.51, 0.83]
Mavroudis_2016	12	326	9	324	0.77	5.21	1.8%	1.16	[0.49, 2.74]
Moebus_2010	114	641	139	611	-17.06	62.16	19.8%	0.76	[0.59, 0.97]
Saloustros_2014	27	241	25	240	-0.85	13	4.1%	0.94	[0.54, 1.61]
Swain_2013	167	1618	185	1617	-12.87	85.34	27.0%	0.86	[0.70, 1.06]
Total (95% CI)		4816		4778			100.0%	0.79	[0.71, 0.88]
Total events		498	614						
Heterogeneity: Chi ² = 4.25, df = 5 (P = 0.51); I ² = 0%									
Test for overall effect: Z = 4.24 (P < 0.0001)									

Disease Free Survival:

Study or Subgroup	Dose-Dense Chemio		Conventional Chemio		O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio	
	Events	Total	Events	Total				Exp[(O.E) / V], Fixed, 95% CI	Hazard Ratio Exp[(O.E) / V], Fixed, 95% CI
Burnell_2010	74	701	105	702	-22.88	42.99	8.8%	0.59	[0.44, 0.80]
Citron_2003	136	988	179	985	-10.28	14.84	3.0%	0.50	[0.30, 0.83]
DeiMastro_2015	224	1002	270	1001	-33.28	127.32	26.0%	0.77	[0.65, 0.92]
Mavroudis_2016	38	326	32	324	2.44	17.45	3.6%	1.15	[0.72, 1.84]
Moebus_2010	182	641	226	611	-33.47	101.87	20.8%	0.72	[0.59, 0.87]
Saloustros_2014	51	241	48	240	-1.57	24.75	5.1%	0.94	[0.63, 1.39]
Swain_2013	320	1613	327	1610	-11.65	160.6	32.8%	0.93	[0.80, 1.09]
Total (95% CI)		5512		5473			100.0%	0.80	[0.73, 0.87]
Total events		1025	1187						
Heterogeneity: Chi ² = 15.14, df = 6 (P = 0.02); I ² = 60%									
Test for overall effect: Z = 4.99 (P < 0.00001)									

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ● Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 527 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 7 studi randomizzati e controllati.</p> <p>Tali studi hanno arruolato in totale circa 11000 pazienti con carcinoma mammario operato HER2-negativo e linfonodi positivi candidate a chemioterapia. Tutte le pazienti sono state randomizzate a Dose-Dense chemio o a chemioterapia convenzionale.</p>	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con conventional chemotherapy	Rischio con dose-dense antraciclines/taxanes based chemotherapy				
Neutropenia (grade 3/4)	Popolazione in studio		RR 0.51 (0.28 a 0.93)	4313 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,b}	In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto in termini di riduzione degli eventi gravi di neutropenia rispetto alla chemioterapia convenzionale
	431 per 1.000	220 per 1.000 (121 a 401)				
Anemia (grade 3/4)	Popolazione in studio		RR 3.28 (1.05 a 10.25)	10897 (7 RCT) ^{1,2,3,4,5,6,7}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,c,d}	In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto negativo in termini di eventi gravi di anemia rispetto alla
	62 per 1.000	203 per 1.000 (65 a 635)				

						chemioterapia convenzionale
Febbrile Neutropenia (grade 3/4)	Popolazione in studio		RR 1.38 (0.37 a 5.11)	6963 (5 RCT) ^{1,2,4,5,7}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,d}	In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può non avere effetto in termini di eventi gravi di febbrile neutropenia rispetto alla chemioterapia convenzionale
	56 per 1.000	77 per 1.000 (21 a 287)				
Trombocitopenia (grade 3/4)	Popolazione in studio		RR 1.62 (0.21 a 12.85)	4313 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,d}	In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può non avere effetto in termini di eventi gravi di trombocitopenia rispetto alla chemioterapia convenzionale
	8 per 1.000	14 per 1.000 (2 a 108)				
Mucosite (3/4)	Popolazione in studio		RR 1.85 (0.59 a 5.78)	9687 (6 RCT) ^{1,2,3,5,6,7}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,d}	In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può non avere effetto in termini di eventi gravi di mucosite rispetto
	11 per 1.000	20 per 1.000 (6 a 63)				

						alla chemioterapia convenzionale
Neurological Toxicity	Popolazione in studio		RR 2.13 (0.94 a 4.82)	7725 (5 RCT) ^{1,2,3,5,7}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,d}	In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può non avere effetto in termini di eventi gravi di tossicità neurologica rispetto alla chemioterapia convenzionale
	22 per 1.000	47 per 1.000 (21 a 106)				
Acute Leucosis	Popolazione in studio		RR 3.06 (1.25 a 7.51)	7804 (4 RCT) ^{3,4,5,7}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^d	In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto negativo in termini di eventi gravi di leucosi acuta rispetto alla chemioterapia convenzionale
	1 per 1.000	4 per 1.000 (2 a 10)				
<p>1. Emmanouil Saloustros, Nikolaos Malamos, Ioannis Boukovinas, Stylianos Kakolyris, Charalampos Kouroussis, Athanasios Athanasiadis, Nikolaos Ziras, Nikolaos Kentepozidis, Parisis Makrantonakis, Aristidis Polyzos, Charalampos Christophyllakis, Vassilios Georgoulas, Dimitrios Mavroudis. Dose-dense paclitaxel versus docetaxel following FEC as adjuvant chemotherapy in axillary node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG).</p>						

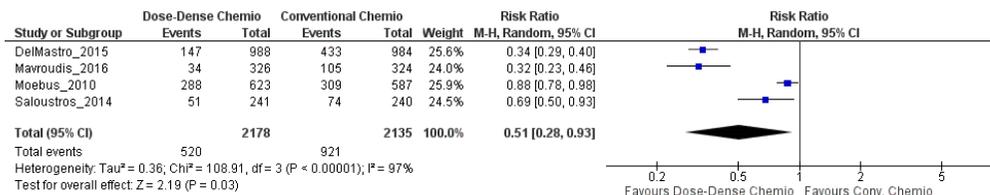
Breast Cancer Res Treat; 2014.

2. D. Mavroudis, A. Matikas, N. Malamos, P. Papakotoulas, S. Kakolyris, I. Boukovinas, A. Athanasiadis, N. Kentepozidis, N. Ziras, P. Katsaounis, E. Saloustris & V. Georgoulas on behalf of the Breast Cancer Investigators of the Hellenic Oncology Research Group (HORG), Athens, Greece. Dose-dense FEC followed by docetaxel versus docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy in women with HER2-negative, axillary lymph node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). ANNALS OF ONCOLOGY; 2016.
3. Lucia Del Mastro, Sabino De Placido, Paolo Bruzzi, Michele De Laurentiis, Corrado Boni, Giovanna Cavazzini, Antonio Durando, Anna Turletti, Cecilia Nisticò, Enrichetta Valle, Ornella Garrone, Fabio Puglisi, Filippo Montemurro, Sandro Barni, Andrea Ardizzone, Teresa Gamucci, Giuseppe Colantuoni, Mario Giuliano, Adriano Gravina, Paola Papaldo, Claudia Bighin, Giancarlo Bisagni, Valeria Forestieri, Francesco Cognetti for the Gruppo Italiano Mammella (GIM) investigators. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. Lancet; 2015.
4. Volker Moebus, Christian Jackisch, Hans-Joachim Lueck, Andreas du Bois, Christoph Thomssen, Christian Kurbacher, Walther Kuhn, Ulrike Nitz, Andreas Schneeweiss, Jens Huober, Nadia Harbeck, Gunter von Minckwitz, Ingo B. Runnebaum, Axel Hinke, Rolf Kreienberg, Gottfried E. Konecny, and Michael Untch. Intense Dose-Dense Sequential Chemotherapy With Epirubicin, Paclitaxel, and Cyclophosphamide Compared With Conventionally Scheduled Chemotherapy in High-Risk Primary Breast Cancer: Mature Results of an AGO Phase III Study. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY; 2010.
5. Margot Burnell, Mark N. Levine, Judith-Anne W. Chapman, Vivien Bramwell, Karen Gelmon, Barbara Walley, Ted Vandenberg, Haji Chalchal, Kathy S. Albain, Edith A. Perez, Hope Rugo, Kathleen Pritchard, Patti O'Brien, and Lois E. Shepherd. Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil Versus Dose-Dense Epirubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel in Node-Positive or High-Risk Node-Negative Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology; 2010.
6. Marc L. Citron, Donald A. Berry, Constance Cirincione, Clifford Hudis, Eric P. Winer, William J. Gradishar, Nancy E. Davidson, Silvana Martino, Robert Livingston, James N. Ingle, Edith A. Perez, John Carpenter, David Hurd, James F. Holland, Barbara L. Smith, Carolyn I. Sartor, Eleanor H. Leung, Jeffrey Abrams, Richard L. Schilsky, Hyman B. Muss, Larry Norton. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. Journal of Clinical Oncology; 2003.
7. Sandra M. Swain, Gong Tang, Charles E. Geyer Jr, Priya Rastogi, James N. Atkins, Paul P. Donnellan, Louis Fehrenbacher, Catherine A. Azar, Andre ´ Robidoux, Jonathan A. Polikoff, Adam M. Brufsky, David D. Biggs, Edward A. Levine, John L. Zapas, Louise Provencher, Donald W. Northfelt, Soonmyung Paik, Joseph P. Costantino, Eleftherios P.

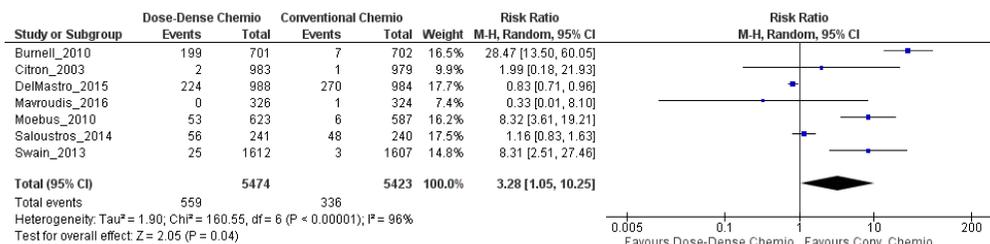
Mamounas, and Norman Wolmark. Definitive Results of a Phase III Adjuvant Trial Comparing Three Chemotherapy Regimens in Women With Operable, Node-Positive Breast Cancer: The NSABP B-38 Trial. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY; 2013.

- a. We decided to downgrade quality of evidence for imprecision due to eterogeneity (I-squared >=60%)
- b. Nello studio di Saloustros del 2014 non è stato possibile separare gli eventi di grado 2 da quelli di grado 3/4.
- c. It was not possible to judge the the whole risk of bias of the study because of lack of information. We considered an UNCLEAR risk for all bias
- d. Si è deciso di abbassare la qualità delle evidenze per imprecisione dovuta ad intervalli di confidenza troppo ampi

Neutropenia:

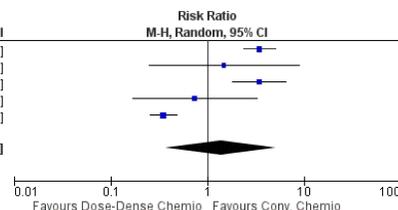


Anemia:



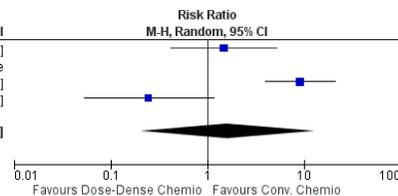
Febrile neutropenia:

Study or Subgroup	Dose-Dense Chemo		Conventional Chemo		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	95% CI
Burnell_2010	111	701	32	702	22.3%	3.47	[2.38, 5.07]
Mavroudis_2016	3	326	2	324	16.0%	1.49	[0.25, 8.86]
Moebus_2010	44	623	12	587	21.6%	3.45	[1.84, 6.48]
Saloustros_2014	3	241	4	240	17.6%	0.75	[0.17, 3.30]
Swain_2013	51	1612	144	1607	22.5%	0.35	[0.26, 0.48]
Total (95% CI)		3503		3460	100.0%	1.38	[0.37, 5.11]
Total events	212		194				
Heterogeneity: Tau ² = 1.95; Chi ² = 99.41, df = 4 (P < 0.00001); I ² = 98%							
Test for overall effect: Z = 0.49 (P = 0.63)							



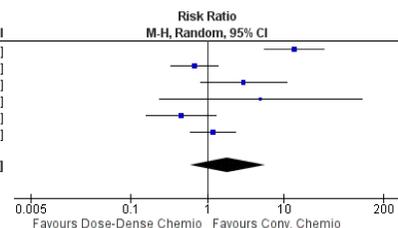
Trombocitopenia:

Study or Subgroup	Dose-Dense Chemo		Conventional Chemo		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	95% CI
DeMastro_2015	6	988	4	984	33.1%	1.49	[0.42, 5.28]
Mavroudis_2016	0	326	0	324		Not estimable	
Moebus_2010	58	623	6	587	35.6%	9.11	[3.96, 20.95]
Saloustros_2014	2	241	8	240	31.3%	0.25	[0.05, 1.16]
Total (95% CI)		2178		2135	100.0%	1.62	[0.21, 12.85]
Total events	66		18				
Heterogeneity: Tau ² = 2.95; Chi ² = 18.16, df = 2 (P = 0.0001); I ² = 89%							
Test for overall effect: Z = 0.46 (P = 0.65)							



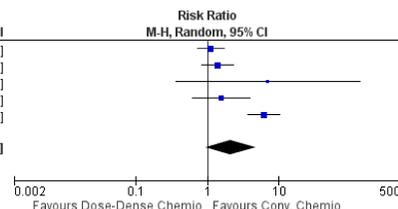
Mucosite:

Study or Subgroup	Dose-Dense Chemo		Conventional Chemo		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	95% CI
Burnell_2010	68	701	5	702	18.5%	13.62	[5.53, 33.57]
Citron_2003	13	983	19	979	19.4%	0.68	[0.34, 1.37]
DeMastro_2015	9	988	3	984	16.4%	2.99	[0.81, 11.00]
Mavroudis_2016	2	326	0	324	8.4%	4.97	[0.24, 103.11]
Saloustros_2014	5	241	11	240	17.8%	0.45	[0.16, 1.28]
Swain_2013	18	1612	15	1607	19.5%	1.20	[0.61, 2.37]
Total (95% CI)		4851		4836	100.0%	1.85	[0.59, 5.78]
Total events	115		53				
Heterogeneity: Tau ² = 1.61; Chi ² = 38.45, df = 5 (P < 0.00001); I ² = 87%							
Test for overall effect: Z = 1.06 (P = 0.29)							



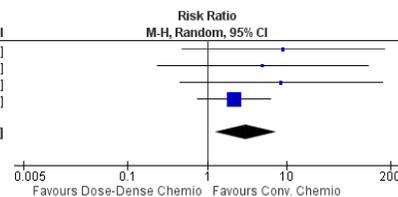
Neurological toxicity:

Study or Subgroup	Dose-Dense Chemio		Conventional Chemio		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Burnell_2010	41	701	37	702	25.2%	1.11	[0.72, 1.71]
DeMastro_2015	35	988	25	984	24.5%	1.39	[0.84, 2.31]
Mavroudis_2016	3	326	0	324	6.0%	6.96	[0.36, 134.15]
Saloustros_2014	11	241	7	240	20.0%	1.56	[0.62, 3.97]
Swain_2013	99	1612	16	1607	24.3%	6.17	[3.65, 10.41]
Total (95% CI)		3868		3857	100.0%	2.13	[0.94, 4.82]
Total events	189		85				
Heterogeneity: Tau ² = 0.64; Chi ² = 28.84, df = 4 (P < 0.00001); I ² = 86%							
Test for overall effect: Z = 1.81 (P = 0.07)							



Acute leucosis:

Study or Subgroup	Dose-Dense Chemio		Conventional Chemio		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Burnell_2010	4	701	0	702	9.4%	9.01	[0.49, 167.09]
DeMastro_2015	2	988	0	984	8.7%	4.98	[0.24, 103.59]
Moebus_2010	4	623	0	587	9.4%	8.48	[0.46, 157.18]
Swain_2013	11	1612	5	1607	72.4%	2.19	[0.76, 6.30]
Total (95% CI)		3924		3880	100.0%	3.06	[1.25, 7.51]
Total events	21		5				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 1.54, df = 3 (P = 0.67); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 2.44 (P = 0.01)							



Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>La certezza globale delle evidenze è stata giudicata BASSA a causa di eterogeneità riscontrata in alcuni studi e a causa di imprecisione delle stime.</p>	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto in termini di sopravvivenza globale e di DFS rispetto alla chemioterapia convenzionale.</p> <p>In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto in termini di riduzione degli eventi gravi di neutropenia rispetto alla chemioterapia convenzionale</p> <p>In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può avere un effetto negativo in termini di eventi gravi di anemia e leucosi acuta rispetto alla chemioterapia convenzionale</p> <p>In pazienti con Node-Positive Breast cancer, la Dose-dense chemotherapy può non avere effetto in termini di eventi gravi di febbrile neutropenia, trombocitopenia, mucosite e tossicità neurologica rispetto alla chemioterapia convenzionale</p>	

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	
<h3>Acceptability</h3> <p>Is the intervention acceptable to key stakeholders?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	
<h3>Feasibility</h3> <p>Is the intervention feasible to implement?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention X
---	--	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Quesito 20

Autore/i: VAF

Domanda: Terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1 rispetto a Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2 per carcinoma mammario operabile HER2 positivo ad alto rischio con evidenza di malattia residua invasiva

Setting: Inpatients

Bibliografia: von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2019;380:617-628; Mamounas EP, Untch M, Mano MS, Huang CS, Geyer CE, vonMinckwitz Jr., G. et al. Adjuvant T-DM1 versus Trastuzumab in Patients with Residual Invasive Disease after Neoadjuvant Therapy for HER2-Positive Breast Cancer: Subgroup Analyses from KATHERINE. Ann Oncol. 2021; S0923-7534(21)01168-6. doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.011.

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1	Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Distant recurrence disease free survival (follow up: mediana 41 mesi)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	78/743 (10.5%)	121/743 (16.3%)	HR 0.60 (0.45 a 0.79)	6 meno per 100 (da 9 meno a 3 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----------------	-----------------	--------------------------	--	---------------	---------

Invasive disease free survival (follow up: mediana 41 mesi)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	91/743 (12.2%)	165/743 (22.2%)	HR 0.50 (0.39 a 0.64)	10 meno per 100 (da 13 meno a 7 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----------------	-----------------	--------------------------	--	---------------	---------

Overall survival (follow up: mediana 41 mesi)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	42/743 (5.7%)	56/743 (7.5%)	HR 0.70 (0.47 a 1.05)	2 meno per 100 (da 4 meno a 0 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	---------------	--------------------------	--	---------------	---------

Quality of life (follow up: intervallo 6 mesi a 12 mesi; valutato con: QLQ-C30)

1 ²	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	290/640 (45.3%)	255/612 (41.7%)	RR 1.10 (0.96 a 1.23)	4 più per 100 (da 2 meno a 10 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	---------------------------------------	------------------	------------

Adverts events grado 3+ (follow up: mediana 41 mesi)

1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	190/740 (25.7%)	111/720 (15.4%)	RR 1.67 (1.35 a 2.01)	10 più per 100 (da 5 più a 16 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	---------------------------------------	------------------	---------

Piastinopenia grade 3+ (follow up: mediana 41 mesi)

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1	Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	27/740 (3.6%)	1/720 (0.1%)	RR 26.20 (3.58 a 192.80)	4 più per 100 (da 0 meno a 27 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Neuropatia periferica grado 2 (follow up: mediana 41 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	48/740 (6.5%)	11/720 (1.5%)	RR 4.25 (2.22 a 8.11)	5 più per 100 (da 2 più a 11 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Discontinuation due to AE (follow up: mediana 41 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	133/740 (18.0%)	15/720 (2.1%)	RR 8.63 (5.11 a 14.57)	16 più per 100 (da 9 più a 28 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Any cardiac events >=grado 3 (follow up: mediana 41 mesi)												
1 ³	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	19/740 (2.6%)	27/720 (3.8%)	RR 0.68 (0.38 a 1.22)	1 meno per 100 (da 2 meno a 1 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Cardiotoxicity (valutato con: LVEF)												
1 ³	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	4/740 (0.5%)	6/720 (0.8%)	RR 0.66 (0.18 a 2.29)	0 meno per 100 (da 1 meno a 1 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Pulmonary toxicity (follow up: mediana 41 mesi)												
1 ³	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	21/740 (2.8%)	6/720 (0.8%)	RR 3.40 (1.38 a 8.39)	2 più per 100 (da 0 meno a 6 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
Disease free survival - non misurato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di performance bias (studio open label)
- b. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per imprecisione. OIS non raggiunta
- c. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di detection bias: 71 pazienti nel braccio di T-DM1 hanno discontinuato passando al braccio trastuzumab e completando 14 cicli di trattamento.

References

1. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al.. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med.; 2019.
 2. Conte PF, Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP, von Minckwitz G, Max M, et al. Patient-Reported Outcomes From KATHERINE : A Phase 3 Study of Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab in Patients with Residual Invasive Disease After Neoadjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Positive Breast Cancer. Published online in Wiley Online Library; 2020.
 3. Mamounas EP, Untch M, Mano MS, Huang CS, Geyer CE, von Minckwitz Jr., G. et al.. Adjuvant T-DM1 versus Trastuzumab in Patients with Residual Invasive Disease after Neoadjuvant Therapy for HER2-Positive Breast Cancer: Subgroup Analyses from KATHERINE. Ann Oncol; 2021.

DOMANDA 20

Dovrebbe terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1 vs Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2 essere utilizzato per carcinoma mammario operabile HER2 positivo ad alto rischio con evidenza di malattia residua invasiva

POPOLAZIONE:	carcinoma mammario operabile HER2 positivo ad alto rischio con evidenza di malattia residua invasiva
INTERVENTO:	terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1
CONFRONTO:	Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2
ESITI PRINCIPALI:	Distant recurrence disease free survival; Invasive disease free survival; Overall survival; Quality of life; Adverts events grado 3+; Piastinopenia grade 3+; Neuropatia periferica grado 2; Discontinuation due to AE; Any cardiac events >=grado 3; Cardiotoxicity; Pulmonary toxicity ; Disease free survival;
SETTING:	Inpatients
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	Nessun conflitto di interesse.

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>Circa il 40-60% dei pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo sottoposti a trattamento neoadiuvante a base di chemioterapia e trastuzumab vanno incontro a risposta patologica completa. Tuttavia, i pazienti che presentano evidenza di malattia residua invasiva presentano prognosi meno favorevole rispetto ai pazienti che raggiungono la risposta patologica completa. Le evidenze ad oggi disponibili suggeriscono un vantaggio conferito dalla somministrazione nel setting post-neoadiuvante di T-DM1 rispetto a trastuzumab in pazienti con malattia residua dopo trattamento neoadiuvante con chemioterapia + trastuzumab. Tuttavia, le attuali linee guida sul carcinoma mammario non includono una specifica raccomandazione sull'utilizzo di T-DM1 in questo setting.</p>	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																									
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ● Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad aprile 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 399 records. Sono stati acquisiti 3 records in full-text e inclusi. Lo studio KATHERINE ha randomizzato 1486 pazienti carcinoma mammario HER2-positivo assegnandoli a due bracci di trattamento: gruppo T-DM1 743 pazienti e gruppo trastuzumab 743 pazienti.</p> <table border="1" data-bbox="555 507 1525 1374"> <thead> <tr> <th data-bbox="555 507 674 810">Esiti</th> <th colspan="2" data-bbox="674 507 1010 810">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th data-bbox="1010 507 1099 810">Effetto relativo (95% CI)</th> <th data-bbox="1099 507 1227 810">N° dei partecipanti (studi)</th> <th data-bbox="1227 507 1361 810">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th data-bbox="1361 507 1525 810">Commenti</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="674 587 853 810">Rischio con Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2</th> <th data-bbox="853 587 1010 810">Rischio con terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1</th> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="555 810 674 1070">Distant recurrence disease free survival follow up: mediana 41 mesi</td> <td colspan="2" data-bbox="674 810 1010 858">Popolazione in studio</td> <td data-bbox="1010 810 1099 1070" rowspan="2">HR 0.60 (0.45 a 0.79)</td> <td data-bbox="1099 810 1227 1070" rowspan="2">1486 (1 RCT)¹</td> <td data-bbox="1227 810 1361 1070" rowspan="2">⊕⊕○○ BASSA^{a,b}</td> <td data-bbox="1361 810 1525 1070" rowspan="2">L'intervallo libero da recidiva a distanza è maggiore per il gruppo sottoposto alla terapia post neoadiuvante con T-DM1.</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="674 858 853 1070">16 per 100</td> <td data-bbox="853 858 1010 1070">10 per 100 (8 a 13)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1070 674 1331">Invasive disease free survival follow up: mediana 41 mesi</td> <td colspan="2" data-bbox="674 1070 1010 1118">Popolazione in studio</td> <td data-bbox="1010 1070 1099 1331" rowspan="2">HR 0.50 (0.39 a 0.64)</td> <td data-bbox="1099 1070 1227 1331" rowspan="2">1486 (1 RCT)¹</td> <td data-bbox="1227 1070 1361 1331" rowspan="2">⊕⊕○○ BASSA^{a,b}</td> <td data-bbox="1361 1070 1525 1331" rowspan="2">L'intervallo libero da malattia invasiva è maggiore per il gruppo sottoposto alla terapia post neoadiuvante con T-DM1.</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="674 1118 853 1331">22 per 100</td> <td data-bbox="853 1118 1010 1331">12 per 100 (9 a 15)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1331 674 1374">Overall</td> <td colspan="2" data-bbox="674 1331 1010 1374">Popolazione in studio</td> <td data-bbox="1010 1331 1099 1374">HR 0.70</td> <td data-bbox="1099 1331 1227 1374">1486</td> <td data-bbox="1227 1331 1361 1374">⊕⊕○○</td> <td data-bbox="1361 1331 1525 1374">La terapia post-</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti		Rischio con Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2	Rischio con terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1					Distant recurrence disease free survival follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		HR 0.60 (0.45 a 0.79)	1486 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	L'intervallo libero da recidiva a distanza è maggiore per il gruppo sottoposto alla terapia post neoadiuvante con T-DM1.		16 per 100	10 per 100 (8 a 13)	Invasive disease free survival follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		HR 0.50 (0.39 a 0.64)	1486 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	L'intervallo libero da malattia invasiva è maggiore per il gruppo sottoposto alla terapia post neoadiuvante con T-DM1.		22 per 100	12 per 100 (9 a 15)	Overall	Popolazione in studio		HR 0.70	1486	⊕⊕○○	La terapia post-	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																																					
	Rischio con Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2	Rischio con terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1																																									
Distant recurrence disease free survival follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		HR 0.60 (0.45 a 0.79)	1486 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	L'intervallo libero da recidiva a distanza è maggiore per il gruppo sottoposto alla terapia post neoadiuvante con T-DM1.																																					
	16 per 100	10 per 100 (8 a 13)																																									
Invasive disease free survival follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		HR 0.50 (0.39 a 0.64)	1486 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	L'intervallo libero da malattia invasiva è maggiore per il gruppo sottoposto alla terapia post neoadiuvante con T-DM1.																																					
	22 per 100	12 per 100 (9 a 15)																																									
Overall	Popolazione in studio		HR 0.70	1486	⊕⊕○○	La terapia post-																																					

survival follow up: mediana 41 mesi	8 per 100	5 per 100 (4 a 8)	(0.47 a 1.05)	(1 RCT) ¹	BASSA ^{b,c}	neoadiuvante con T-DM1 sembra non avere effetto sull' overall survival.
Quality of life valutato con: QLQ-C30 follow up: intervallo 6 mesi a 12 mesi	Popolazione in studio		RR 1.10 (0.96 a 1.23)	1252 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 sembra non avere effetto sulla qualità di vita generale dei soggetti valutata con il questionario QLQ-C30
<ol style="list-style-type: none"> 1. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al.. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med.; 2019. 2. Conte PF, Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP, von Minckwitz G, Max M, et al. Patient-Reported Outcomes From KATHERINE : A Phase 3 Study of Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab in Patients with Residual Invasive Disease After Neoadjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – Positive Breast Cancer. Published online in Wiley Online Library; 2020. <ol style="list-style-type: none"> a. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di performance bias (studio open label) b. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per imprecisione. OIS non raggiunta c. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di detection bias: 71 pazienti nel braccio di T-DM1 hanno discontinuato passando al braccio trastuzumab e completando 14 cicli di trattamento. 						

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																												
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ● Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad aprile 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 399 records. Sono stati acquisiti 3 records in full-text e inclusi. Lo studio KATHERINE ha randomizzato 1486 pazienti carcinoma mammario HER2-positivo assegnandoli a due braccia di trattamento: gruppo T-DM1 743 pazienti e gruppo trastuzumab 743 pazienti.</p> <table border="1" data-bbox="555 555 1527 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="555 555 712 858">Esiti</th> <th colspan="2" data-bbox="712 555 1025 635">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th data-bbox="1025 555 1115 858">Effetto relativo (95% CI)</th> <th data-bbox="1115 555 1240 858">N° dei partecipanti (studi)</th> <th data-bbox="1240 555 1375 858">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th data-bbox="1375 555 1527 858">Commenti</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="712 635 878 858">Rischio con Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2</th> <th data-bbox="878 635 1025 858">Rischio con terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1</th> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="555 858 712 1098">Adverts events grado 3+ follow up: mediana 41 mesi</td> <td colspan="2" data-bbox="712 858 1025 906">Popolazione in studio</td> <td data-bbox="1025 858 1115 1098" rowspan="2">RR 1.67 (1.35 a 2.01)</td> <td data-bbox="1115 858 1240 1098" rowspan="2">1460 (1 RCT)¹</td> <td data-bbox="1240 858 1375 1098" rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATA^a</td> <td data-bbox="1375 858 1527 1098" rowspan="2">La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 probabilmente incrementa la probabilità di eventi avversi di grado 3+</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="712 906 878 1098">15 per 100</td> <td data-bbox="878 906 1025 1098">26 per 100 (21 a 31)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1098 712 1305">Piastinopenia grade 3+ follow up: mediana 41 mesi</td> <td colspan="2" data-bbox="712 1098 1025 1145">Popolazione in studio</td> <td data-bbox="1025 1098 1115 1305" rowspan="2">RR 26.20 (3.58 a 192.80)</td> <td data-bbox="1115 1098 1240 1305" rowspan="2">1460 (1 RCT)¹</td> <td data-bbox="1240 1098 1375 1305" rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATA^b</td> <td data-bbox="1375 1098 1527 1305" rowspan="2">La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 sembra incrementare la piastinopenia grado 3+.</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="712 1145 878 1305">0 per 100</td> <td data-bbox="878 1145 1025 1305">4 per 100 (0 a 27)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 1305 712 1385">Neuropatia periferica grado 2</td> <td colspan="2" data-bbox="712 1305 1025 1353">Popolazione in studio</td> <td data-bbox="1025 1305 1115 1385" rowspan="2">RR 4.25 (2.22 a 8.11)</td> <td data-bbox="1115 1305 1240 1385" rowspan="2">1460 (1 RCT)¹</td> <td data-bbox="1240 1305 1375 1385" rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATA^b</td> <td data-bbox="1375 1305 1527 1385" rowspan="2">La terapia post-neoadiuvante con T-DM1</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="712 1353 878 1385">7 per 100</td> <td data-bbox="878 1353 1025 1385">6 per 100</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti		Rischio con Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2	Rischio con terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1					Adverts events grado 3+ follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		RR 1.67 (1.35 a 2.01)	1460 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 probabilmente incrementa la probabilità di eventi avversi di grado 3+		15 per 100	26 per 100 (21 a 31)	Piastinopenia grade 3+ follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		RR 26.20 (3.58 a 192.80)	1460 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b	La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 sembra incrementare la piastinopenia grado 3+.		0 per 100	4 per 100 (0 a 27)	Neuropatia periferica grado 2	Popolazione in studio		RR 4.25 (2.22 a 8.11)	1460 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b	La terapia post-neoadiuvante con T-DM1		7 per 100	6 per 100	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																																								
	Rischio con Trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2	Rischio con terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1																																												
Adverts events grado 3+ follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		RR 1.67 (1.35 a 2.01)	1460 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 probabilmente incrementa la probabilità di eventi avversi di grado 3+																																								
	15 per 100	26 per 100 (21 a 31)																																												
Piastinopenia grade 3+ follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		RR 26.20 (3.58 a 192.80)	1460 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b	La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 sembra incrementare la piastinopenia grado 3+.																																								
	0 per 100	4 per 100 (0 a 27)																																												
Neuropatia periferica grado 2	Popolazione in studio		RR 4.25 (2.22 a 8.11)	1460 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b	La terapia post-neoadiuvante con T-DM1																																								
	7 per 100	6 per 100																																												

	follow up: mediana 41 mesi		(3 a 12)					sembra incrementare la probabilità di eventi neuropatici periferici di grado 2.
	Discontinuation due to AE follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		RR 8.63 (5.11 a 14.57)	1460 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}		La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 probabilmente incrementa la discontinuità al trattamento.
		2 per 100	18 per 100 (11 a 30)					
	Any cardiac events >=grado 3 follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		RR 0.68 (0.38 a 1.22)	1460 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b		La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 sembra non incrementare la probabilità di qualsiasi tipo di eventi cardiaci uguali o maggiore a grado 3.
		4 per 100	3 per 100 (1 a 5)					
	Cardiotoxicity valutato con: LVEF	Popolazione in studio		RR 0.66 (0.18 a 2.29)	1460 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b		La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 sembra non avere effetto sulla cardiotoxicità valutata con LVEF
		1 per 100	1 per 100 (0 a 2)					
	Pulmonary toxicity follow up: mediana 41 mesi	Popolazione in studio		RR 3.40 (1.38 a 8.39)	1460 (1 RCT) ²	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b		La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 sembra incrementare la tossicità
		1 per 100	3 per 100 (1 a 7)					

						polmonare.
Disease free survival - non misurato	-	-	-	-	-	
<p>1. von Minckwitz G, Huang CS,Mano MS,et al.. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med.; 2019.</p> <p>2. Mamounas EP, Untch M,Mano MS,Huang CS,Geyer CE,vonMinckwitz Jr.,G. et al.. Adjuvant T-DM1 versus Trastuzumab in Patients with Residual Invasive Disease afterNeoadjuvant Therapy for HER2-Positive Breast Cancer: Subgroup Analyses fromKATHERINE. Ann Oncol; 2021.</p> <p>a. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di performance bias (studio open label)</p> <p>b. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per imprecisione. OIS non raggiunta</p>						

Certeza delle prove

Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	Complessivamente la fiducia nelle prove è BASSA, prevalentemente a causa del rischio di distorsione (performance e detection bias).	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o Importante incertezza o variabilità o Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante o Nessuna incertezza o variabilità importante 	Nessuna evidenza trovata.	Probabilmente non c'è importante incertezza o variabilità rispetto a quanto valore viene dato agli outcome di sopravvivenza e al profilo di tossicità meno favorevole di T-DM1 rispetto a trastuzumab. Tuttavia nessun trial ha valutato tale problematica ed il giudizio si basa sull'opinione dei panelisti.

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o È in favore del confronto o Probabilmente è in favore del confronto o Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento o È in favore dell'intervento o Varia o Non lo so 	<p>L'intervallo libero da recidiva a distanza e l'intervallo libero da malattia invasiva sono maggiori per il gruppo sottoposto alla terapia post neoadiuvante con T-DM1.</p> <p>La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 sembra non avere effetto sull' overall survival, sulla probabilità di sviluppare qualsiasi tipo di eventi cardiaci uguali o maggiore a grado 3, sulla cardiotossicità valutata con LVEF e sulla qualità della vita globale valutata con il questionario QLQ-C30.</p> <p>La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 probabilmente incrementa la probabilità di eventi avversi di grado 3+, la piastrionopenia grado 3+, la probabilità di eventi neuropatici periferici di grado 2 e la tossicità polmonare.</p> <p>La terapia post-neoadiuvante con T-DM1 probabilmente incrementa la discontinuità al trattamento.</p>	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o Riduce l'equità o Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto o Probabilmente migliora l'equità o Migliora l'equità o Varia o Non so 	Nessuna prova trovata.	La possibilità di accesso all'agente T-DM1 sulla base della presenza di malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante, impone che la somministrazione del trattamento sistemico nel setting neoadiuvante rappresenti la strategia di scelta in pazienti con carcinoma mammario operabile HER2-positivo ad alto rischio.

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Nessuna prova trovata.	L'intervento è probabilmente accettabile per i principali soggetti coinvolti. Nessun trial ha valutato tale problematica ed il giudizio si basa sull'opinione dei panelisti.
Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Nessuna prova trovata.	Per il Panel, l'implementazione dell'intervento appare fattibile.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so

GIUDIZI							
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ●	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

In pazienti affetti da carcinoma mammario operabile HER-2 positivo ad alto rischio, con evidenza di malattia residua invasiva, la terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1 rispetto a trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2 può essere presa in considerazione.

QUESITO GRADE N.23

Autore/i: ACT

Domanda: Un trattamento adiuvante con Pembrolizumab rispetto a nessun trattamento in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo andati incontro a pCR dopo terapia neoadiuvante con chemioterapia + Pembrolizumab

Setting: inpatients

Bibliografia:

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un trattamento adiuvante con Pembrolizumab	nessun trattamento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Event free survival (follow up: mediana 39 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	27/494 (5.5%)	16/217 (7.4%)	HR 0.73 (0.39 a 1.36)	2 meno per 100 (da 4 meno a 3 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
Overall survival (follow up: mediana 39 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	serio ^a	nessuno	80/784 (10.2%)	55/390 (14.1%)	HR 0.72 (0.51 a 1.02)	4 meno per 100 (da 7 meno a 0 meno)	⊕⊕○○ Bassa ^c	CRITICO
AE immuno-correlati >= 3 (follow up: mediana 39 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	serio ^a	nessuno	101/783 (12.9%)	4/389 (1.0%)	RR 12.54 (4.65 a 33.82)	12 più per 100 (da 4 più a 34 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
AE immuno-correlati >= 3 (verificatosi solo in fase adiuvante) (follow up: mediana 39 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	serio ^a	nessuno	17/588 (2.9%)	1/331 (0.3%)	RR 9.56 (1.28 a 71.58)	3 più per 100 (da 0 meno a 21 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
AE >= 3 (follow up: mediana 39 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	645/783 (82.4%)	306/389 (78.7%)	RR 1.04 (0.98 a 1.11)	3 più per 100 (da 2 meno a 9 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
AE >= 3 (verificatosi solo in fase adiuvante) (follow up: mediana 39 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	serio ^a	nessuno	88/588 (15.0%)	38/331 (11.5%)	RR 1.30 (0.91 a 1.86)	3 più per 100 (da 1 meno a 10 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Polmoniti (follow up: mediana 39 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	serio ^a	nessuno	17/783 (2.2%)	7/389 (1.8%)	RR 1.20 (0.50 a 2.88)	0 meno per 100 (da 1 meno a 3 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Polmoniti (verificatosi solo in fase adiuvante) (follow up: mediana 39 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	serio ^a	nessuno	7/588 (1.2%)	2/331 (0.6%)	RR 1.97 (0.41 a 9.43)	1 più per 100 (da 0 meno a 5 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un trattamento adiuvante con Pembrolizumab	nessun trattamento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ipertiroidismo (follow up: mediana 39 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	serio ^a	nessuno	41/783 (5.2%)	7/389 (1.8%)	RR 2.91 (1.32 a 6.43)	3 più per 100 (da 1 più a 10 più)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
Ipertiroidismo (verificatosi solo in fase adiuvante) (follow up: mediana 39 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	serio ^a	nessuno	41/783 (5.2%)	7/389 (1.8%)	RR 2.91 (1.32 a 6.43)	3 più per 100 (da 1 più a 10 più)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
Ipotiroidismo (follow up: mediana 39 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	serio ^a	nessuno	118/783 (15.1%)	22/389 (5.7%)	RR 2.66 (1.72 a 4.13)	9 più per 100 (da 4 più a 18 più)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
Ipotiroidismo (verificatosi solo in fase adiuvante) (follow up: mediana 39 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	serio ^a	nessuno	17/588 (2.9%)	12/331 (3.6%)	RR 0.80 (0.38 a 1.65)	1 meno per 100 (da 2 meno a 2 più)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
Tiroiditi (follow up: mediana 39 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	serio ^a	nessuno	16/783 (2.0%)	5/389 (1.3%)	RR 1.59 (0.59 a 4.31)	1 più per 100 (da 1 meno a 4 più)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
AE immuno-correlati (verificatosi solo in fase adiuvante) (follow up: mediana 39 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	serio ^a	nessuno	50/588 (8.5%)	16/331 (4.8%)	RR 1.76 (1.02 a 3.03)	4 più per 100 (da 0 meno a 10 più)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
AE immuno-correlati (follow up: mediana 39 mesi)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	262/783 (33.5%)	44/389 (11.3%)	RR 2.96 (2.20 a 3.97)	22 più per 100 (da 14 più a 34 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione per il basso numero di eventi.
- b. La certezza nelle prove è stata abbassata di un livello perchè non tutti i pazienti avevano avuto una risposta patologica completa.
- c. I risultati alla data dell'analisi sono ancora immaturi.

References

1.Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., Puztai, L., McArthur, H., Kümmel, S., Bergh, J., Denkert, C., Park, Y. H., Hui, R., Harbeck, N., Takahashi, M., Untch, M., Fasching, P. A., Cardoso, F., Andersen, J., Patt, D., Danso, M., Ferreira, M., Mouret-Reynier, M. A., Im, S. A., Ahn, J. H., Gion, M., Baron-Hay, S., Boileau, J. F., Ding, Y., Tryfonidis, K., Aktan, G., Karantza, V., O'Shaughnessy, J.. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med; Feb 10 2022.

DOMANDA

Dovrebbe un trattamento adiuvante con Pembrolizumab vs nessun trattamento essere utilizzato per pazienti con carcinoma mammario triplo negativo andati in contro a pCR dopo terapia neoadiuvante con chemioterapia + pembrolizumab	
POPULATION:	pazienti con carcinoma mammario triplo negativo andati in contro a pCR dopo terapia neoadiuvante con chemioterapia + Pembrolizumab
INTERVENTION:	un trattamento adiuvante con pembrolizumab
COMPARISON:	nessun trattamento
MAIN OUTCOMES:	Event free survival ; Overall survival; AE immuno-correlati >= 3 ; AE immuno-correlati >= 3 (verificatosi solo in fase adiuvante); AE >= 3; AE >= 3 (verificatosi solo in fase adiuvante); Polmoniti; Polmoniti (verificatosi solo in fase adiuvante); Ipertiroidismo; Ipertiroidismo ((verificatosi solo in fase adiuvante); Ipotiroidismo; Ipotiroidismo (verificatosi solo in fase adiuvante); Tiroiditi; AE

	immuno-correlati (verificatosi solo in fase adiuvante); AE immuno-correlati;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Desirable effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 72 records. E' stato incluso uno studio: Lo studio di Schmid et al. ha arruolato 1174 pazienti affetti da neoplasia mammaria triplo negativa, in stadio II o III non sottoposte a trattamento precedente, randomizzandole a ricevere una terapia neoadiuvante con 4 cicli di pembrolizumab o placebo insieme a paclitaxel e carboplatino, seguiti da 4 cicli di pembrolizumab o placebo insieme a doxorubicina e ciclofosfamide o epirubicina e ciclofosfamide. Dopo chirurgia definitiva, i pazienti hanno ricevuto come terapia adiuvante pembrolizumab o placebo fino a 9 cicli.	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con nessun trattamento	Rischio con un trattamento adiuvante con Pembrolizumab				
Event free survival follow up: mediana 39 mesi	Popolazione in studio		HR 0.73 (0.39 a 1.36)	711 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	7 per 100	5 per 100 (3 a 10)				
Overall survival follow up: mediana 39 mesi	Popolazione in studio		HR 0.72 (0.51 a 1.02)	1174 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
	14 per 100	10 per 100 (7 a 14)				
<p>1. Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., Puztai, L., McArthur, H., Kümmel, S., Bergh, J., Denkert, C., Park, Y. H., Hui, R., Harbeck, N., Takahashi, M., Untch, M., Fasching, P. A., Cardoso, F., Andersen, J., Patt, D., Danso, M., Ferreira, M., Mouret-Reynier, M. A., Im, S. A., Ahn, J. H., Gion, M., Baron-Hay, S., Boileau, J. F., Ding, Y., Tryfonidis, K., Aktan, G., Karantza, V., O'Shaughnessy, J.. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med; Feb 10 2022.</p> <p>a. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione per il basso numero di eventi.</p> <p>b. La certezza nelle prove è stata abbassata di un livello perchè non tutti i pazienti avevano avuto una risposta patologica completa.</p>						

Undesirable effects							
How substantial are the undesirable anticipated effects?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 72 records.</p> <p>E' stato incluso uno studio: Lo studio di Schmid et al. ha arruolato 1174 pazienti affetti da neoplasia mammaria triplo negativa, in stadio II o III non sottoposte a trattamento precedente, randomizzandole a ricevere una terapia neoadiuvante con 4 cicli di pembrolizumab o placebo insieme a paclitaxel e carboplatino, seguiti da 4 cicli di pembrolizumab o placebo insieme a doxorubicina e ciclofosfamide o epirubicina e ciclofosfamide. Dopo chirurgia definitiva, i pazienti hanno ricevuto come terapia adiuvante pembrolizumab o placebo fino a 9 cicli.</p>						
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
		Rischio con nessun trattamento	Rischio con un trattamento adiuvante con Pembrolizumab				
	AE immuno-correlati >= 3 follow up: mediana 39 mesi	Popolazione in studio		RR 12.54 (4.65 a 33.82)	1172 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
		1 per 100	13 per 100 (5 a 35)				
AE immuno-correlati >= 3 (verificatosi solo in fase adiuvante) follow up: mediana 39 mesi	Popolazione in studio		RR 9.56 (1.28 a 71.58)	919 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}		
	0 per 100	3 per 100 (0 a 22)					
AE >= 3 follow up: mediana 39 mesi	Popolazione in studio		RR 1.04 (0.98 a 1.11)	1172 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a		
	79 per 100	82 per 100 (77 a 87)					
AE >= 3	Popolazione in studio		RR	919	⊕⊕○○		

(verificatosi solo in fase adiuvante) follow up: mediana 39 mesi	11 per 100	15 per 100 (10 a 21)	1.30 (0.91 a 1.86)	(1 RCT) ¹	Bassa ^{a,b}	
Polmoniti follow up: mediana 39 mesi	Popolazione in studio		RR 1.20 (0.50 a 2.88)	1172 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
	2 per 100	2 per 100 (1 a 5)				
Polmoniti (verificatosi solo in fase adiuvante) follow up: mediana 39 mesi	Popolazione in studio		RR 1.97 (0.41 a 9.43)	919 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
	1 per 100	1 per 100 (0 a 6)				
Ipertiroidismo follow up: mediana 39 mesi	Popolazione in studio		RR 2.91 (1.32 a 6.43)	1172 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
	2 per 100	5 per 100 (2 a 12)				
Ipertiroidismo (verificatosi solo in fase adiuvante) follow up: mediana 39 mesi	Popolazione in studio		RR 2.91 (1.32 a 6.43)	1172 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
	2 per 100	5 per 100 (2 a 12)				
Ipotiroidismo follow up: mediana 39 mesi	Popolazione in studio		RR 2.66 (1.72 a 4.13)	1172 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
	6 per 100	15 per 100 (10 a 23)				
Ipotiroidismo (verificatosi solo in fase adiuvante) follow up: mediana 39 mesi	Popolazione in studio		RR 0.80 (0.38 a 1.65)	919 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
	4 per 100	3 per 100 (1 a 6)				
Tiroiditi	Popolazione in studio		RR	1172	⊕⊕○○	

follow up: mediana 39 mesi	1 per 100	2 per 100 (1 a 6)	1.59 (0.59 a 4.31)	(1 RCT) ¹	Bassa ^{a,b}	
AE immuno- correlati (verificatosi solo in fase adiuvante) follow up: mediana 39 mesi	Popolazione in studio		RR 1.76 (1.02 a 3.03)	919 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
	5 per 100	9 per 100 (5 a 15)				
AE immuno- correlati follow up: mediana 39 mesi	Popolazione in studio		RR 2.96 (2.20 a 3.97)	1172 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	
	11 per 100	33 per 100 (25 a 45)				
<p>1. Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., Puztai, L., McArthur, H., Kümmel, S., Bergh, J., Denkert, C., Park, Y. H., Hui, R., Harbeck, N., Takahashi, M., Untch, M., Fasching, P. A., Cardoso, F., Andersen, J., Patt, D., Danso, M., Ferreira, M., Mouret-Reynier, M. A., Im, S. A., Ahn, J. H., Gion, M., Baron-Hay, S., Boileau, J. F., Ding, Y., Tryfonidis, K., Aktan, G., Karantza, V., O'Shaughnessy, J.. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med; Feb 10 2022.</p> <p>a. La certezza nelle prove è stata abbassata di un livello perchè non tutti i pazienti avevano avuto una risposta patologica completa.</p> <p>b. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione per il basso numero di eventi.</p>						

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	La certezza nelle prove è stata giudicata bassa per imprecisione e indirectness.	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	Nessuna evidenza trovata.	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <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"/> Don't know 		
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	

12.1 Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	

13 SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know

GIUDIZI							
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

14 TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

15 CONCLUSIONI

15.1 Recommendation

Un trattamento adiuvante con Pembrolizumab vs nessun trattamento in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo andati incontro a pCR dopo terapia neoadiuvante con chemioterapia + Pembrolizub può essere preso in considerazione come prima opzione.

QUESITO GRADE N.37

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, Nekhyudov 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 survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2013;140(1):135–42.

Frost MH, Hoskin TL, Hartmann LC, Degnim AC, Johnson JL, Boughey JC. Contralateral prophylactic mastectomy: long-term consistency of satisfaction and adverse effects and the significance of informed decision-making, quality of life, and personality traits. *Annals of Surgical Oncology* 2011;18(11):3110–6.

Frost MH, Slezak JM, Tran NV, Williams CI, Johnson JL, Woods JE, et al. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(31):7849–56.

Geiger AM, West CN, Nekhlyudov L, Herrinton LJ, Liu IL, Altschuler A, et al. Contentment with quality of life among breast cancer survivors with and without contralateral prophylactic mastectomy. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(9):1350–6.

Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, Tilanus-Linthorst MM, Koppert LB, Obdeijn IM, et al. Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis. *Annals of Oncology* 2013;24(8):2029–35.

Hwang ES, Locklear TD, Rushing CN, Samsa G, Abernethy AP, Hyslop T, et al. Patient-reported outcomes after choice for contralateral prophylactic mastectomy. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(13):1518–27.

Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ* 2014;348:g226.

Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivetto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22(12):2328–35.

Montgomery LL, Tran KN, Heelan MC, Van Zee KJ, Massie MJ, Payne DK, et al. Issues of regret in women with contralateral prophylactic mastectomies. *Annals of Surgical Oncology* 1999;6(6):546–52.

Unukovych D, Sandelin K, Liljegren A, Arver B, Wickman M, Johansson H, et al. Contralateral prophylactic mastectomy in breast cancer patients with a family history: a prospective 2-years follow-up study of health related quality of life, sexuality and body image. *European Journal of Cancer* 2012;48(17):3150–6.

Van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, Van Asperen CJ, Rutgers EJ, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *British Journal of Cancer* 2005;93(3):287–92.

Breast cancer mortality (follow up: range 10 years to 20 years)

2 ^a	observational studies	serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	251 participants	809 participants	HR 0.46 (0.29 to 0.71) [death (disease-specific)]	8 more per 100 (from 4 more to 11 more)	⊕○○○	CRITICAL
							-	84.2%		8 more per 100 (from 4 more to 11 more)	VERY LOW	

Disease-free survival

2 ^c	observational studies	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	321 participants	410 participants	HR 0.42 (0.26 to 0.69) [recurrence or death]	6 more per 100 (from 3 more to 8 more)	⊕○○○	CRITICAL
							-	89.0%		6 more per 100 (from 3 more to 8 more)	VERY LOW	

Breast cancer incidence

3 ^f	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 ^j	serious ^k	none	Unukovych 2012 ha riportato un aumentata sensazione di dolore a sei mesi dalla chirurgia e a due anni (P = 0,007).			⊕○○○○ VERY LOW	CRITICAL	
Long-term coping with cosmetic result.												
5 ^l	observationalstudies	veryserious ^m	notserious	notserious ^j	notserious	none	Nello studio di Frost 2005, il 36% di 583 donne ha riferito di una diminuita soddisfazione per il loro aspetto fisico. Sei anni dopo, Frost 2011 ha rilevato che, delle 269 donne che hanno risposto al nuovo questionario, il 31% pensava ancora che l'aspetto del corpo fosse uno dei "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 ⁿ	observationalstudies	veryserious ^o	notserious	notserious ^j	notserious	none	Altschuler 2008 ha riportato che 401 su 567 donne (70,7%) hanno espresso una soddisfazione generale, 60 (10,6%) hanno espresso insoddisfazione generale e 102 (18%) non ha risposto a questa domanda all'interno del questionario. Frost 2005 ha trovato l'83% di 583 donne sottoposte a MPC soddisfatte della loro decisione dopo un follow up medio di 10,3 anni; Geiger 2006 ha registrato la soddisfazione nella scelta nell' 86,4% delle donne (371 /429). Montgomery 1999 ha riferito che la maggior parte delle donne nello studio erano soddisfatte della loro decisione; solo il 6% (18 su 296) erano rammaricate della loro decisione, a causa dei risultati estetici (prima motivazione di insoddisfazione). Frost 2011 ha riscontrato che il 90% delle 269 donne arruolate in Frost 2005 erano soddisfatte o molto soddisfatte della loro decisione dopo un follow-up medio di 20.2 anni, con il 92% delle donne che riferisce che sicuramente o probabilmente sceglierebbero di nuovo la MPC. Montgomery 1999 ha sottolineato come le donne più soddisfatte fossero quelle la cui decisione di sottoporsi a MPC era partita da loro rispetto a quelle la cui decisione era partita dal medico.			⊕○○○○ 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. È stata abbassata di un livello la certezza delle prove dovuto a un altro rischio di selectionbias nello studio di Metcalfe 2014 in quanto alcuni dei CBC sono stati diagnosticati entro 1-2 mesi dalla diagnosi originale di BC, meno della seconda diagnosi BC comunemente utilizzata a ≤ 6 mesi, e più correttamente dovrebbe essere classificato come BC bilaterale. Questa classificazione quindi potrebbe aver sovrastimato l'incidenza di CBC nel gruppo no-MCP. Nello studio di Evans 2013 è stato giudicato non chiaro un possibile bias di performance. Gli autori dichiaravano che i partecipanti venivano inclusi dopo revisione patologica o della cartella clinica.

c. Heemskerk-Gerritsen 2013, Van sprudel 2005

d. Studi inclusi con disegno diverso (uno retrospettivo) e l'altro prospettico

e. Van sprudel 2005 riporta il dato di DFS per le pazienti che hanno avuto MCP e salpingo-ovariectomia bilaterale profilattica

f. Heemskerk-Gerritsen 2013, Van sprudel 2005, Evans 2013

g. Nello studio di Evans 2013 è stato giudicato non chiaro un possibile bias di performance. Gli autori dichiaravano che i partecipanti venivano inclusi dopo revisione patologica o della cartella clinica.

h. Intervallo di confidenza molto ampio

i. Unukovych 2012

j. Nonostante il campione analizzato in questi studi non prevedesse l'inclusione di pazienti BRCA mutate, è stato deciso di non abbassare il livello di certezza nelle prove per indirectness.

k. Optimal information size non raggiunta

l. Frost 2005, Frost 2011, Geiger 2006, Montgomery 1999, Hwang 2016, Unukovych 2012

m. Frost 2005 e suo follow-up del 2011 è ad alto rischio di detection e recallbias. Geiger 2006 è ad alto rischio di selectionbias in quanto non è stato possibile valutare i questionari delle donne decedute, inoltre gli sperimentatori hanno rifiutato di includere i risultati dei questionari delle donne che risultavano avere problemi/disturbi di salute fisica e/o mentale. Hwang 2016 è ad alto rischio di selectionbias (donne reclutate via mail appartenenti alla Army of Women, tendenzialmente ricche e ben educate) e di performance bias (MPC solo auto-riportato, nessun dato proveniente da cartelle cliniche). Montgomery 1999 è ad alto rischio di selection, recall e attritionbias (pazienti selezionati rispondenti ad annunci, 50 su 346 non hanno risposto al questionario).

n. Frost 2005, Frost 2011, Geiger 2006, Montgomery 1999, Altschuler 2008

o. Frost 2005 e suo follow-up del 2011 è ad alto rischio di detection e recallbias. Geiger 2006 è ad alto rischio di selectionbias in quanto non è stato possibile valutare i questionari delle donne decedute, inoltre gli sperimentatori hanno rifiutato di includere i risultati dei questionari delle donne che risultavano avere problemi/disturbi di salute fisica e/o mentale. Montgomery 1999 è ad alto rischio di selection, recall e attritionbias (pazienti selezionati rispondenti ad annunci, 50 su 346 non hanno risposto al questionario).

QUESITO GRADE N. 37

pazienti con tumore alla mammella precoce e BRCA mutate
mastectomia controlaterale profilattica
no MCP

Beast cancer mortality; Disease-free survival; Breast cancer incidence; Quality of life; Long-term coping with cosmetic result.; PROs ; Early physical morbidity (e.g. postoperative complications, surgical complications, infections, necrosis, hematoma); Late physical morbidity (e.g. postoperative complications, surgical complications, infections, necrosis, hematoma);

Nessun conflitto

Assessment

JUDGEMENT

- No
- Probably no
- Probably yes
- Yes
- Varies
- Don't know

RESEARCH EVIDENCE

Il cancro al seno è la causa più comune di morte per cancro in tutto il mondo per le donne e il quinto cancro più comune in generale, con circa 522.000 morti per cancro al seno nel 2012 (il 15% delle morti femminili e il 6% del totale) (Ferlay 2013). Il tumore al seno è la neoplasia maligna più comune in tutto il mondo per le donne, con un numero stimato di casi incidenti nel 2012 di circa 1,7 milioni ed è il tumore più comune nelle donne sia nelle regioni ad alto reddito che a medio e basso reddito nel mondo (GLOBOCAN 2012). In Italia si registrano circa 53.000 nuovi casi all'anno, di cui si stima che circa il 5% insorgano in donne con predisposizione genetica per mutazione a carico dei geni BRCA1/2. Le pazienti con mutazioni a carico dei geni BRCA1 / 2 presentano un più alto rischio di carcinoma ovarico e carcinoma mammario, anche controlaterale. Le pazienti a cui è stato precedentemente diagnosticato un carcinoma mammario in un seno e quindi a più alto rischio di sviluppare un tumore primario nell'altro (controlaterale), possono prendere in considerazione la mastectomia profilattica controlaterale (CPM) come opzione per prevenire l'insorgenza di un secondo tumore al seno. Come misura preventiva, la mastectomia con riduzione del rischio rimane controversa. I potenziali benefici includono una riduzione del rischio di cancro al seno e aumento del benessere psicologico. I potenziali svantaggi includono l'invasività della procedura e la conseguente morbidità, così come la diminuzione della soddisfazione per l'immagine del corpo e le sensazioni tattili ridotte nel seno.

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

La totalità dei votanti ha ritenuto di prioritaria importanza il problema affrontato dal presente quesito per l'ottimizzazione della gestione clinica delle pazienti.
(votanti totali 12)

JUDGEMENT

- Trivial
- Small
- Moderate
- Large
- Varies

RESEARCH EVIDENCE

**Anticipated absolute effects*
(95% CI)**

Risk with no	Risk with mastectomia controlaterale
-----------------------------	---

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

L'impatto dell'intervento sugli effetti desiderabili (breastcancer mortality, disease free interval, breastcancer incidence, quality of life, PROs) è stato giudicato grande da 9 votanti e moderato da 2 votanti (votanti totali 11). Tale giudizio ha tenuto conto della

○ Don't know

	MCP	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 observationalstudies) ^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 observationalstudies) ^c , ^d	⊕○○○ ○ VERY LOW ^e	
Breastcancerincidence	Study population 12 per 100	1 per 100 (0 to 3)	OR 0.08 (0.03 to 0.19)	1309 (3 observationalstudies) ^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 observationalstudy) ⁱ	⊕○○○ ○ VERY LOW ^{j,k}	
Long-term coping with cosmetic result.	Nello studio di Frost 2005, il 36% di 583 donne ha riferito di una diminuita soddisfazione per il loro aspetto fisico. Sei anni dopo, Frost 2011 ha rilevato che, delle 269 donne che hanno risposto al nuovo questionario, il 31% pensava ancora che l'aspetto del corpo fosse uno dei gli "effetti negativi" della procedura. Hwang 2016 ha scoperto che, in quelle donne che avevano avuto una ricostruzione, MPC era associata ad una maggiore soddisfazione nel risultato cosmetico (62.0 contro 59.9, P = 0.0043) rispetto a quelli che non erano state sottoposte a ricostruzione. In confronto ai partecipanti che hanno accettato una MPC rispetto a coloro che non hanno accettato la procedura, Geiger 2006 non ha constatato una differenza		-	(5 observationalstudies) ^l	⊕○○○ ○ VERY LOW ^{j,m}	

qualità molto bassa dell'evidenza .

<p>PROs assessed with: satisfaction with the decision</p>	<p>statisticamente significativa, (108/510 vs 9/60; P = 0.263). Unukovych 2012, ha riportato che due anni dopo una MPC, oltre il 50% delle donne riferiva di aver problemi con l'aspetto fisico e le cicatrici e di sentirsi meno attraente e femminile.</p> <p>Altschuler 2008 ha riportato che 401 su 567 donne (70,7%) hanno espresso una soddisfazione generale, 60 (10,6%) hanno espresso insoddisfazione generale e 102 (18%) non ha risposto a questa domanda all'interno del questionario. Frost 2005 ha trovato l'83% di 583 donne sottoposte a MPC soddisfatte della loro decisione dopo un follow up medio di 10,3 anni; Geiger 2006 ha registrato la soddisfazione nella scelta nell' 86,4% delle donne (371 /429). Montgomery 1999 ha riferito che la maggior parte delle donne nello studio erano soddisfatte della loro decisione; solo il 6% (18 su 296) erano rammaricate della loro decisione, a causa dei risultati estetici (prima motivazione di insoddisfazione). Frost 2011 ha riscontrato che il 90% delle 269 donne arruolate in Frost 2005 erano soddisfatte o molto soddisfatte della loro decisione dopo un follow-up medio di 20.2 anni, con il 92% delle donne che riferisce che sicuramente o probabilmente sceglierebbero di nuovo la MPC. Montgomery 1999 ha sottolineato come le donne più soddisfatte fossero quelle la cui decisione di sottoporsi a MPC era partita da loro rispetto a</p>	<p>- (4 observationalstudies) n</p>	   <p>VERY LOW^{j,o}</p>
---	---	---	---

	quelle la cui decisione era partita dal medico.				
Early physical morbidity (e.g. postoperative complications, surgical complications, infections, necrosis, hematoma) - not reported	-	-	-	-	-
Late physical morbidity (e.g. postoperative complications, surgical complications, infections, necrosis, hematoma) - not reported	-	-	-	-	-

Evans 2013, Metcalfe 2014

È stata abbassata di un livello la certezza delle prove dovuto a un altro rischio di selectionbias nello studio di Metcalfe 2014 in quanto alcuni dei CBC sono stati diagnosticati entro 1-2 mesi dalla diagnosi originale di BC, meno della seconda diagnosi BC comunemente utilizzata a ≤ 6 mesi, e più correttamente dovrebbe essere classificato come BC bilaterale. Questa classificazione quindi potrebbe aver sovrastimato l'incidenza di CBC nel gruppo no-MCP. Nello studio di Evans 2013 è stato giudicato non chiaro un possibile bias di performance. Gli autori dichiaravano che i partecipanti venivano inclusi dopo revisione patologica o della cartella clinica.

Studi inclusi con disegno diverso (uno retrospettivo) e l'altro prospettico

Heemskerk-Gerritsen 2013, Van sprudel 2005

Van sprudel 2005 riporta il dato di DFS per le pazienti che hanno avuto MCP e salpingo-ovariectomia bilaterale profilattica

Heemskerk-Gerritsen 2013, Van sprudel 2005, Evans 2013

Intervallo di confidenza molto ampio

Nello studio di Evans 2013 è stato giudicato non chiaro un possibile bias di performance. Gli autori dichiaravano che i partecipanti venivano inclusi dopo revisione patologica o della cartella clinica.

Unukovich 2012

Nonostante il campione analizzato in questi studi non prevedesse l'inclusione di pazienti BRCA mutate, è stato deciso di non abbassare il livello di certezza nelle prove per indirectness.

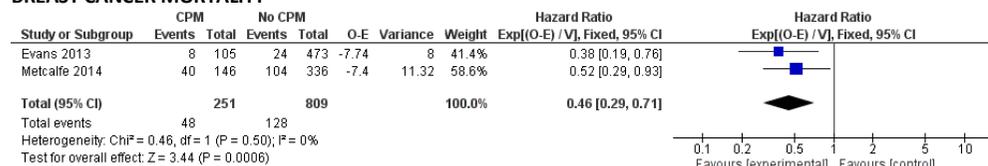
Optimal information size non raggiunta

Frost 2005, Frost 2011, Geiger 2006, Montgomery 1999, Hwang 2016, Unukovich 2012

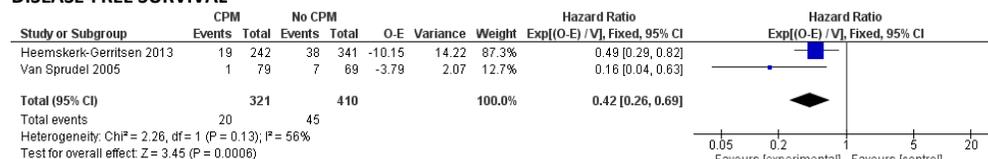
Frost 2005 e suo follow-up del 2011 è ad alto rischio di detection e recallbias. Geiger 2006 è ad alto rischio di selectionbias in quanto non è stato possibile valutare i questionari delle donne decedute, inoltre gli sperimentatori hanno rifiutato di includere i risultati dei questionari delle donne che risultavano avere problemi/disturbi di salute fisica e/o mentale. Hwang 2016 è ad alto rischio di selectionbias (donne reclutate via mail appartenenti alla Army of Women, tendenzialmente ricche e ben educate) e di performance bias (MPC solo auto-riportato, nessun dato proveniente da cartelle

cliniche). Montgomery 1999 è ad alto rischio di selection, recall e attritionbias (pazienti selezionati rispondenti ad annunci, 50 su 346 non hanno risposto al questionario). Frost 2005, Frost 2011, Geiger 2006, Montgomery 1999, Altschuler 2008 Frost 2005 e suo follow-up del 2011 è ad alto rischio di detection e recallbias. Geiger 2006 è ad alto rischio di selection bias in quanto non è stato possibile valutare i questionari delle donne decedute, inoltre gli sperimentatori hanno rifiutato di includere i risultati dei questionari delle donne che risultavano avere problemi/disturbi di salute fisica e/o mentale. Montgomery 1999 è ad alto rischio di selection, recall e attritionbias (pazienti selezionati rispondenti ad annunci, 50 su 346 non hanno risposto al questionario).

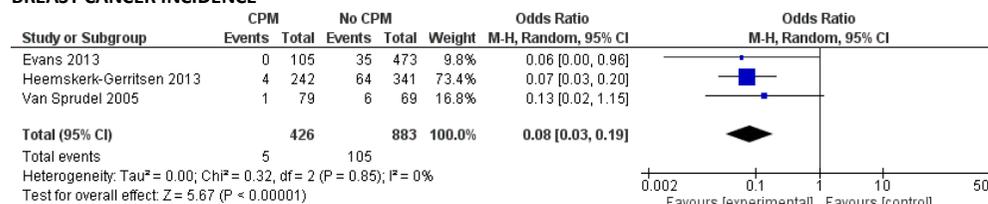
BREAST CANCER MORTALITY



DISEASE-FREE SURVIVAL



BREAST CANCER INCIDENCE



JUDGEMENT

RESEARCH EVIDENCE

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

- Large
- Moderate
- Small
- Trivial
- Varies
- Don't know

	Anticipated absolute effects* (95% CI)				
	Risk with no MCP	Risk with mastectomy contralaterale profilattica			
Beast cancer mortality follow up: range 10 years to 20 years	High 84 per 100	92 per 100 (89 to 95)	HR 0.46 (0.29 to 0.71) [death (disease-specific)]	1060 (2 observational studies) ^a	⊕○○ ○ VERY LOW ^b
Disease-free survival	High 89 per 100	95 per 100 (92 to 97)	HR 0.42 (0.26 to 0.69) [recurrence or death]	731 (2 observational studies) ^c .d	⊕○○ ○ VERY LOW ^e
Breast cancer incidence	Study population 12 per 100	1 per 100 (0 to 3)	OR 0.08 (0.03 to 0.19)	1309 (3 observational studies) ^f	⊕○○ ○ VERY LOW ^{g,h}
Quality of life	Unukovych 2012 ha riportato un aumentata sensazione di dolore a sei mesi dalla chirurgia e a due anni (P = 0,007).		-	(1 observational study) ⁱ	⊕○○ ○ VERY LOW ^{j,k}
Long-term coping with cosmetic result.	Nello studio di Frost 2005, il 36% di 583 donne ha riferito di una diminuita soddisfazione per il loro aspetto fisico. Sei anni dopo, Frost 2011 ha rilevato che, delle 269 donne che hanno risposto al nuovo questionario, il 31% pensava ancora che l'aspetto del corpo fosse uno dei gli "effetti negativi" della procedura. Hwang 2016 ha scoperto che, in quelle donne che avevano avuto una ricostruzione, MPC era associata ad una maggiore soddisfazione nel risultato cosmetico (62.0 contro 59.9, P = 0.0043) rispetto a quelli che non erano state sottoposte a		-	(5 observational studies) ^l	⊕○○ ○ VERY LOW ^{j,m}

L'impatto dell'intervento sugli effetti non desiderabili (long term coping with cosmetic results) è stato giudicato moderato dalla totalità dei votanti (votanti totali 10). Tale giudizio ha tenuto conto della qualità molto bassa dell'evidenza e del fatto che nessuno studio ha riportato gli effetti in termini di early e late physical morbidity.

<p>PROs assessed with: satisfaction with the decision</p>	<p>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>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</p>	-	<p>(4 observationalstudies) n</p>	<p>⊕○○○ ○ VERY LOW^{ij,o}</p>
---	---	---	---	---

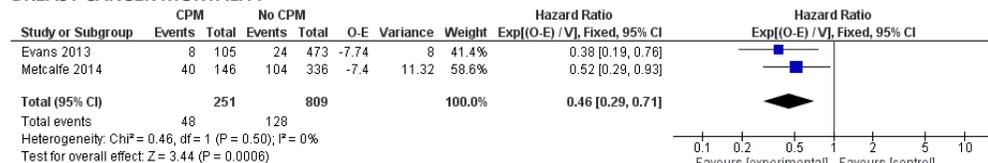
	sceglierebbero di nuovo la MPC. Montgomery 1999 ha sottolineato come le donne più soddisfatte fossero quelle la cui decisione di sottoporsi a MPC era partita da loro rispetto a quelle la cui decisione era partita dal medico.				
Early physical morbidity (e.g. postoperative complications, surgical complications, infections, necrosis, hematoma) - not reported	-	-	-	-	-
Late physical morbidity (e.g. postoperative complications, surgical complications, infections, necrosis, hematoma) - not reported	-	-	-	-	-
Evans 2013, Metcalfe 2014	È stata abbassata di un livello la certezza delle prove dovuto a un altro rischio di selection bias 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 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).

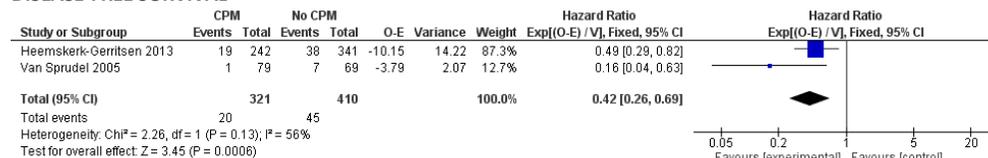
Frost 2005, Frost 2011, Geiger 2006, Montgomery 1999, Altschuler 2008

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).

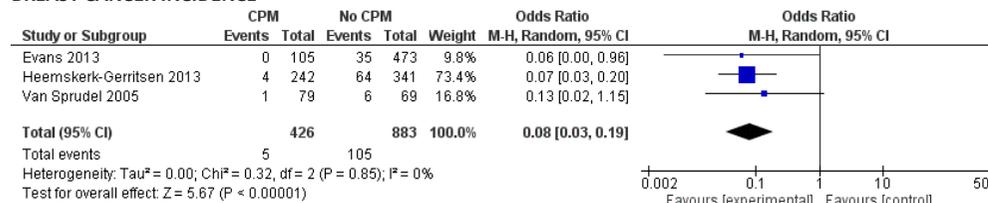
BREAST CANCER MORTALITY



DISEASE-FREE SURVIVAL



BREAST CANCER INCIDENCE



JUDGEMENT

- Very low
- Low
- Moderate
- High
- No included studies

RESEARCH EVIDENCE

La certezza nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di limitazioni nel disegno dello studio dei lavori inclusi (selection, detection, recall e attritionbias), di eterogeneità e imprecisione dei risultati di alcuni esiti.

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

JUDGEMENT

- Important uncertainty or variability
- Possibly important uncertainty or variability
- Probably no important uncertainty or variability
- No important uncertainty or variability

RESEARCH EVIDENCE

Nello studio di Boughey 2016, è emerso che molte pazienti sono giunte alla decisione di sottoporsi CPM basato su due ragioni principali - una decisione basata sulla paura o sulla decisione di "assumere il controllo". La paura del paziente si è tradotta in un rischio sovrastimato di recidiva, di un possibile nuovo tumore controlaterale morte. "Le decisioni sul trattamento chirurgico del cancro al seno sono prese quando le migliori capacità decisionali del paziente sono gravemente compromesse dallo stress e dall'ansia della diagnosi di cancro. La paura della ricorrenza del cancro e il contributo di familiari e amici influenzano le decisioni di sottoporsi alla CPM. Sebbene la paura della recidiva sia una delle maggiori preoccupazioni tra i sopravvissuti al cancro al seno dopo l'intervento chirurgico, non esistono strategie standard che qualifichino o allevino questo disagio. (Boughey 2016)

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

La totalità dei votanti ha escluso la presenza di importante variabilità nel peso attribuito o nel modo di percepire l'importanza degli outcome principali da parte delle pazienti (votanti totali 11)

JUDGEMENT

- Favors the comparison
- Probably favors the comparison
- Does not favor either the intervention or the comparison
- Probably favors the intervention
- Favors the intervention
- Varies
- Don't know

RESEARCH EVIDENCE

Il bilancio tra gli effetti desiderabili e quelli non desiderabili è stato giudicato dalla maggioranza dei votanti probabilmente a favore dell'intervento alla luce della qualità molto bassa delle evidenze a supporto.

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

4 votanti hanno giudicato il bilancio beneficio/danno a favore dell'intervento mentre 6 votanti lo hanno giudicato probabilmente a favore (votanti totali 10)

JUDGEMENT

- Large costs
- Moderate costs
- Negligible costs and savings
- Moderate savings
- Large savings
- Varies
- Don't know

RESEARCH EVIDENCE

Il panel prende atto dell'assenza di evidenza in merito. In particolare, non esistono evidenze applicabili al contesto delle pazienti con mutazione di BRCA ed al contesto italiano.

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

Non è stato possibile esprimere un giudizio per l'assenza di evidenza.

JUDGEMENT

- Very low
- Low
- Moderate
- High
- No included studies

RESEARCH EVIDENCE

Il panel prende atto dell'assenza di evidenza in merito. In particolare, non esistono evidenze applicabili al contesto delle pazienti con mutazione di BRCA ed al contesto italiano.

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

Non è stato possibile esprimere un giudizio per l'assenza di evidenza.

JUDGEMENT

- Favors the comparison
- Probably favors the comparison
- Does not favor either the intervention or the comparison
- Probably favors the intervention
- Favors the intervention
- Varies
- No included studies

RESEARCH EVIDENCE

Il panel prende atto dell'assenza di evidenza in merito. In particolare, non esistono evidenze applicabili al contesto delle pazienti con mutazione di BRCA ed al contesto italiano.

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

Non è stato possibile esprimere un giudizio per l'assenza di evidenza.

JUDGEMENT

- Reduced
- Probably reduced
- Probably no impact
- Probably increased
- Increased
- Varies
- Don't know

RESEARCH EVIDENCE

Nessuna evidenza scientifica trovata al riguardo.
La presenza di Centri di Senologia dedicati (Breast Unit) e di un'équipe multidisciplinare rappresentano requisiti in grado di massimizzare l'equità di accesso all'intervento. Differenze territoriali potrebbero quindi avere un impatto non quantificabile. Ad ogni buon conto, secondo la maggior parte dei votanti probabilmente non vi è nessun impatto dell'intervento in termini di equità di accesso alle cure.

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

Secondo 6 votanti probabilmente non vi è nessun impatto sull'equità di accesso alle cure mentre per 4 votanti probabilmente l'equità di accesso è ridotta (votanti totali 9)

JUDGEMENT

- No
- Probably no
- Probably yes
- Yes
- Varies
- Don't know

RESEARCH EVIDENCE

Nella revisione di Yao 2016, gli autori hanno esaminato le tendenze della MPC negli ultimi 10-15 anni e i fattori associati a queste tendenze, discutendo le attuali prospettive sulla MPC dal punto di vista del paziente, del medico e del "sistema".

Pazienti:

La preoccupazione per il cancro è stata associata alla scelta di MPC. Le donne che scelgono la MPC spesso lo fanno per evitare lo screening mammografico e biopsie che possono seguire e sono influenzate dalla loro storia familiare. Anche le preoccupazioni sulla cosmesi guidano il processo decisionale. I problemi di simmetria sono stati estremamente o molto

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

6 votanti hanno giudicato l'intervento come accettabile da parte di pazienti, medici e sistema sanitario mentre 4 votanti lo hanno giudicato probabilmente accettato (votanti totali 10)

importanti per il 57% dei partecipanti di giovane età. Il 59% delle donne in un altro studio ha dichiarato che la disponibilità di chirurgia ricostruttiva influenzava la loro decisione. Amici, famiglia e coniugi influenzano la decisione, in particolare se uno di questi individui ha avuto un cancro al seno o altri tumori. Uno studio prospettico su 117 pazienti ha rilevato che il 50% delle donne era moderatamente o fortemente interessato alla MPC prima ancora che venisse offerto l'intervento. Questa preferenza per la MPC era associata a livelli più elevati di preoccupazione per il cancro, giovane età e scarsa conoscenza del tumore al seno. Questi studi evidenziano il ruolo importante che l'ansia gioca nel processo decisionale. (Yao 2016)

Chirurghi:

I chirurghi hanno dichiarato che "la paura e l'ansia" erano la ragione più comune per cui le donne richiedevano una MPC. Inoltre, gli stessi hanno dichiarato che le ragioni per proporre alla donna una MPC erano la mutazione BRCSA e la storia familiare oltre all'iniziativa del paziente. (Yao 2016)

Sistema sanitario:

Sebbene la MPC sia una scelta individuale, i suoi costi e l'impatto sul "sistema" possono essere notevoli, a causa dei rischi associati. È stato dimostrato che la MPC posticipa i trattamenti adiuvanti e ritarda i tempi di resezione chirurgica. Questi ritardi potrebbero essere significativi dato che alcuni studi hanno mostrato risultati avversi in alcune coorti di pazienti. I ritardi potrebbero anche influire sulla tempestività delle cure e il tempo per la sala operatoria. Diversi studi hanno dimostrato che il rischio di complicanze operative è maggiore con la MPC. (Yao 2016)

JUDGEMENT

- No
- Probably no
- Probably yes
- Yes
- Varies
- Don't know

RESEARCH EVIDENCE

Nessuna evidenza trovata
Secondo la maggior parte dei votanti probabilmente non sussistono barriere alla fattibilità e alla sostenibilità dell'intervento.

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

6 votanti hanno votati probabilmente sì mentre 1 votante ha votato sì (10 votanti totali)

Summary of judgements

No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know

Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention

Conditional recommendation against the intervention

Conditional recommendation for the intervention

Strong recommendation for the intervention

Conclusions

La mastectomia controlaterale profilattica potrebbe essere effettuata nella donne conmutazione di BRCA e carcinoma mammario operato.

La raccomandazione tiene conto dell'impatto di tale intervento in termini di riduzione dell'incidenza di secondi tumori e/o ricadute e di riduzione del distress psicologico pur in presenza di dati limitati circa la complicità a breve e lungo termine e di una qualità globale delle evidenze molto basse.

Ad oggi in Italia esiste ancora una disparità di accesso al test BRCA e di modalità di gestione del rischio genetico. La scelta di effettuare la mastectomia profilattica contro laterale deve avvenire nell'ambito di un percorso dedicato alle pazienti con mutazione BRCA; pertanto dovrebbe aver luogo in Strutture in grado di garantire una presa in carico globale e un percorso multidisciplinare con team dedicato che coinvolga strutture di oncologia, chirurgia senologica, chirurgia plastica, onco-genetica, psicologia, anatomia patologica e radiologia senologica.

Si rende auspicabile la creazione di reti regionali per l'invio delle pazienti ad alto rischio eredo-familiari presso i centri di riferimento.



Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi

Q1: Nelle pazienti con carcinoma in situ della mammella, è raccomandabile un margine di resezione \geq mm per ottimizzare il controllo locale in caso di chirurgia conservativa seguita da radioterapia?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract]))) OR (('Carcinoma, Ductal, Breast"[Mesh]) OR ('Ductal Carcinoma In Situ'[Title/Abstract] OR 'ductal carcinoma'[Title/Abstract]))) AND (('Margins of Excision"[Mesh]) OR ('Excision Margin'[Title/Abstract] OR 'Excision Margins'[Title/Abstract] OR 'Resection Margin'[Title/Abstract] OR 'Resection Margins'[Title/Abstract] OR 'Surgical Margins'[Title/Abstract] OR 'Surgical Margin'[Title/Abstract] OR 'Positive Surgical Margins'[Title/Abstract] OR 'Positive Surgical Margin'[Title/Abstract] OR 'Negative Surgical Margins'[Title/Abstract] OR 'Negative Surgical Margin'[Title/Abstract] OR 'Tumor-Free Margins'[Title/Abstract] OR 'Tumor Free Margins'[Title/Abstract] OR 'Tumor-Free Margin'[Title/Abstract]))) AND (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups))))

Records: 70

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'surgical margin'/exp/mj

#5 'excision margin' OR 'excision margins' OR 'resection margin' OR 'resection margins' OR 'surgical margins' OR 'surgical margin' OR 'positive surgical margins' OR 'positive surgical margin' OR 'negative surgical margins' OR 'negative surgical margin' OR 'tumor-free margins' OR 'tumor free margins' OR 'tumor-free margin' OR margins OR margin:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#9 #7 AND #8

Records: 1275

selezionati 6 records

Q2: Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS) di basso grado, è indicata la radioterapia dopo chirurgia conservativa rispetto alla sola chirurgia conservativa per ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante)?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract]))) OR (('Carcinoma, Ductal, Breast"[Mesh]) OR ('Ductal Carcinoma In Situ'[Title/Abstract] OR 'ductal carcinoma'[Title/Abstract]))) AND (('Margins of Excision"[Mesh]) OR ('Excision Margin'[Title/Abstract] OR 'Excision Margins'[Title/Abstract] OR 'Resection Margin'[Title/Abstract] OR 'Resection Margins'[Title/Abstract] OR 'Surgical Margins'[Title/Abstract] OR 'Surgical Margin'[Title/Abstract] OR 'Positive Surgical Margins'[Title/Abstract] OR 'Positive Surgical Margin'[Title/Abstract] OR 'Negative Surgical Margins'[Title/Abstract] OR 'Negative Surgical Margin'[Title/Abstract] OR 'Tumor-Free Margins'[Title/Abstract] OR 'Tumor Free Margins'[Title/Abstract] OR 'Tumor-Free Margin'[Title/Abstract]))) AND (((("Radiotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR ('Adjuvant Radiotherapy'[Title/Abstract] OR 'Adjuvant Radiotherapies'[Title/Abstract])) OR (radiotherapy[Title/Abstract] OR 'radiation therapy'[Title/Abstract]))

Records: 41

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'surgical margin'/exp/mj

#5 'excision margin' OR 'excision margins' OR 'resection margin' OR 'resection margins' OR 'surgical margins' OR 'surgical margin' OR 'positive surgical margins' OR 'positive surgical margin' OR 'negative surgical margins' OR 'negative surgical margin' OR 'tumor-free margins' OR 'tumor free margins' OR 'tumor-free margin' OR margins OR margin:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 'radiotherapy'/exp/mj

#9 'adjuvant radiotherapy' OR 'adjuvant radiotherapies' OR radiotherapy OR 'radiation therapy':ti,ab

#10 #8 OR #9

#11 #7 AND #10

#12 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#11 AND #12

Records: 698

selezionati 4 records

Q3: Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS) e recettori estrogenici positivi, trattate con chirurgia conservativa e radioterapia, è indicato il trattamento con tamoxifene rispetto al solo trattamento locoregionale per ridurre la recidiva mammaria omo- e controlaterale?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract]))) OR (('Carcinoma, Ductal, Breast"[Mesh]) OR ('Ductal Carcinoma In Situ'[Title/Abstract] OR 'ductal carcinoma'[Title/Abstract]))) AND (((("Radiotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR ('Adjuvant Radiotherapy'[Title/Abstract] OR 'Adjuvant Radiotherapies'[Title/Abstract]))) OR (radiotherapy[Title/Abstract] OR 'radiation therapy'[Title/Abstract]))) AND (('Tamoxifen"[Mesh]) OR (Nolvadex[Title/Abstract] OR Novaldex[Title/Abstract] OR 'Tamoxifen Citrate'[Title/Abstract] OR Tomaxithen[Title/Abstract] OR Zitazonium[Title/Abstract] OR Soltamox[Title/Abstract])))

Records: 581

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'radiotherapy'/exp/mj

#5 'adjuvant radiotherapy' OR 'adjuvant radiotherapies' OR radiotherapy OR 'radiation therapy':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'tamoxifen'/exp/mj

#8 nolvadex OR novaldex OR 'tamoxifen citrate' OR tomoxithen OR zitazonium OR soltamox:ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

#11 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#12 #10 AND #11

Records: 433

selezionati 4 (in 5 records)

Q4: Nelle pazienti con carcinoma invasivo della mammella trattato con chirurgia conservativa più radioterapia, il margine di resezione “no ink on tumor” è raccomandabile rispetto a margini di resezione più ampi per ottimizzare il controllo locale?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))) AND (((("Mastectomy, Segmental"[Mesh]) OR ('Mastectomies, Segmental'[Title/Abstract] OR 'Segmental Mastectomies'[Title/Abstract] OR 'Segmental Mastectomy'[Title/Abstract] OR 'Local Excision Mastectomy'[Title/Abstract] OR 'Local Excision Mastectomies'[Title/Abstract] OR 'Mastectomies, Local Excision'[Title/Abstract] OR 'Mastectomy, Local Excision'[Title/Abstract] OR Segmentectomy[Title/Abstract] OR Segmentectomies[Title/Abstract] OR 'Partial Mastectomy'[Title/Abstract] OR 'Partial Mastectomies'[Title/Abstract] OR 'Limited Resection Mastectomy'[Title/Abstract] OR 'Limited Resection Mastectomies'[Title/Abstract] OR Lumpectomy[Title/Abstract] OR Lumpectomies[Title/Abstract] OR 'Breast-Conserving Surgery'[Title/Abstract] OR 'Breast Conserving Surgery'[Title/Abstract] OR 'Breast Quadrantectomy'[Title/Abstract] OR 'Breast Quadrantectomies'[Title/Abstract] OR 'Surgery, Breast-Conserving'[Title/Abstract] OR 'Breast-Conserving Surgeries'[Title/Abstract] OR 'Surgeries, Breast-Conserving'[Title/Abstract] OR 'Surgery, Breast Conserving'[Title/Abstract] OR 'Breast Conservation Therapy'[Title/Abstract] OR 'Breast Conservation Therapies'[Title/Abstract] OR 'Breast-Sparing Surgery'[Title/Abstract] OR 'Breast Sparing Surgery'[Title/Abstract] OR 'Breast-Sparing Surgeries'[Title/Abstract]))) AND (((("Radiation Oncology"[Mesh]) OR (Radiation[Title/Abstract] OR 'Therapeutic Radiology'[Title/Abstract]))) OR irradiation[Title/Abstract])) AND (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))

Records: 1284

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR

'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'partial mastectomy'/exp/mj

#5 'mastectomies, segmental' OR 'segmental mastectomies' OR 'segmental mastectomy' OR 'local excision mastectomy' OR 'local excision mastectomies' OR 'mastectomies, local excision' OR 'mastectomy, local excision' OR segmentectomy OR segmentectomies OR 'partial mastectomy' OR 'partial mastectomies' OR 'limited resection mastectomy' OR 'limited resection mastectomies' OR lumpectomy OR lumpectomies OR 'breast-conserving surgery' OR 'breast conserving surgery' OR 'breast quadrantectomy' OR 'breast quadrantectomies' OR 'surgery, breast-conserving' OR 'breast-conserving surgeries' OR 'surgeries, breast-conserving' OR 'surgery, breast conserving' OR 'breast conservation therapy' OR 'breast conservation therapies' OR 'breast-sparing surgery' OR 'breast sparing surgery' OR 'breast-sparing surgeries':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'radiation oncology'/exp/mj

#8 radiation OR 'therapeutic radiology' OR irradiation:ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

#11 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#12 #10 AND #11

Records: 1613

selezionati 2 records

GRADE Q5: Dovrebbe un trattamento chirurgico conservativo (+ RT) versus mastectomia essere utilizzato in pazienti con carcinoma lobulare infiltrante unicentrico ad una comprensiva valutazione clinico-radiologica?

MEDLINE (PubMed) (2020 ad Aprile 2023)

((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract]) AND ("Carcinoma, Lobular"[Mesh]) OR ("invasive lobular carcinoma"[Title/Abstract]))) AND ((breast[Title/Abstract] AND "conserving surgery"[Title/Abstract]) AND (radiotherapy[Title/Abstract])))

Records: 3

Embase (Embase.com) (2020 ad Aprile 2023)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'lobular carcinoma'/exp/mj

#5 'lobular carcinoma' OR 'invasive lobular carcinoma':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 (breast NEAR/4 'conserving surgery' NEAR/4 radiotherapy):ti,ab
#8 #3 AND #6 AND #7

Records: 21

selezionati 2 records

Q6: Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-2, 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

MEDLINE (PubMed) (2021 ad Aprile 2023)

((((((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))) AND (((("Neoplasm Invasiveness"[Mesh]) OR ('invasive breast cancer'[Title/Abstract] OR 'Locoregional Recurrence'[Title/Abstract] OR recurrence[Title/Abstract]))) AND (((("Sentinel Lymph Node"[Mesh]) OR ('Lymph Node, Sentinel'[Title/Abstract] OR 'Lymph Nodes, Sentinel'[Title/Abstract] OR 'Sentinel Lymph Nodes'[Title/Abstract] OR 'Sentinal Node'[Title/Abstract] OR 'Sentinal Nodes'[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 11

Embase (Embase.com) (2021 ad Aprile 2023)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'tumor invasion'/exp/mj

#5 'invasive breast cancer' OR 'locoregional recurrence' OR recurrence:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'sentinel lymph node'/exp/mj

#8 'lymph node, sentinel' OR 'lymph nodes, sentinel' OR 'sentinel lymph nodes' OR 'sentinal node' OR 'sentinal nodes':ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

Records: 15

selezionati 3 records

Q7: Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-2, cN0, con micrometastasi nel linfonodo sentinella, è indicato omettere la dissezione ascellare?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((((((((((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))) AND (('Neoplasm Invasiveness"[Mesh]) OR ('invasive breast cancer'[Title/Abstract] OR 'Locoregional Recurrence'[Title/Abstract] OR recurrence[Title/Abstract])) AND (('Sentinel Lymph Node"[Mesh]) OR ('Lymph Node, Sentinel'[Title/Abstract] OR 'Lymph Nodes, Sentinel'[Title/Abstract] OR 'Sentinel Lymph Nodes'[Title/Abstract] OR 'Sentinal Node'[Title/Abstract] OR 'Sentinal Nodes'[Title/Abstract]))

Records: 82

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'tumor invasion'/exp/mj

#5 'invasive breast cancer' OR 'locoregional recurrence' OR recurrence:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'sentinel lymph node'/exp/mj

#8 'lymph node, sentinel' OR 'lymph nodes, sentinel' OR 'sentinel lymph nodes' OR 'sentinal node' OR 'sentinal nodes':ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

#11 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#12 #10 AND #11

Records: 73

selezionati 3 records

Q8: Nelle pazienti candidate a terapia sistemica neoadiuvante, con linfonodi ascellari cN0, è indicata la biopsia del linfonodo sentinella al termine della terapia sistemica neoadiuvante, come sola procedura per la stadiazione linfonodale?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract]))) OR (('Carcinoma, Ductal, Breast"[Mesh]) OR ('Ductal Carcinoma In Situ'[Title/Abstract] OR 'ductal carcinoma'[Title/Abstract]))) AND (((("Sentinel Lymph Node"[Mesh]) OR ('Lymph Node, Sentinel'[Title/Abstract] OR 'Lymph Nodes, Sentinel'[Title/Abstract] OR 'Sentinel Lymph Nodes'[Title/Abstract] OR 'Sentinal Node'[Title/Abstract] OR 'Sentinal Nodes'[Title/Abstract]))) AND (('Lymph Nodes"[Mesh]) OR ("Sentinel Lymph Node Surgery"[Title/Abstract] OR "Sentinel node biopsy"[Title/Abstract] OR "Sentinel-lymph-node biopsy"[Title/Abstract] OR 'lymph node biopsy'[Title/Abstract])))

Records: 369

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'sentinel lymph node'/exp/mj

#5 'lymph node, sentinel' OR 'lymph nodes, sentinel' OR 'sentinel lymph nodes' OR 'sentinal node' OR 'sentinal nodes':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'neoadjuvant chemotherapy' OR chemotherapy:ti,ab

#8 #3 AND #6 AND #7

Records: 243

selezionati 2 records

Q9: Nelle pazienti cN+ prima della terapia sistemica neoadiuvante, e con successiva negativizzazione clinico-radiologica post-terapia, è possibile omettere lo svuotamento ascellare se il linfonodo sentinella risulta negativo?

MEDLINE (PubMed) (2020 ad Aprile 2023)

((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract]))) OR (('Carcinoma, Ductal, Breast'[Mesh]) OR ('Ductal Carcinoma In Situ'[Title/Abstract] OR 'ductal carcinoma'[Title/Abstract]))) AND (((("Sentinel Lymph Node"[Mesh]) OR ('Lymph Node, Sentinel'[Title/Abstract] OR 'Lymph Nodes, Sentinel'[Title/Abstract] OR 'Sentinel Lymph Nodes'[Title/Abstract] OR 'Sentinal Node'[Title/Abstract] OR 'Sentinal Nodes'[Title/Abstract]))) AND (('Lymph Nodes'[Mesh]) OR ("Sentinel Lymph Node Surgery"[Title/Abstract] OR "Sentinel node biopsy"[Title/Abstract] OR "Sentinel-lymph-node biopsy"[Title/Abstract] OR 'lymph node biopsy'[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 66

Embase (Embase.com) (2020 ad Aprile 2023)

#1 'breast cancer'/exp/mj
 #2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'sentinel lymph node'/exp/mj
 #5 'lymph node, sentinel' OR 'lymph nodes, sentinel' OR 'sentinel lymph nodes' OR 'sentinal node' OR 'sentinal nodes':ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'neoadjuvant chemotherapy' OR chemotherapy:ti,ab
 #8 #3 AND #6 AND #7

Records: 17

selezionati 5 records

Q10: Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa è raccomandabile la radioterapia sulla mammella residua?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract]))) AND (('Mastectomy, Segmental'[Mesh]) OR ('Mastectomies, Segmental'[Title/Abstract] OR 'Segmental Mastectomies'[Title/Abstract] OR 'Segmental Mastectomy'[Title/Abstract] OR 'Local Excision Mastectomies'[Title/Abstract] OR 'Local Excision Mastectomy'[Title/Abstract] OR 'Mastectomy, Local Excision'[Title/Abstract] OR 'Mastectomy, Local Excision'[Title/Abstract] OR 'Segmentectomy'[Title/Abstract] OR 'Segmentectomies'[Title/Abstract] OR 'Partial Mastectomy'[Title/Abstract] OR 'Partial Mastectomies'[Title/Abstract] OR 'Limited Resection Mastectomy'[Title/Abstract] OR 'Limited Resection Mastectomies'[Title/Abstract] OR 'Lumpectomy'[Title/Abstract] OR 'Lumpectomies'[Title/Abstract] OR 'Breast-Conserving Surgery'[Title/Abstract] OR 'Breast Conserving Surgery'[Title/Abstract] OR 'Breast Quadrantectomy'[Title/Abstract] OR 'Breast Quadrantectomies'[Title/Abstract] OR 'Surgery, Breast-Conserving'[Title/Abstract] OR 'Breast-Conserving Surgeries'[Title/Abstract] OR 'Surgeries, Breast-Conserving'[Title/Abstract] OR 'Surgery, Breast Conserving'[Title/Abstract] OR 'Breast Conservation Therapy'[Title/Abstract] OR 'Breast Conservation Therapies'[Title/Abstract] OR 'Breast-Sparing Surgery'[Title/Abstract] OR 'Breast Sparing Surgery'[Title/Abstract] OR 'Breast-Sparing Surgeries'[Title/Abstract]))) AND (((('Radiation Oncology'[Mesh]) OR (Radiation[Title/Abstract] OR 'Therapeutic Radiology'[Title/Abstract])) OR irradiation[Title/Abstract])) AND (((('Randomized Controlled Trial'[Publication Type]) OR 'Clinical Trial'[Publication Type]) OR 'drug therapy'[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT ((('Animals'[Mesh]) NOT 'Animals'[Mesh]) AND 'Humans'[Mesh]))

Records: 1284

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'partial mastectomy'/exp/mj

#5 'mastectomies, segmental' OR 'segmental mastectomies' OR 'segmental mastectomy' OR 'local excision mastectomy' OR 'local excision mastectomies' OR 'mastectomies, local excision' OR 'mastectomy, local excision' OR segmentectomy OR segmentectomies OR 'partial mastectomy' OR 'partial mastectomies' OR 'limited resection mastectomy' OR 'limited resection mastectomies' OR lumpectomy OR lumpectomies OR 'breast-conserving surgery' OR 'breast conserving surgery' OR 'breast quadrantectomy' OR 'breast quadrantectomies' OR 'surgery, breast-conserving' OR 'breast-conserving

surgeries' OR 'surgeries, breast-conserving' OR 'surgery, breast conserving' OR 'breast conservation therapy' OR 'breast conservation therapies' OR 'breast-sparing surgery' OR 'breast sparing surgery' OR 'breast-sparing surgeries':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'radiation oncology'/exp/mj

#8 radiation OR 'therapeutic radiology' OR irradiation:ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

#11 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#12 #10 AND #11

Records: 1613

selezionati 1 record

GRADE Quesito 11: Nelle donne in pre-menopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, a basso rischio, è raccomandabile l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene?

GRADE Quesito 12: Nelle donne in pre-menopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, ad alto rischio, è raccomandabile l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene?

GRADE Quesito 13: Nelle donne in pre-menopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, ad alto rischio candidate a ricevere soppressione ovarica, il trattamento con inibitore dell'aromatasi è raccomandabile rispetto a quello con tamoxifene?

MEDLINE (PubMed) (2020 ad Aprile 2023)

((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))) OR ((("Carcinoma, Ductal, Breast"[Mesh]) OR ('Ductal Carcinoma In Situ'[Title/Abstract] OR 'ductal carcinoma'[Title/Abstract]))) AND ((("Premenopause"[Mesh]) OR (Premenopausal[Title/Abstract] OR 'Premenopausal Women'[Title/Abstract] OR 'Premenopausal Period'[Title/Abstract] OR 'premenopausal breast cancer women'[Title/Abstract]))) AND (((("Antineoplastic Agents, Hormonal/adverse effects"[Mesh] OR "Antineoplastic Agents, Hormonal/therapeutic use"[Mesh]))) OR ('Adjuvant ovarian suppression'[Title/Abstract] OR 'Adjuvant Endocrine Therapy'[Title/Abstract] OR endocrine therapy))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 61

Embase (Embase.com) (2020 ad Aprile 2023)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'antineoplastic hormone agonists and antagonists'/exp/mj

#5 'adjuvant ovarian suppression' OR 'adjuvant endocrine therapy' OR 'endocrine therapy':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'premenopause'/exp/mj

#8 premenopausal OR 'premenopausal women' OR 'premenopausal period' OR 'premenopausal breast cancer women':ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de) AND [2020-2023]/py

Records: 148

selezionati: Q11:2;Q12:2;Q13:4 records

Q14: Nelle pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario operato ER-positivo e/o PgR-positivo candidate ad ormonoterapia adiuvante, una terapia che comprenda inibitori dell'aromatasi in prima intenzione è raccomandabile?

MEDLINE (PubMed) (Da Maggio 2020 a luglio 2022)

((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR (('Carcinoma, Ductal, Breast'[Mesh]) OR ('Ductal Carcinoma In Situ'[Title/Abstract] OR 'ductal carcinoma'[Title/Abstract])))))) AND (('Premenopause'[Mesh]) OR (Premenopausal[Title/Abstract] OR 'Premenopausal Women'[Title/Abstract] OR 'Premenopausal Period'[Title/Abstract] OR 'premenopausal breast cancer women'[Title/Abstract]))) AND (((('Antineoplastic Agents, Hormonal/adverse effects'[Mesh] OR "Antineoplastic Agents, Hormonal/therapeutic use"[Mesh]))) OR ('Adjuvant ovarian suppression'[Title/Abstract] OR 'Adjuvant Endocrine Therapy'[Title/Abstract] OR endocrine therapy))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))

Records: 31

Embase (Embase.com) (Da Maggio 2020 a luglio 2022)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'antineoplastic hormone agonists and antagonists'/exp/mj
 #5 'adjuvant ovarian suppression' OR 'adjuvant endocrine therapy' OR 'endocrine therapy':ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'premenopause'/exp/mj
 #8 premenopausal OR 'premenopausal women' OR 'premenopausal period' OR 'premenopausal breast cancer women':ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 #3 AND #6 AND #9
 #11 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
 #12 #10 AND #11

Records: 15

selezionati: 1 record

Q15: Nelle pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivi e/o PgR-positivi che hanno completato 5 anni di terapia ormonale adiuvante comprendente inibitori delle aromatasi, è raccomandato proseguire la terapia con inibitori delle aromatasi secondo strategia extended?

MEDLINE (PubMed) (2021 ad Aprile 2023)

((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract]))) OR (('Carcinoma, Ductal, Breast'[Mesh]) OR ('Ductal Carcinoma In Situ'[Title/Abstract] OR 'ductal carcinoma'[Title/Abstract]))) AND ((ER-positive[Title/Abstract] OR ER positive[Title/Abstract] OR PgR expression[Title/Abstract] OR expression of PgR[Title/Abstract])) AND (((("Aromatase Inhibitors"[Mesh]) OR (('Letrozole"[Mesh]) OR "exemestane" [Supplementary Concept]) OR "Anastrozole"[Mesh])) OR (Aromasil[Title/Abstract] OR Aromasin[Title/Abstract] OR Aromasine[Title/Abstract] OR Anastrazole[Title/Abstract] OR Arimidex[Title/Abstract] OR femara[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 13

Embase (Embase.com) (2021 ad Aprile 2023)

#1 'breast cancer'/exp/mj
 #2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR

'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ'
OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'er-positive' OR 'er positive' OR 'pgr expression' OR 'expression of pgr':ti,ab

#5 #3 AND #4

#6 'aromatase inhibitor'/exp/mj

#7 'letrozole'/exp/mj OR 'exemestane'/exp/mj OR 'anastrozole'/exp/mj

#8 aromasil OR aromasin OR aromasine OR anastrozole OR arimidex OR femara:ti,ab

#9 #6 OR #7 OR #8

#10 #5 AND #9

Records: 179

selezionati: 5 records

Q16: Dovrebbe un trattamento adiuvante con abemaciclib + terapia endocrina versus terapia endocrina essere utilizzato per pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- N+ ad alto rischio?

MEDLINE (PubMed) (2021 ad Aprile 2023)

((((((((((((((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))) AND ((("Genes, erbB-2"[Mesh]) OR (((('HER2-negative'[Title/Abstract] OR 'HER2 negative'[Title/Abstract] OR 'HER2 negative breast cancer'[Title/Abstract] OR 'HER2- negative breast cancer'[Title/Abstract]))) AND (((("abemaciclib" [Supplementary Concept]) OR (abemaciclib[Text Word]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 60

Embase (Embase.com) (2021 ad Aprile 2023)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'her2 negative breast cancer'/exp/mj

#5 'her2 negative' OR 'her2 negative breast cancer' OR 'her2- negative breast cancer':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 'abemaciclib'/exp/mj OR abemaciclib:ti,cb
#9 #3 AND #7 AND #8

Records: 101
selezionati 1 record

GRADE Q17: Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2-negativo e linfonodi positivi, candidate a chemioterapia, gli schemi a base di antracicline e taxani dose-dense sono raccomandabili rispetto alla modalità di trattamento convenzionale?

MEDLINE (PubMed) (2021 ad Aprile 2023)

((((((((((((((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))) AND ((("Genes, erbB-2"[Mesh]) OR (((('HER2-negative'[Title/Abstract] OR 'HER2 negative'[Title/Abstract] OR 'HER2 negative breast cancer'[Title/Abstract] OR 'HER2- negative breast cancer'[Title/Abstract]))) AND (((("Anthracyclines"[Mesh]) OR "Taxoids"[Mesh])) OR (Aclarubicin[Text Word] OR Daunorubicin[Text Word] OR Carubicin[Text Word] OR Doxorubicin [Text Word] OR Idarubicin[Text Word] OR Nogalamycin[Text Word] OR Paclitaxel[Text Word] OR 'Albumin-Bound Paclitaxel'[Text Word]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 60

Embase (Embase.com) (2021 ad Aprile 2023)

#1 'breast cancer'/exp/mj
#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'her2 negative breast cancer'/exp/mj
#5 'her2 negative' OR 'her2 negative breast cancer' OR 'her2- negative breast cancer':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
#8 'anthracycline'/exp/mj
#9 'taxoid'/exp/mj
#10 aclarubicin OR daunorubicin OR carubicin OR doxorubicin OR idarubicin OR nogalamycin OR paclitaxel OR 'albumin-bound paclitaxel':ti,ab

#11 #8 OR #9 OR #10

#12 #7 AND #11 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de) AND [2021-2023]/py

Records: 101
selezionati 7 records

Q18: Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo di diametro uguale o inferiore a 1 cm pN0, una terapia adiuvante comprendente trastuzumab rispetto alla sola terapia adiuvante è raccomandabile?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))) AND (('Genes, erbB-2'[Mesh]) OR ('HER2-positive'[Title/Abstract] OR 'HER2 positive'[Title/Abstract] OR HER2[Title/Abstract] OR 'HER2-positive breast cancer'[Title/Abstract] OR HER2 positive breast cancer'[Title/Abstract]))) AND (((('Trastuzumab'[Mesh]) OR (Herceptin[Title/Abstract] OR Trazimera[Title/Abstract] OR 'Trastuzumab-qyyp'[Title/Abstract] OR 'Trastuzumab qyyp'[Title/Abstract]))) OR "Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh])) AND (((((((('Randomized Controlled Trial'[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))

Records: 2987

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer'/exp/mj

#5 'her2-positive' OR 'her2 positive' OR her2 OR 'her2-positive breast cancer' OR 'her2 positive breast cancer':ti,ab

#6 #4 OR # 5

#7 'trastuzumab'/exp/mj

#8 herceptin OR trazimera OR 'trastuzumab-qyyp' OR 'trastuzumab qyyp':ti,ab

#9 #6 OR #7

#10 #3 AND #6 AND #9

#11 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#12 #10 AND #11

Records: 1458

selezionati 6 records

Q19: Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2 positivo, diametro tumorale <3 cm, con linfonodi ascellari negativi o con al massimo un linfonodo ascellare micrometastatico confermato dopo dissezione ascellare completa, uno schema con paclitaxel 80 mg/mq/settimana con trastuzumab concomitante, proseguito poi fino al completamento di un anno di trattamento, è raccomandabile rispetto a regimi simili comprendenti antracicline?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Maggio 2020)

((((((((((((((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))) AND (('Genes, erbB-2'[Mesh]) OR ('HER2-positive'[Title/Abstract] OR 'HER2 positive'[Title/Abstract] OR HER2[Title/Abstract] OR 'HER2-positive breast cancer'[Title/Abstract] OR HER2 positive breast cancer'[Title/Abstract]))) AND (((((((('Trastuzumab'[Mesh]) OR (Herceptin[Title/Abstract] OR Trazimera[Title/Abstract] OR 'Trastuzumab-qyyp'[Title/Abstract] OR 'Trastuzumab qyyp'[Title/Abstract])) OR "Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh]))) AND (('Paclitaxel'[Mesh]) OR (Anzatax[Title/Abstract] OR Taxol[Title/Abstract] OR 'Taxol A'[Title/Abstract] OR 'Bris Taxol'[Title/Abstract] OR 'Paclitaxel, (4 alpha)-Isomer'[Title/Abstract] OR Paxene[Title/Abstract] OR Praxel[Title/Abstract] OR Onxol[Title/Abstract])))

Records: 352

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer'/exp/mj

#5 'her2-positive' OR 'her2 positive' OR her2 OR 'her2-positive breast cancer' OR 'her2 positive breast cancer':ti,ab

#6 #4 OR # 5

#7 'trastuzumab'/exp/mj

#8 herceptin OR trazimera OR 'trastuzumab-qyyp' OR 'trastuzumab qyyp':ti,ab

#9 #6 OR #7

#10 'paclitaxel'/exp/mj

#11 anzatax OR taxol OR 'taxol a' OR 'bris taxol' OR 'paclitaxel, (4 alpha)-isomer' OR paxene OR praxel OR onxol:ti,ab

#12 #3 AND #6 AND #9 AND (#10 OR #11)

#13 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#14 #12 AND #13

Records: 124

selezionati 5 records

GRADE Q20: Dovrebbe una terapia sistemica post-neoadiuvante con T-DM1 vs trastuzumab post-neoadiuvante a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2 essere utilizzato per carcinoma mammario operabile HER2-positivo con evidenza di malattia residua invasiva?

MEDLINE (PubMed) (2021 ad Aprile 2023)

((((((((((("Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("Breast Tumors"[Title/Abstract] OR "Breast Tumor"[Title/Abstract] OR "Breast Cancer"[Title/Abstract] OR "Mammary Cancer"[Title/Abstract] OR "cancer mammary"[Title/Abstract] OR "cancers mammary"[Title/Abstract] OR "Mammary Cancers"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Neoplasms"[Title/Abstract]) AND ("HER2-Positive Breast Cancer"[Title/Abstract] OR "her2-positive"[Title/Abstract] OR "her2 positive"[Title/Abstract] OR "HER2 Positive Breast Cancer"[Title/Abstract] OR "receptor 2-positive breast cancer"[Title/Abstract])) AND (("Ado-Trastuzumab Emtansine"[Mesh]) OR ("trastuzumab emtansine (T-DM1)"[Title/Abstract] OR "Ado Trastuzumab Emtansine"[Title/Abstract] OR "Trastuzumab Emtansine"[Title/Abstract] OR Kadcyla[Title/Abstract] OR "Trastuzumab-DM1 Conjugate"[Title/Abstract] OR "Trastuzumab DM1 Conjugate"[Title/Abstract] OR "Trastuzumab-DM1"[Title/Abstract] OR "Trastuzumab DM1"[Title/Abstract] OR trastuzumab[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 210

Embase (Embase.com) (2021 ad Aprile 2023)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR

'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR

'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast

malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 her2 NEXT/2 positive

#5 #3 AND #4

#6 'trastuzumab emtansine'/exp/mj

#7 'trastuzumab emtansine (t-dm1)' OR 'ado trastuzumab emtansine' OR 'trastuzumab emtansine' OR kadcyla OR 'trastuzumab-dm1 conjugate' OR 'trastuzumab dm1 conjugate' OR 'trastuzumab-dm1' OR 'trastuzumab dm1' OR trastuzumab:ti,ab

#8 #6 OR #7

#9 #5 AND #8 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de) AND [2021-2023]/py

Records: 319

selezionati: 3 record

Q21: Nelle donne con carcinoma mammario triplo negativo (recettori ormonali negativi ed HER2-negativo) candidate a ricevere chemioterapia primaria/neoadiuvante, è raccomandabile l'aggiunta del platino ad uno schema standard con antracicline e taxani rispetto alla sola chemioterapia a base di antracicline e taxani?

MEDLINE (PubMed) (2020 ad Aprile 2023)

((((((((((("Triple Negative Breast Neoplasms"[Mesh])) OR (("triple negative breast cancer"[Title/Abstract] OR "triple negative breast neoplasms"[Title/Abstract] OR "triple negative breast tumor"[Title/Abstract])))))))) AND (((((((("Carboplatin"[Mesh]) OR "Platinum"[Mesh]) OR (Cisplatinum[Text Word] OR carboplatin[Text Word] OR Platinum[Text Word] OR "platinum compound"[Text Word] OR "platinum containing regime"[Text Word] OR biocisplatinum[Text Word] OR platino[Text Word] OR platinol[Text Word] OR paraplatin[Text Word])) OR (((cisplatin[Text Word] OR oxilaplatin[Text Word] OR carboplatin[Text Word])) AND ("Anthracyclines"[Mesh]) OR (Anthracyclines[Title/Abstract] OR Aclarubicin[Title/Abstract] OR daunorubicin title/abstract OR Carubicin[Title/Abstract] OR Doxorubicin[Title/Abstract] OR Idarubicin[Title/Abstract] OR Nogalamycin[Title/Abstract]) AND ("Taxoids"[Mesh])) OR (Paclitaxel[Text Word] OR albumin bound paclitaxel OR taxol OR taxoids))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 116

Embase (Embase.com) (2020 ad Aprile 2023)

#1 'triple negative breast cancer'/exp
 #2 (('breast neoplasm' OR 'breast cancer' OR breast) AND tumor* OR mammary) AND tumor* OR 'mammary neoplasms' OR 'triple negative breast cancer' OR 'triple negative breast neoplasms' OR 'triple negative breast tumor':ti,ab
 #3 #28 OR #29
 #4 'carboplatin'/exp OR 'cisplatin'/exp
 #5 cisplatinum OR carboplatinum OR platinum OR 'platinum compound*' OR 'platinum containing regime*' OR biocisplatinum OR platino OR platinol OR paraplatin OR cisplatin OR oxilaplatin OR carboplatin:de,ab,ti
 #6 #4 OR #5
 #7 'anthracycline'/exp OR (aclarubicin OR daunorubicin OR carubicin OR doxorubicin OR idarubicin OR nogalamycin):ti,ab
 #8 'taxoid'/exp OR (paclitaxel OR 'albumin-bound paclitaxel'):ti,ab
 #9 #6 AND #7 AND #8
 #10 #3 AND #9 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de) AND [2020-2023]/py

Records: 64

selezionati: 5 records

Q22: Dovrebbe un trattamento neoadiuvante con pembrolizumab + chemioterapia versus chemioterapia essere utilizzato per pazienti con carcinoma mammario triplo negativo ad alto rischio?

MEDLINE (PubMed) (2020 ad Aprile 2023)

((((((((((("Triple Negative Breast Neoplasms"[Mesh])) OR (("triple negative breast cancer"[Title/Abstract] OR "triple negative breast neoplasms"[Title/Abstract] OR "triple negative breast tumor"[Title/Abstract])))))))) AND (((("pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR (pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract]))

Records: 46

Embase (Embase.com) (2020 ad Aprile 2023)

#1 'triple negative breast cancer'/exp

#2 (('breast neoplasm' OR 'breast cancer' OR breast) AND tumo* OR mammary) AND tumo* OR 'mammary neoplasms' OR 'triple negative breast cancer' OR 'triple negative breast neoplasms' OR 'triple negative breast tumo*':ti,ab

#3 #28 OR #29

#4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'pembrolizumab' OR keytruda:ti,ab

#5 #3 AND #4

Records: 76

Selezionati: 1 record

GRADE Q23: 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?

MEDLINE (PubMed) (2020 ad Aprile 2023)

((((((((((("Triple Negative Breast Neoplasms"[Mesh]) OR (("triple negative breast cancer"[Title/Abstract] OR "triple negative breast neoplasms"[Title/Abstract] OR "triple negative breast tumo*"[Title/Abstract]))) AND (("pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR (pembrolizumab[Title/Abstract] OR Keytruda[Title/Abstract])))

Records: 46

Embase (Embase.com) (2020 ad Aprile 2023)

#1 'triple negative breast cancer'/exp

#2 (('breast neoplasm' OR 'breast cancer' OR breast) AND tumo* OR mammary) AND tumo* OR 'mammary neoplasms' OR 'triple negative breast cancer' OR 'triple negative breast neoplasms' OR 'triple negative breast tumo*':ti,ab

#3 #28 OR #29

#4 'pembrolizumab'/exp/mj OR 'pembrolizumab' OR keytruda:ti,ab

#5 #3 AND #4

Records: 76

selezionati: records

Q24: 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)?

Q25 In pazienti con carcinoma mammario in fase precoce/HR+ in post-menopausa (naturale, chirurgica, da chemioterapia o da LH-RHa), l'avvio della terapia con bifosfonati o denosumab per la prevenzione primaria delle fratture ossee è raccomandato sin dall'inizio della terapia ormonale adiuvante?

MEDLINE (PubMed) (2021 ad Aprile 2023)

((((((((((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract]))) AND (('Genes, erbB-2'[Mesh]) OR (('HER2-negative'[Title/Abstract] OR 'HER2 negative'[Title/Abstract] OR 'HER2 negative

breast cancer'[Title/Abstract] OR 'HER2- negative breast cancer'[Title/Abstract])))))))) AND ("olaparib"
[Supplementary Concept]) OR "Denosumab"[Mesh]) OR ("olaparib"[Title/Abstract] OR
"Denosumab"[Title/Abstract])

Records: 79

Embase (Embase.com) (2021 ad Aprile 2023)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR
'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast'
OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR
'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR
'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR
'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR
'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR
'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR
'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ'
OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'her2 negative breast cancer'/exp/mj

#5 'her2 negative' OR 'her2 negative breast cancer' OR 'her2- negative breast cancer':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 'olaparib'/exp/mj OR 'Denosumab'/exp/mj

#9 'olaparib'/exp/mj OR 'Denosumab':ti,abj

#10 #8 OR #9

#11 #7 AND #10

Records: 101

selezionati Q24:1;Q25:5 records

Q26: Nel programma di follow-up del carcinoma mammario operato l'esame obiettivo è raccomandabile ogni 3-6 mesi durante i primi 3 anni, quindi ogni 6-12 mesi per i 2 anni successivi e quindi annualmente?

Q27: 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?

Q28: In assenza di sospetto clinico, è raccomandabile un follow-up "intensivo" con l'utilizzo di indagini strumentali quali radiografia del torace, ecografia addominale, TC encefalo-torace-addome, TC-PET con FdG, scintigrafia ossea, come anche la determinazione dei marcatori tumorali (CEA, CA 15.3)?

MEDLINE (PubMed) (2021 ad Aprile 2023)

((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract]
OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract]
OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers,
Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of
Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant
Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant
Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract]
OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR
'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR
'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR
'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR
'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR
'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR
'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast
Carcinomas'[Title/Abstract])))))))))))) AND (("Mammography"[Mesh]) OR "Fluorodeoxyglucose
F18"[Mesh]) OR "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh])) OR (Mammographies[Title/Abstract] OR
'Digital Mammography'[Title/Abstract] OR 'Digital Mammographies'[Title/Abstract] OR 'Digital Breast
Tomosynthesis'[Title/Abstract] OR 'Digital Breast Tomosyntheses'[Title/Abstract] OR '3D-

Mammography'[Title/Abstract] OR '3D Mammography'[Title/Abstract] OR '3D-Mammographies'[Title/Abstract] OR 'X-ray Breast Tomosynthesis'[Title/Abstract] OR 'X ray Breast Tomosynthesis'[Title/Abstract] OR 'X-ray Breast Tomosyntheses'[Title/Abstract] OR '18F-FDG'[Title/Abstract] OR '18FDG'[Title/Abstract] OR '18FDG PET'[Title/Abstract] OR '18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography'[Title/Abstract] OR 'Bone SPECT/CT'[Title/Abstract] OR 'bone CT scan'[Title/Abstract] OR 'bone scan'[Title/Abstract] OR 'CT scan'[Title/Abstract] OR 'CT scans'[Title/Abstract] OR CEA[Title/Abstract] OR 'CA15.3'[Title/Abstract])) AND (((('Patient Selection'[Mesh]) OR "Patient Care Team"[Mesh])) OR ('systemic treatment'[Title/Abstract] OR followup[Title/Abstract] OR 'follow-up'[Title/Abstract] OR surveillance[Title/Abstract])) AND (((((((('Meta-Analysis as Topic'[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 35

Embase (Embase.com) (2021 ad Aprile 2023)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'mammography'/exp/mj OR 'fluorodeoxyglucose f 18'/exp/mj OR 'x-ray computed tomography'/exp/mj

#5 mammographies OR 'digital mammography' OR 'digital mammographies' OR 'digital breast tomosynthesis' OR 'digital breast tomosyntheses' OR '3d-mammography' OR '3d mammography' OR '3d-mammographies' OR 'x-ray breast tomosynthesis' OR 'x ray breast tomosynthesis' OR 'x-ray breast tomosyntheses' OR '18f-fdg' OR '18fdg' OR '18fdg pet' OR '18f-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography' OR 'bone spect/ct' OR 'bone ct scan' OR 'bone scan' OR 'ct scan' OR 'ct scans' OR cea OR 'ca15.3':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'patient care'/exp/mj

#8 'systemic treatment' OR followup OR 'follow-up' OR surveillance:ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

Records: 28

selezionati Q26:8; Q27:18; Q28:13 records

Q29: Nei casi di trattamento adiuvante con antiaromatasi, è raccomandabile la valutazione della salute dell'osso, con mineralometria ossea e test endocrinologici?

MEDLINE (PubMed) (2021 ad Aprile 2023)

((((((((((((((((((((('Breast Neoplasms'[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR

'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))))))))) AND (((('Aromatase Inhibitors'[Mesh]) OR "Neoadjuvant Therapy"[Mesh]) OR ('endocrine therapy'[Title/Abstract] OR neoadjuvant endocrine therapy'[Title/Abstract]))) AND (('Absorptiometry, Photon'[Mesh]) OR ('Bone Densitometry'[Title/Abstract] OR DEXA[Title/Abstract] OR DXA[Title/Abstract] OR 'DEXA scan'[Title/Abstract] OR 'DXA scan'[Title/Abstract])) AND (((((((('Meta-Analysis as Topic'[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 5

Embase (Embase.com) (2021 ad Aprile 2023)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'aromatase inhibitor'/exp/mj OR 'neoadjuvant therapy'/exp/mj

#5 'endocrine therapy' OR neoadjuvant OR 'endocrine therapy':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'photon absorptiometry'/exp/mj

#8 'bone densitometry' OR dexa OR dxa OR 'dexa scan' OR 'dxa scan':ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

Records: 4

Selezionati 10 records

Q30: 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 3-4 mesi durante la terapia e quindi a 18 e 24 mesi dall'inizio della cura?

MEDLINE (PubMed) (2021 ad Aprile 2023)

((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))))))))))))) AND (((((((('Trastuzumab'[Mesh]) OR (Herceptin[Title/Abstract] OR Trazimera[Title/Abstract] OR 'Trastuzumab-qyyp'[Title/Abstract] OR 'Trastuzumab qyyp'[Title/Abstract]))) AND (('Cardiotoxicity'[Mesh]) OR

(Cardiotoxicities[Title/Abstract] OR 'Cardiac Toxicity'[Title/Abstract] OR 'Cardiac Toxicities'[Title/Abstract] OR 'cardiomyopathies'[Title/Abstract] OR 'cardiac dysfunction'[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 54

Embase (Embase.com) (2021 ad Aprile 2023)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'trastuzumab'/exp/mj

#5 herceptin OR trazimera OR 'trastuzumab-qyyp' OR 'trastuzumab qyyp':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'cardiotoxicity'/exp/mj

#8 cardiotoxicities OR 'cardiac toxicity' OR 'cardiac toxicities' OR cardiomyopathies OR 'cardiac dysfunction':ti,ab

#9 #7 OR #8

#11 #3 AND #6 AND #9

Records: 30

selezionati 15 records

Q31: Per le pazienti con carcinoma mammario che ricevono trattamento con tamoxifene adiuvante, la valutazione ginecologica associata a ecografia transvaginale (TV) è raccomandabile a cadenza annuale?

MEDLINE (PubMed) (2021 ad Aprile 2023)

((((((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))]))) AND (((("Tamoxifen/adverse effects"[Mesh] OR "Tamoxifen/therapeutic use"[Mesh]))) OR (Nolvadex[Title/Abstract] OR Novaldex[Title/Abstract] OR 'Tamoxifen Citrate'[Title/Abstract] OR Tomaxithen[Title/Abstract] OR Zitazonium[Title/Abstract] OR Soltamox[Title/Abstract])) AND (((("Endometrium"[Mesh]) OR "Endometrial Neoplasms"[Mesh])) OR ('Endometrial Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Endometrial Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'endometrial cancer'[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical

Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))))))))

Records: 5

Embase (Embase.com) (2021 ad Aprile 2023)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'tamoxifen'/exp/mj

#5 nolvadex OR novaldex OR 'tamoxifen citrate' OR tomoxithen OR zitazonium OR soltamox:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'endometrium tumor'/exp/mj

#8 'endometrial neoplasm' OR 'endometrial carcinoma' OR 'endometrial cancer':ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#11 #3 AND #6 AND #9 AND #10

Records: 3

selezionati 9 records

Q32: L'adozione di uno stile di vita che comprenda interventi dietetici (per il controllo del sovrappeso/obesità) e l'esercizio fisico regolare, è raccomandabile per tutte le pazienti operate di tumore al seno, per ridurre il rischio di recidiva tumorale?

MEDLINE (PubMed) (2021 ad Aprile 2023)

(((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))))) AND (((("Exercise"[Mesh]) OR "Exercise Therapy"[Mesh]) OR "Exercise Movement Techniques"[Mesh])) OR (Exercise*[Title/Abstract] OR "Physical Activity"[Title/Abstract] OR "Physical Activities"[Title/Abstract] OR "Physical Exercise"[Title/Abstract] OR "Physical Exercises"[Title/Abstract] OR "Remedial Exercise"[Title/Abstract] OR "Remedial Exercises"[Title/Abstract] OR "Exercise Therapies"[Title/Abstract] OR "Exercise Therapy"[Title/Abstract] OR "Rehabilitation Exercise"[Title/Abstract] OR "Rehabilitation Exercises"[Title/Abstract] OR "Exercise Movement Technics"[Title/Abstract] OR "Pilates-Based Exercises"[Title/Abstract] OR "Pilates Based Exercises"[Title/Abstract] OR "Pilates training"[Title/Abstract])))) AND ((("Diet"[Mesh]) OR ('Dietary fat reduction'[Title/Abstract] OR 'dietary

intervention'[Title/Abstract])))) AND (((((((((((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))))))))))))

Records: 24

Embase (Embase.com) (2021 ad Aprile 2023)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'exercise'/exp/mj OR 'kinesiotherapy'/exp/mj OR 'physical activity'/exp/mj

#5 exercise* OR 'physical activity' OR 'physical activities' OR 'physical exercise' OR 'physical exercises' OR 'remedial exercise' OR 'remedial exercises' OR 'exercise therapies' OR 'exercise therapy' OR 'rehabilitation exercise' OR 'rehabilitation exercises' OR 'exercise movement technics' OR 'pilates-based exercises' OR 'pilates based exercises' OR 'pilates training':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'diet therapy'/exp/mj

#8 'dietary fat reduction' OR 'dietary intervention':ti,ab

#9 #7 OR #8

#11 #3 AND #6 AND #9

Records: 25

selezionati 20 records

Q33: 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?

Q34: In pazienti di età ≥ 70 anni, che sono state sottoposte a chirurgia conservativa sulla mammella (BCS) per un carcinoma mammario invasivo a basso rischio e che ricevono endocrinoterapia adiuvante, l'omissione della radioterapia può rappresentare un'alternativa alla radioterapia su tutto il corpo mammario (WBI)?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Febbraio 2021)

("breast/pathology"[MeSH Terms] OR "breast/surgery"[MeSH Terms] OR "Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Breast Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Breast Tumors"[Title/Abstract] OR "Breast Tumor"[Title/Abstract] OR "Breast Cancer"[Title/Abstract] OR "Mammary Cancer"[Title/Abstract] OR "cancer mammary"[Title/Abstract] OR "cancers mammary"[Title/Abstract] OR "Mammary Cancers"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Malignant Tumor of Breast"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Tumor"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Tumors"[Title/Abstract] OR "Cancer of Breast"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Breast"[Title/Abstract] OR "Mammary Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Human Mammary Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Mammary Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Human Mammary Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Mammary Neoplasms"[Title/Abstract] OR "human mammary neoplasm*"[Title/Abstract] OR "breast carcinoma*"[Title/Abstract] OR "carcinoma, ductal, breast"[MeSH Terms]) OR "Ductal Carcinoma In Situ"[Title/Abstract] OR "ductal carcinoma"[Title/Abstract]) AND ("mastectomy, segmental"[MeSH Terms] OR ("breast conserving surgery"[Title/Abstract] OR "breast-conserving"[Title/Abstract] OR "breast conserving surgery"[Title/Abstract])) AND ("dose fractionation, radiation"[MeSH Terms] OR ("whole breast irradiation"[Title/Abstract] OR "irradiation"[Title/Abstract] OR "whole-breast radiotherapy"[Title/Abstract])) AND ("Aged"[MeSH Terms] OR "aged, 80 and over"[MeSH Terms] OR ("elderly population"[Title/Abstract]

OR "elderly"[Text Word] OR "elders"[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract] OR "aged 65"[Title/Abstract] OR "65 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR "older person*"[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "older adult*"[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR "Nonagenarians"[Text Word] OR "Octogenarians"[Text Word] OR "Centenarians"[Text Word] OR (("Aged"[MeSH Terms] OR "Aged"[All Fields]) AND "over 70"[Title]) OR "aged over 80"[Title] OR "aged over 90"[Title])) AND ("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR ("randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract]))))

Records: 348

Embase (Embase.com) (1974 a Maggio 2020)

#1 'breast tumor'/exp

#2 'breast neoplasms pathology'/exp

#3 'breast neoplasms' OR 'breast cancer' OR 'breast tumors' OR 'breast tumours':ti,ab

#4 'mammary tumors' OR 'mammary tumours' OR 'mammary neoplasms':ti,ab

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6 'partial mastectomy'/exp/mj

#7 'breast conserving surgery' OR 'breast-conserving' OR 'breast conserving surgery':ti,ab

#8 #6 OR #7

#9 'radiation dose fractionation'/exp/mj

#10 'whole breast irradiation' OR irradiation OR 'whole-breast radiotherapy':ti,ab

#11 #9 OR #10

#12 #5 AND #8 AND #11

#13 (((('elderly population' OR elderly OR elders OR 'elderly patient' OR 'elderly patients' OR 'elderly people' OR 'aged 70' OR 'aged 80' OR '70 years old' OR 'older person' OR 'older persons' OR 'older adult*' OR 'older adults' OR 'oldest old' OR nonagenarians OR octogenarians OR centenarians OR aged) AND over AND 70 OR aged) AND over AND 80 OR aged) AND over AND 90:ti,ab

#14 #12 AND #13

#15 #12 AND #13 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 6

selezionati Q33:1;Q34:4 records

Q35: Nelle pazienti anziane “fit” con carcinoma mammario operato e candidate a chemioterapia adiuvante è raccomandabile un trattamento polichemioterapico rispetto ad una monochemioterapia?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Febbraio 2021)

((("Breast Neoplasms/surgery"[Mesh]) OR ("Breast Tumors"[Title/Abstract] OR "Breast Tumor"[Title/Abstract] OR "Breast Cancer"[Title/Abstract] OR "Mammary Cancer"[Title/Abstract] OR "cancer mammary"[Title/Abstract] OR "cancers mammary"[Title/Abstract] OR "Mammary Cancers"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Malignant Tumor of Breast"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Tumor"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Tumors"[Title/Abstract] OR "Cancer of Breast"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Breast"[Title/Abstract] OR "Mammary Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Human Mammary Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Mammary Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Human Mammary Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Mammary Neoplasms"[Title/Abstract] OR "human mammary neoplasm*"[Title/Abstract] OR "breast carcinoma*"[Title/Abstract] OR "carcinoma, ductal, breast"[MeSH Terms]) OR "Ductal Carcinoma In Situ"[Title/Abstract] OR "ductal carcinoma"[Title/Abstract])) AND (((((((("Cyclophosphamide/administration and dosage"[Mesh] OR "Cyclophosphamide/therapeutic use"[Mesh]) OR ("Methotrexate/administration and dosage"[Mesh] OR "Methotrexate/therapeutic use"[Mesh]) OR ("Fluorouracil/administration and dosage"[Mesh] OR "Fluorouracil/therapeutic use"[Mesh]) OR ("Doxorubicin/administration and dosage"[Mesh] OR "Doxorubicin/therapeutic use"[Mesh]))))

use"[Mesh])) OR ("Capecitabine/administration and dosage"[Mesh] OR "Capecitabine/therapeutic use"[Mesh])) OR ("Docetaxel/administration and dosage"[Mesh] OR "Docetaxel/therapeutic use"[Mesh])) OR (cyclophosphamide [Title/Abstract] OR Sendoxan[Title/Abstract] OR Cytophosphane[Title/Abstract] OR Cytosan[Title/Abstract] OR Endoxan[Title/Abstract] OR Neosar[Title/Abstract] OR Procytox[Title/Abstract] OR Cyclophosphane[Title/Abstract] OR methotrexate[Title/Abstract] OR Mexate[Title/Abstract] OR Amethopterin[Title/Abstract] OR fluorouracil[Title/Abstract] OR Adrucil[Title/Abstract] OR Carac[Title/Abstract] OR Efudix[Title/Abstract] OR doxorubicin[Title/Abstract] OR Farmiblastina[Title/Abstract] OR Ribodoxo[Title/Abstract] OR Rubex[Title/Abstract] OR Adriamycin[Title/Abstract] OR Adriblastin*[Title/Abstract] OR Adriablastin*[Title/Abstract] OR Adrimedac[Title/Abstract] OR capecitabine[Title/Abstract] OR Xeloda[Title/Abstract] OR docetaxel[Title/Abstract] OR Taxotere[Title/Abstract])) AND (((("Aged"[MeSH Terms] OR "aged, 80 and over"[MeSH Terms] OR ("elderly population"[Title/Abstract] OR "elderly"[Text Word] OR "elders"[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract] OR "aged 65"[Title/Abstract] OR "65 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR "older person*"[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "older adult*"[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR "Nonagenarians"[Text Word] OR "Octogenarians"[Text Word] OR "Centenarians"[Text Word] OR ("Aged"[MeSH Terms] OR "Aged"[All Fields]) AND "over 70"[Title]) OR "aged over 80"[Title] OR "aged over 90"[Title]))) OR ("elderly breast cancer patients"[Title/Abstract] OR "elderly patients with breast cancer"[Title/Abstract]))

Results: 1325

Embase (Embase.com) (1974 a Febbraio 2021)

#1 'breast tumor'/exp

#2 'breast neoplasms pathology'/exp

#3 'breast neoplasms' OR 'breast cancer' OR 'breast tumors' OR 'breast tumours':ti,ab

#4 'mammary tumors' OR 'mammary tumours' OR 'mammary neoplasms':ti,ab

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6 'elderly population' OR elderly OR elders OR 'elderly patient' OR 'elderly patients' OR 'elderly people' OR 'aged 70' OR 'aged 80' OR '70 years old' OR 'older person' OR 'older persons' OR 'older adult*' OR 'older adults' OR 'oldest old' OR nonagenarians OR octogenarians OR centenarians OR aged OR 'over 70 or aged' OR 'over 80 aged' OR 'over 90':ti,ab

#7 #5 AND #6

#8 'cyclophosphamide'/exp/mj OR 'methotrexate'/exp/mj OR 'fluorouracil'/exp/mj OR 'doxorubicin'/exp/mj OR 'capecitabine'/exp/mj OR 'docetaxel'/exp/mj

#9 cyclophosphamide OR sendoxan OR cytophosphane OR cytosan OR endoxan OR neosar OR procytox OR cyclophosphane OR methotrexate OR mexate OR amethopterin OR fluorouracil OR adrucil OR carac OR efudix OR doxorubicin OR farmiblastina OR ribodoxo OR rubex OR adriamycin OR adriblastin* OR adriablastin* OR adrimedac OR capecitabine OR xeloda OR docetaxel OR taxotere:ti,ab

#10 #8 OR #9

#11 #7 AND #10

#12 #7 AND #10 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Results: 1674

selezionati: 2

Q36: Nella paziente anziana “fit” con carcinoma mammario operato HER2-positivo di diametro superiore ad 1 cm o N+ è raccomandabile l'utilizzo del trastuzumab in associazione a chemioterapia rispetto a sola chemioterapia adiuvante?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Febbraio 2021)

((("Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("Breast Tumors"[Title/Abstract] OR "Breast Tumor"[Title/Abstract] OR "Breast Cancer"[Title/Abstract] OR "Mammary Cancer"[Title/Abstract] OR "cancer mammary"[Title/Abstract] OR "cancers mammary"[Title/Abstract] OR "Mammary Cancers"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Malignant Tumor of Breast"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Tumor"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Tumors"[Title/Abstract] OR "Cancer of Breast"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Breast"[Title/Abstract] OR "Mammary Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Human Mammary Carcinomas"[Title/Abstract] OR

"Mammary Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Human Mammary Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Mammary Neoplasms"[Title/Abstract] OR "human mammary neoplasm*"[Title/Abstract] OR "breast carcinoma*"[Title/Abstract] OR "carcinoma, ductal, breast"[MeSH Terms] OR "Ductal Carcinoma In Situ"[Title/Abstract] OR "ductal carcinoma"[Title/Abstract])) AND ("her2 positive"[Title/Abstract] OR "her2 positive"[Title/Abstract] OR "HER2"[Title/Abstract] OR "her2 positive breast cancer"[Title/Abstract] OR "her2 positive breast cancer"[Title/Abstract])) OR ("her2 positive"[Title/Abstract] OR "hormone receptor-positive"[Title/Abstract])) AND ("Aged"[MeSH Terms] OR "aged, 80 and over"[MeSH Terms] OR ("elderly population"[Title/Abstract] OR "elderly"[Text Word] OR "elders"[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract] OR "aged 65"[Title/Abstract] OR "65 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR "older person*"[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "older adult*"[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR "Nonagenarians"[Text Word] OR "Octogenarians"[Text Word] OR "Centenarians"[Text Word] OR ("Aged"[MeSH Terms] OR "Aged"[All Fields]) AND "over 70"[Title]) OR "aged over 80"[Title] OR "aged over 90"[Title]) AND ("Trastuzumab"[MeSH Terms] OR "Herceptin"[Title/Abstract] OR "Trazimera"[Title/Abstract])) AND ("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR ("randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract]))))

Records: 612

Embase (Embase.com) (1974 a Febbraio 2021)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR

'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR

'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast

malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR '

mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR

'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma'

OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms'

OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human'

OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma i n

situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer'/exp/mj

#5 'her2-positive' OR 'her2 positive' OR her2 OR 'her2-positive breast cancer' OR 'her2 positive breast cancer':ti,ab

#6 #4 OR # 5

#7 'trastuzumab'/exp/mj

#8 herceptin OR trazimera OR 'trastuzumab-qyyp' OR 'trastuzumab qyyp':ti,ab

#9 #6 OR #7

#10 #3 AND #6 AND #9 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 786

selezionati 7 records

QUESITO GRADE 37: Nelle pazienti con carcinoma mammario operato e mutazione BRCA, la mastectomia controlaterale profilattica è indicata?

MEDLINE (PubMed) (2021 ad Aprile 2023)

(((((((((((((((((("Breast Neoplasms/genetics"[Mesh] OR "Breast Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Breast Neoplasms/prevention and control"[Mesh] OR "Breast Neoplasms/surgery"[Mesh]))))))))))) OR "breast neoplasm"[Title/Abstract] OR "breast cancer"[Title/Abstract] OR breast tumo*[Title/Abstract] OR mammary tumo*[Title/Abstract] OR "mammary neoplasms"[Title/Abstract])))) AND (((((((("Genes,

BRCA1"[Mesh]) OR "Genes, BRCA2"[Mesh])) OR "genes"[Title/Abstract]) OR "brca1/2"[Title/Abstract]) OR "genes brca1/brca2"[Title/Abstract]) OR "genetic predisposition to diseases"[Title/Abstract]) OR "genetic predisposition") OR "genetic screening"[Title/Abstract])))) AND (((((((("Mammoplasty"[Mesh]) OR "Mastectomy"[Mesh])) OR "mammoplasty"[Title/Abstract]) OR mammoplast*[Title/Abstract]) OR mammoplast*[Title/Abstract]) OR "lymph node"[Title/Abstract]) OR "lymph node resection"[Title/Abstract]) OR "mastectomy"[Title/Abstract]) OR mastectom*[Title/Abstract])))) AND (((((((("Prophylactic Mastectomy"[Mesh]) OR prophylac*[Title/Abstract]) OR "prophylaxis"[Title/Abstract]) OR "prophylactic mastectomy"[Title/Abstract]) OR "prophylactic surgery"[Title/Abstract]) OR "preventive mastectomy"[Title/Abstract]) OR "subcutaneous mastectomy"[Title/Abstract]) OR "hypertrophy"[Title/Abstract]))

Records: 4

Embase (Embase.com) (2021 ad Aprile 2023)

#1 'breast tumor'/exp

#2 'breast neoplasms pathology'/exp

#3 'breast neoplasms' OR 'breast cancer' OR 'breast tumors' OR 'breast tumours':ti,ab

#4 'mammary tumors' OR 'mammary tumours' OR 'mammary neoplasms':ti,ab

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6 'genes, brca1'/exp OR 'genes, brca1'

#7 'genes, brca2'/exp OR 'genes, brca2'

#8 gene NEXT/4 brca1

#9 gene NEXT/4 brca2

#10 gene NEAR/4 (mutation OR 'disease predisposition')

#11 'gene brca1' NEAR/4 (mutation OR 'disease predisposition')

#12 'gene brca2' NEAR/4 (mutation OR 'disease predisposition')

#13 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12

#14 'breast reconstruction'/exp OR 'breast reconstruction'

#15 'mastectomy'/exp OR 'mastectomy'

#16 'mammoplasty' OR 'mammoplasty' OR mammoplast* OR mammoplast* OR mastectomy OR mastectom*

#17 'lymph node' NEAR/4 'resection'

#18 #14 OR #15 OR #16 OR #17

#19 'prophylactic mastectomy'/exp OR 'prophylactic mastectomy'

#20 'prophylactic mastectomy' OR 'prophylactic surgery' OR 'preventive mastectomy' OR 'subcutaneous mastectomy' OR 'hypertrophy':ti,ab

#21 #19 OR #20

#22 #5 AND #13 AND #18 AND #21

Records: 5

selezionati records



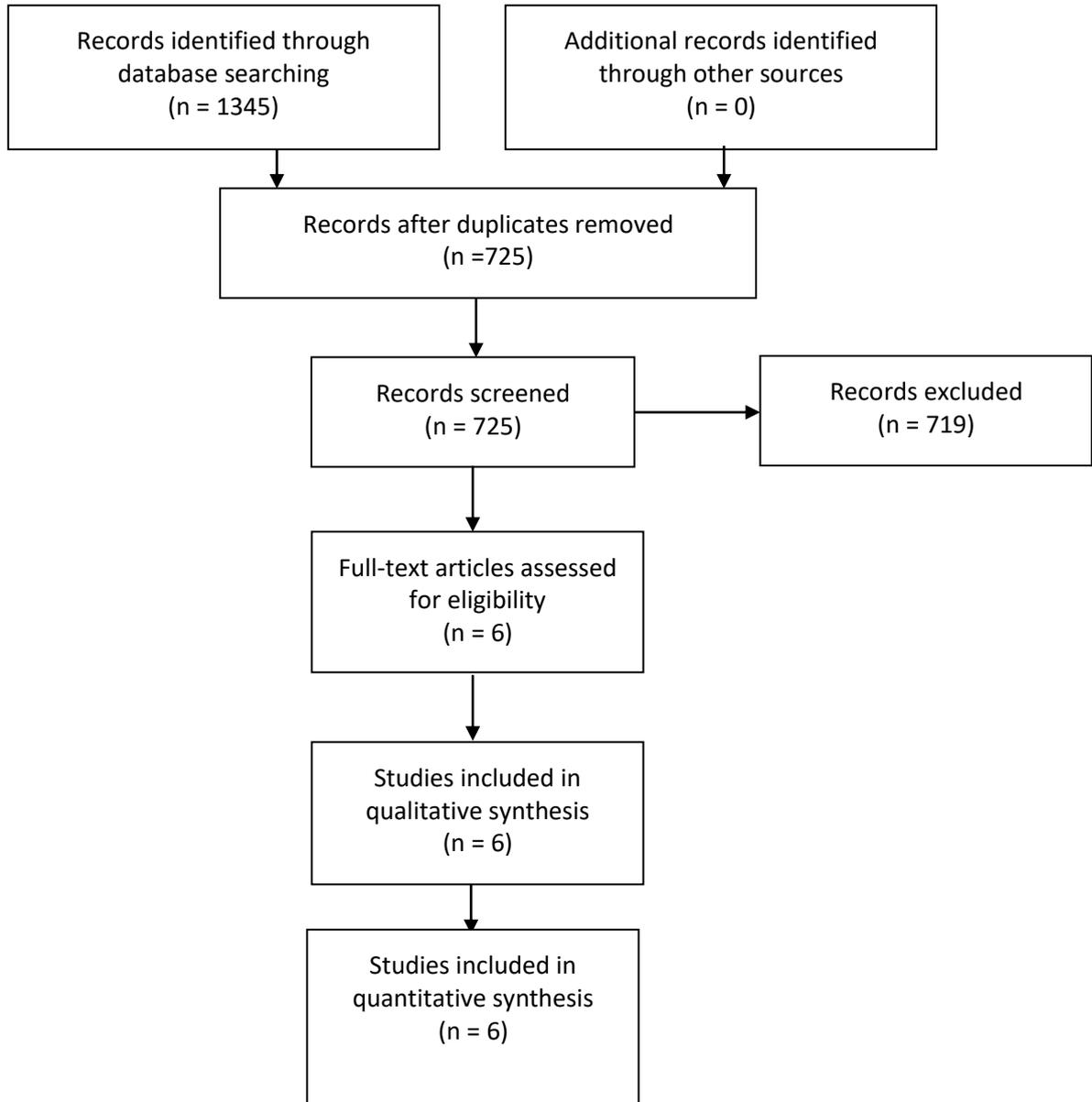
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1

Identification

Screening

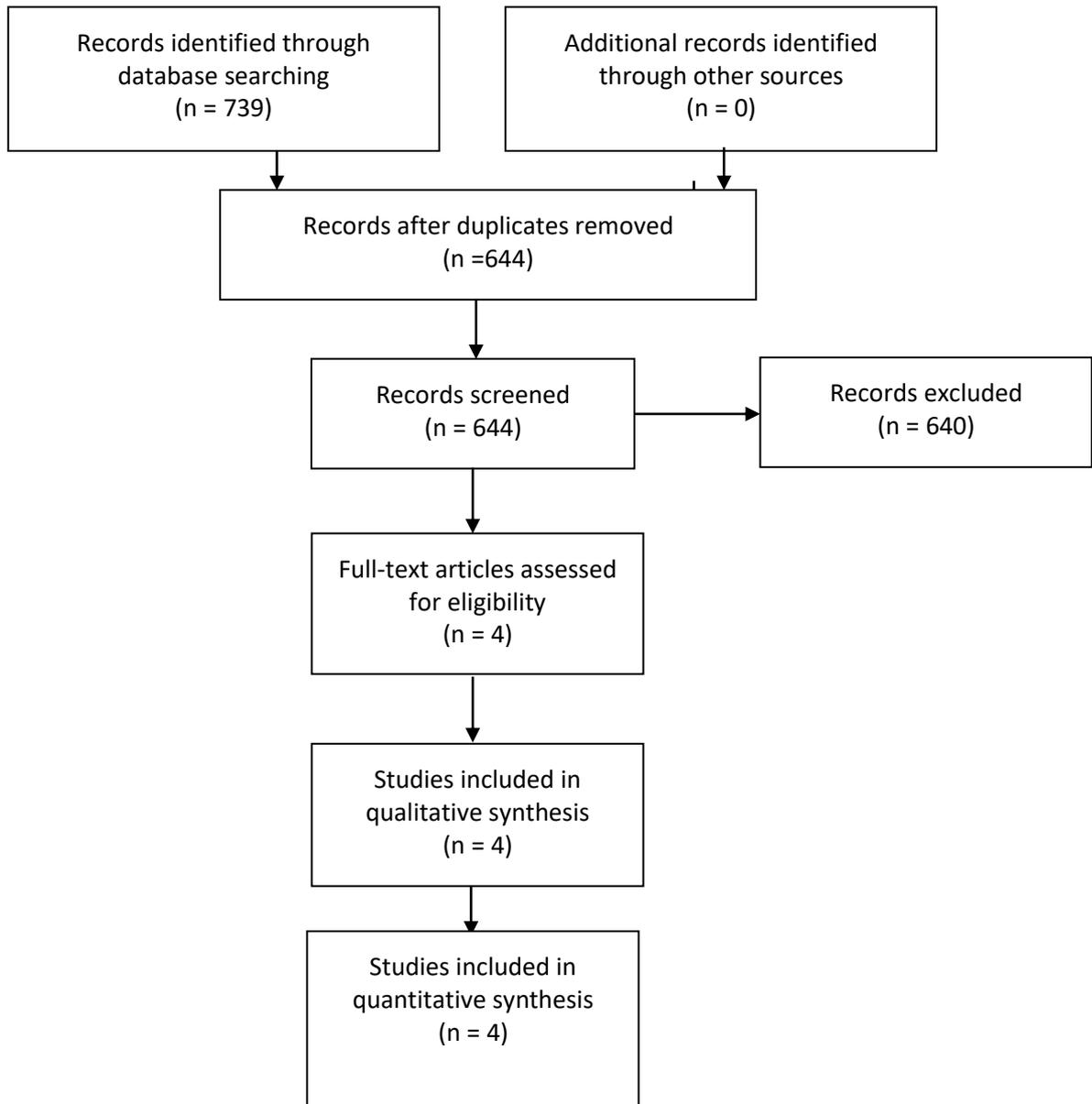
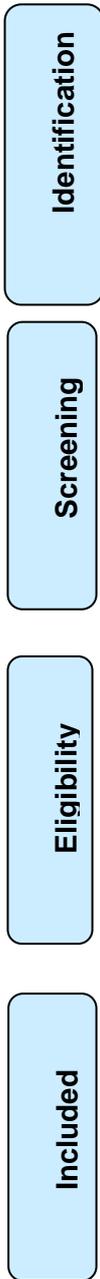
Eligibility

Included





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2





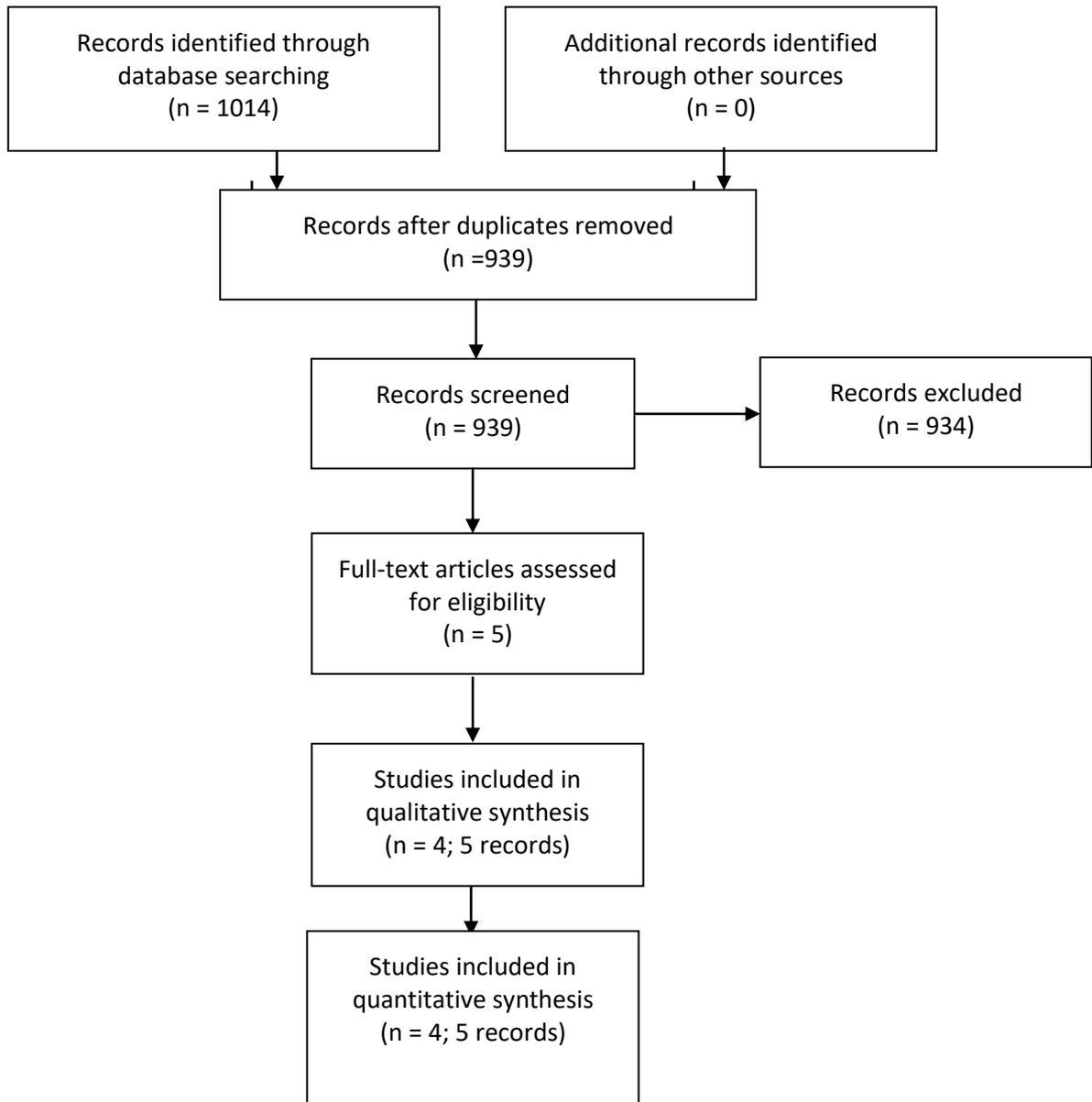
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3

Identification

Screening

Eligibility

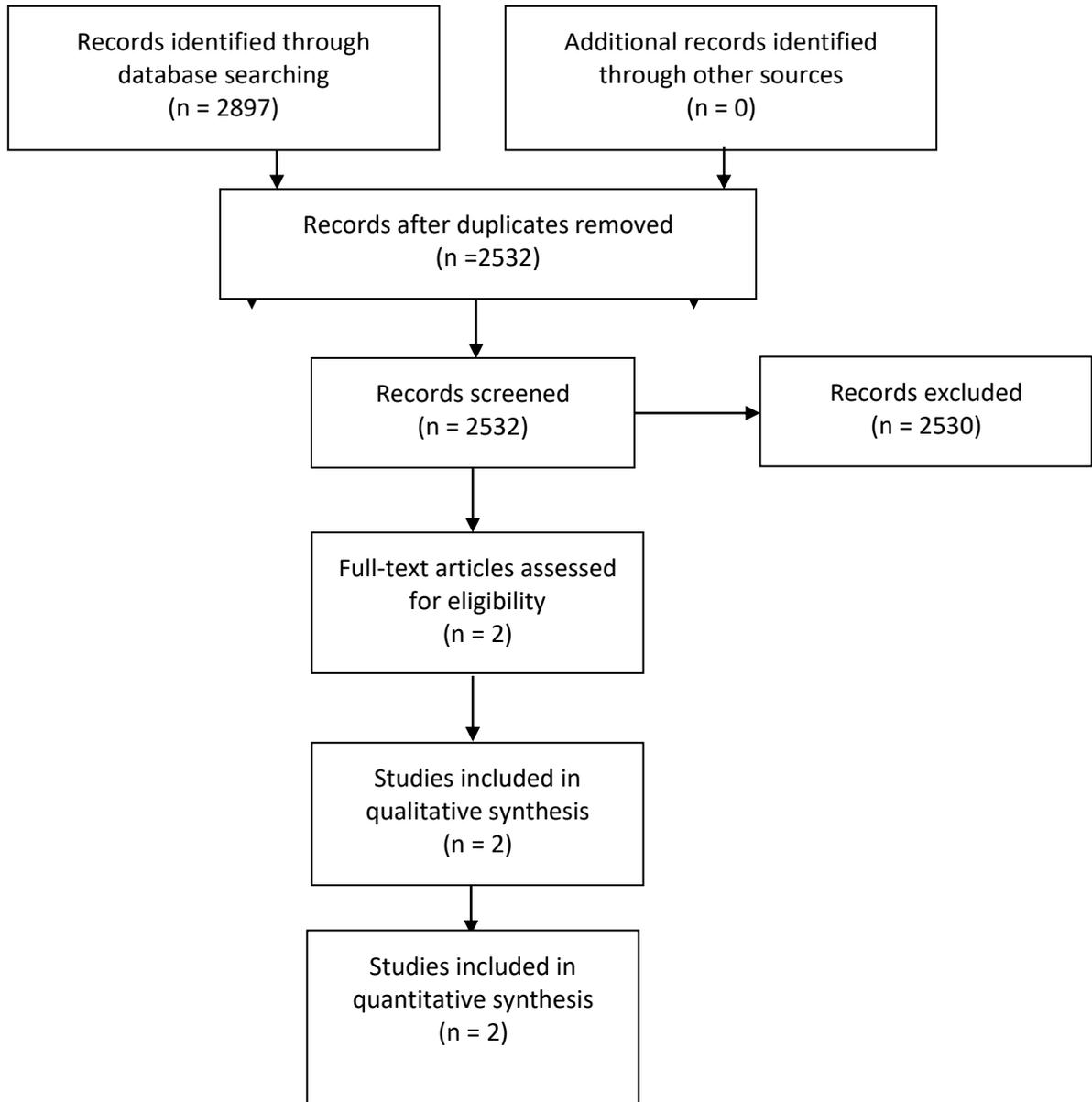
Included





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4

- Identification
- Screening
- Eligibility
- Included





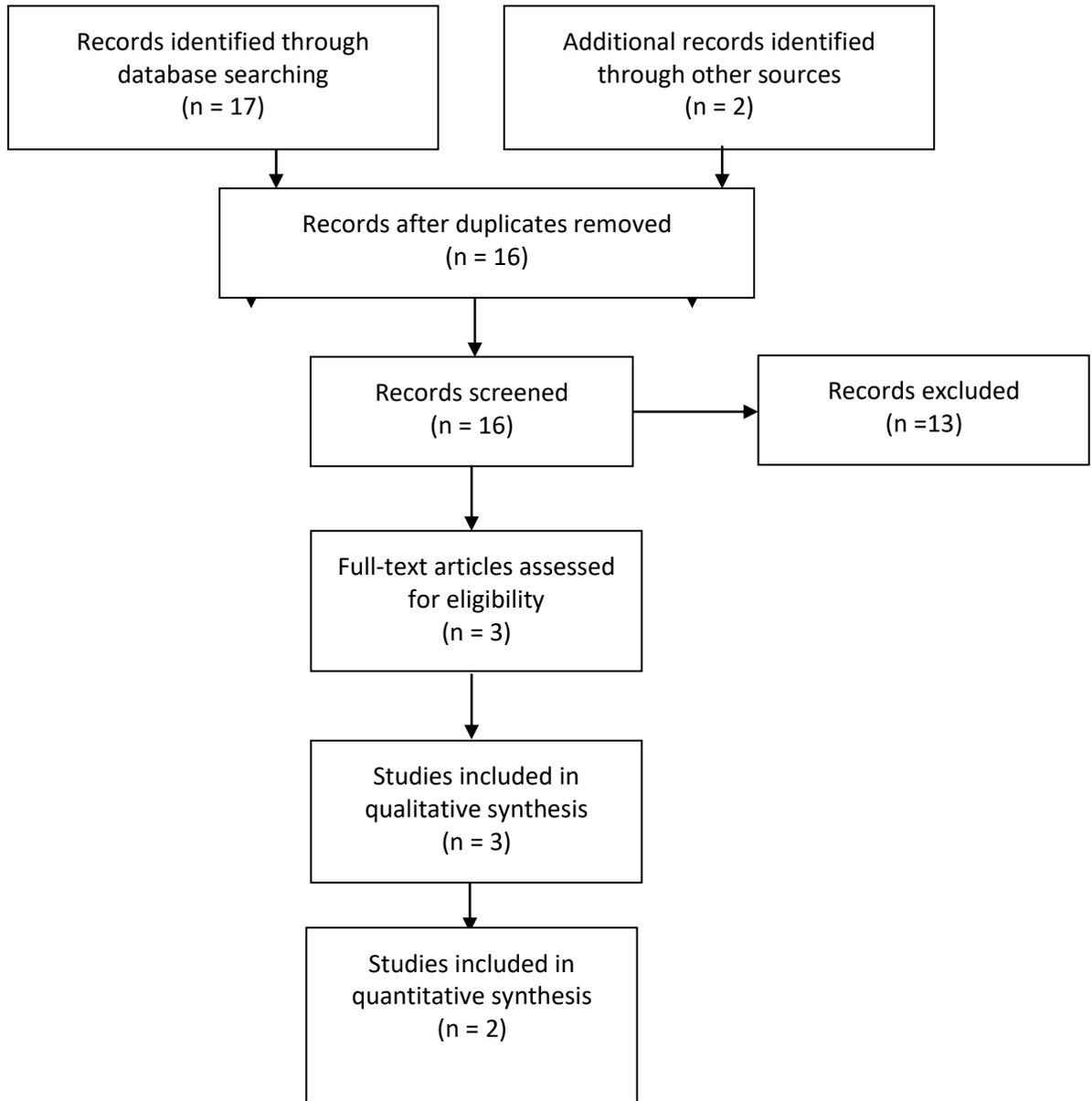
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5

Identification

Screening

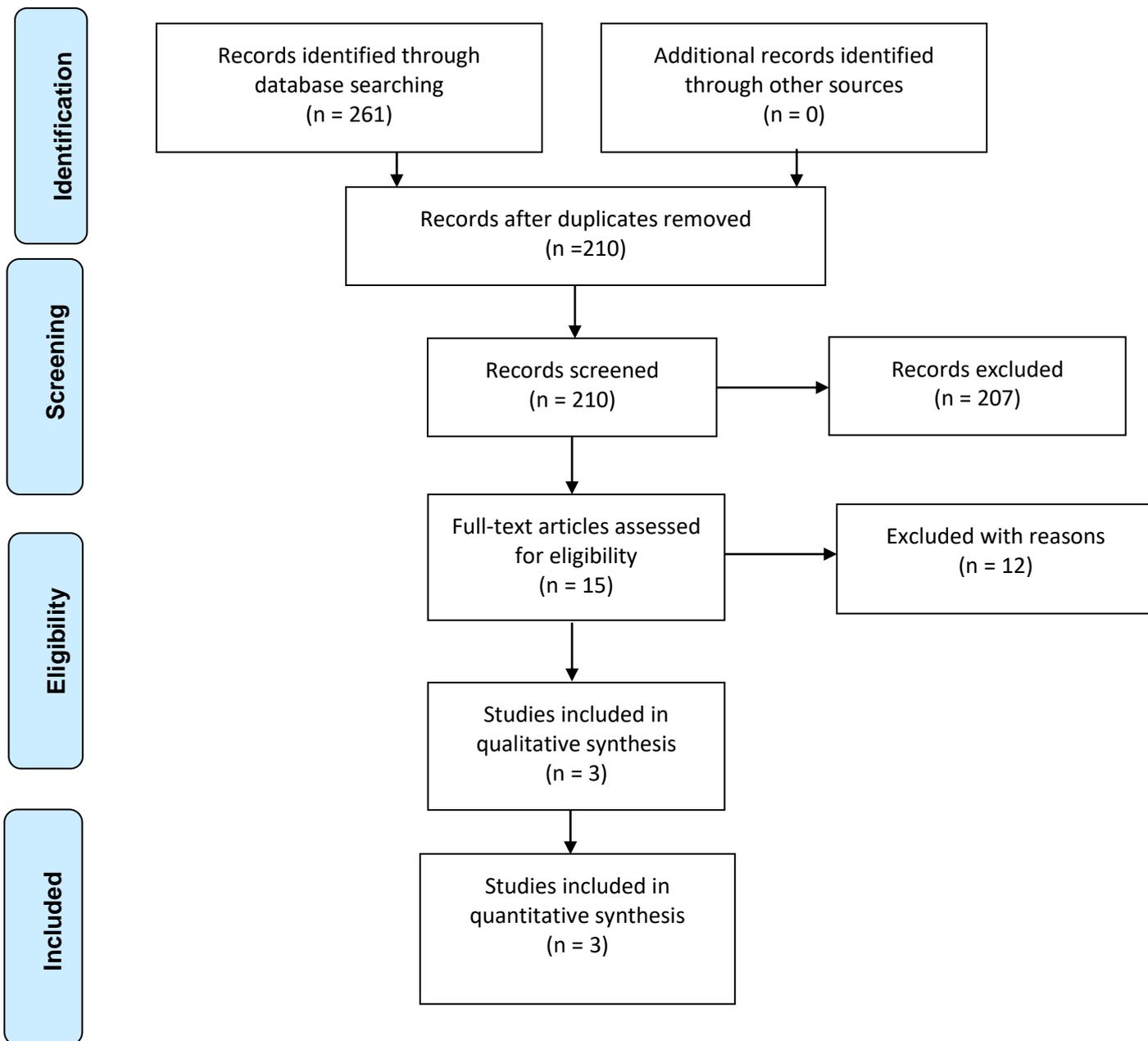
Eligibility

Included





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6





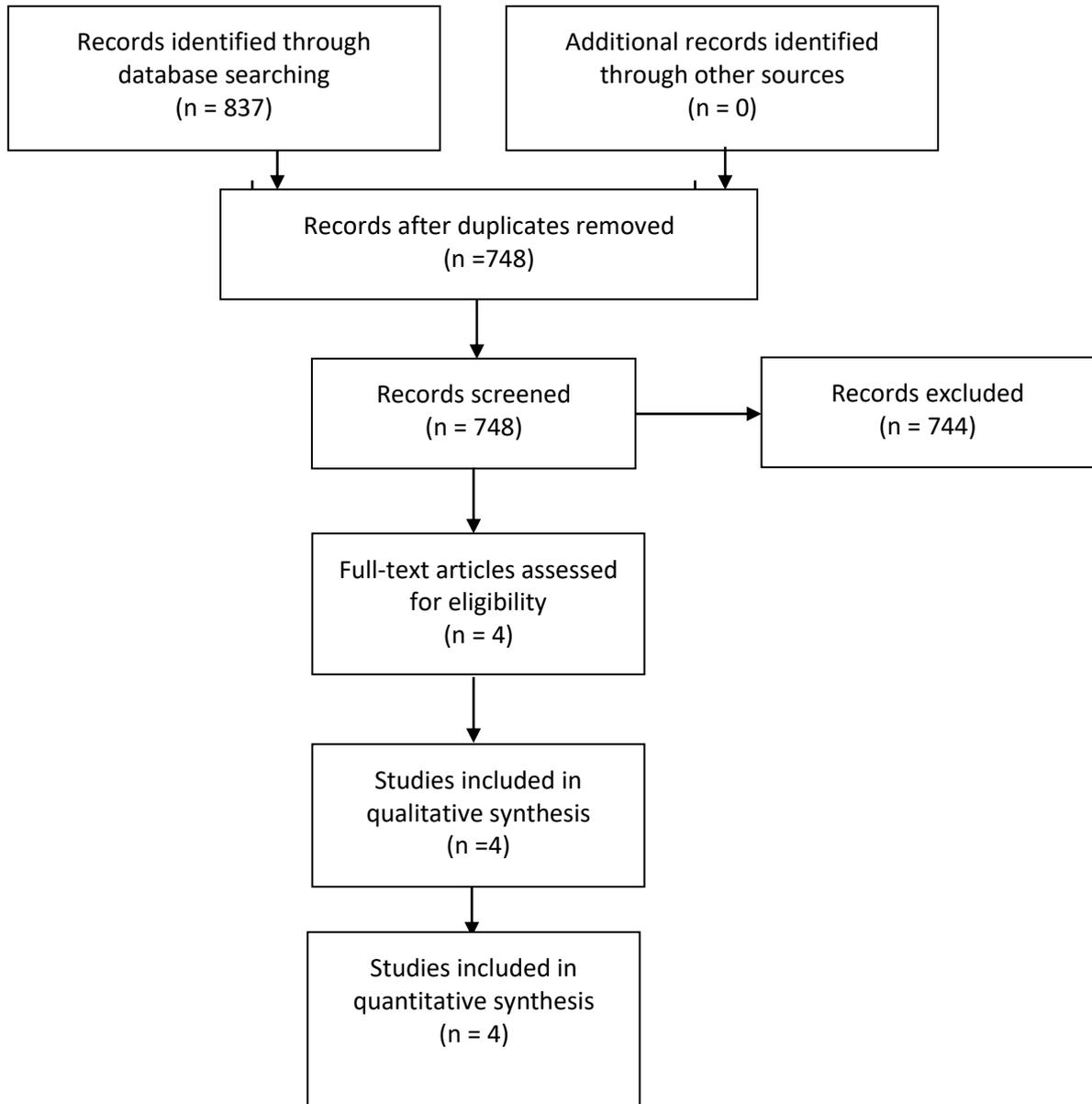
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7

Identification

Screening

Eligibility

Included





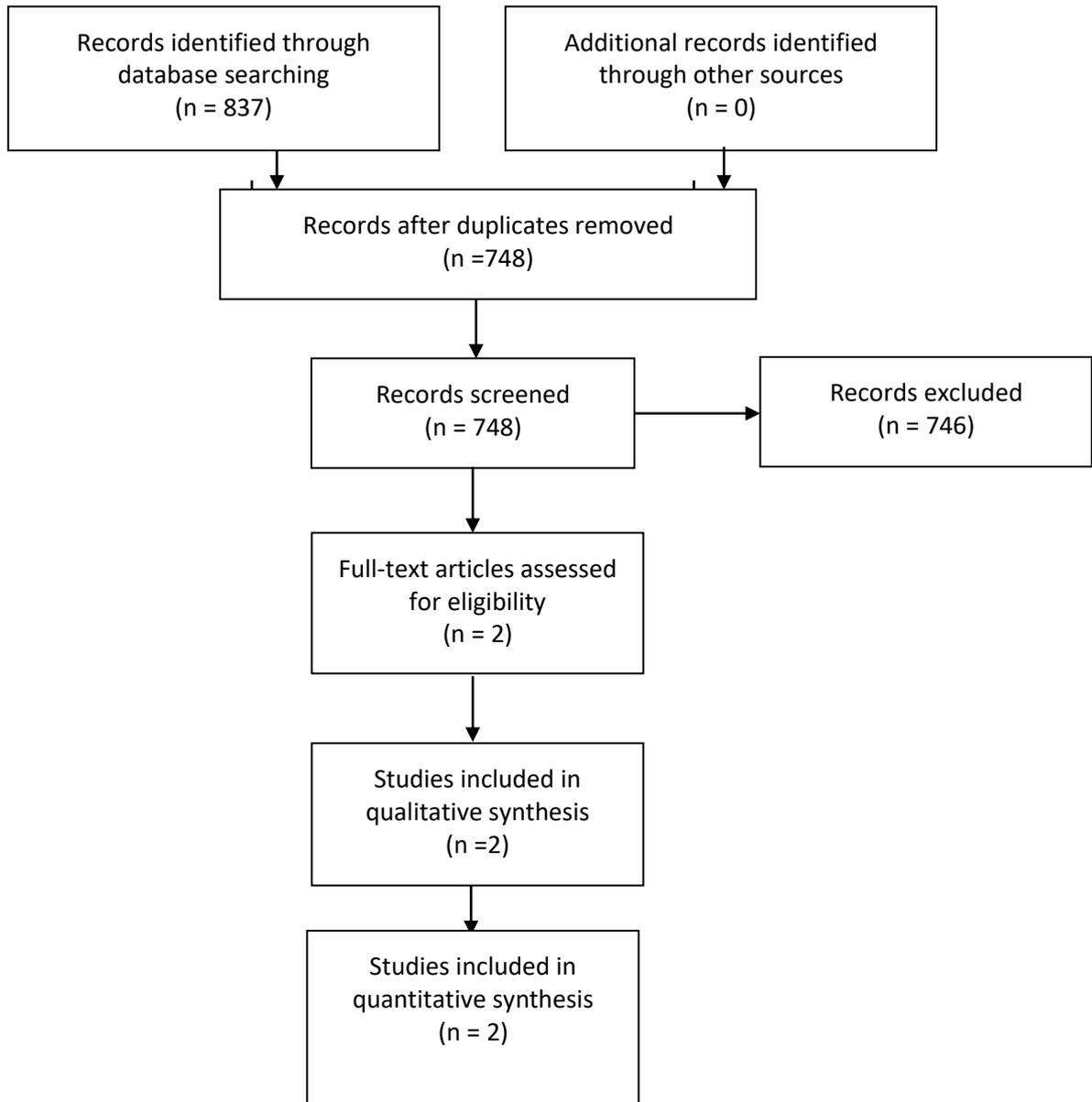
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8

Identification

Screening

Eligibility

Included





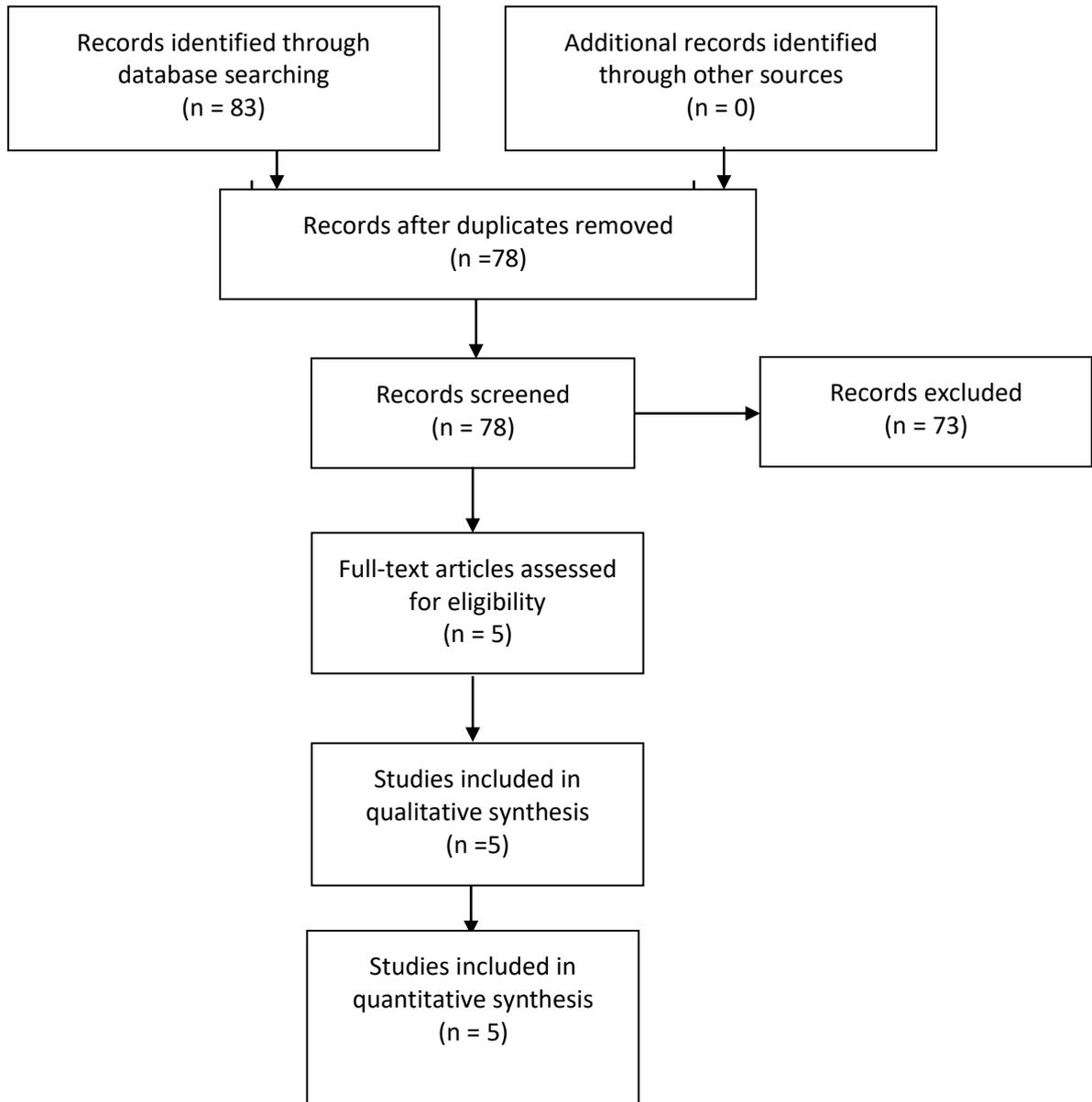
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q9

Identification

Screening

Eligibility

Included





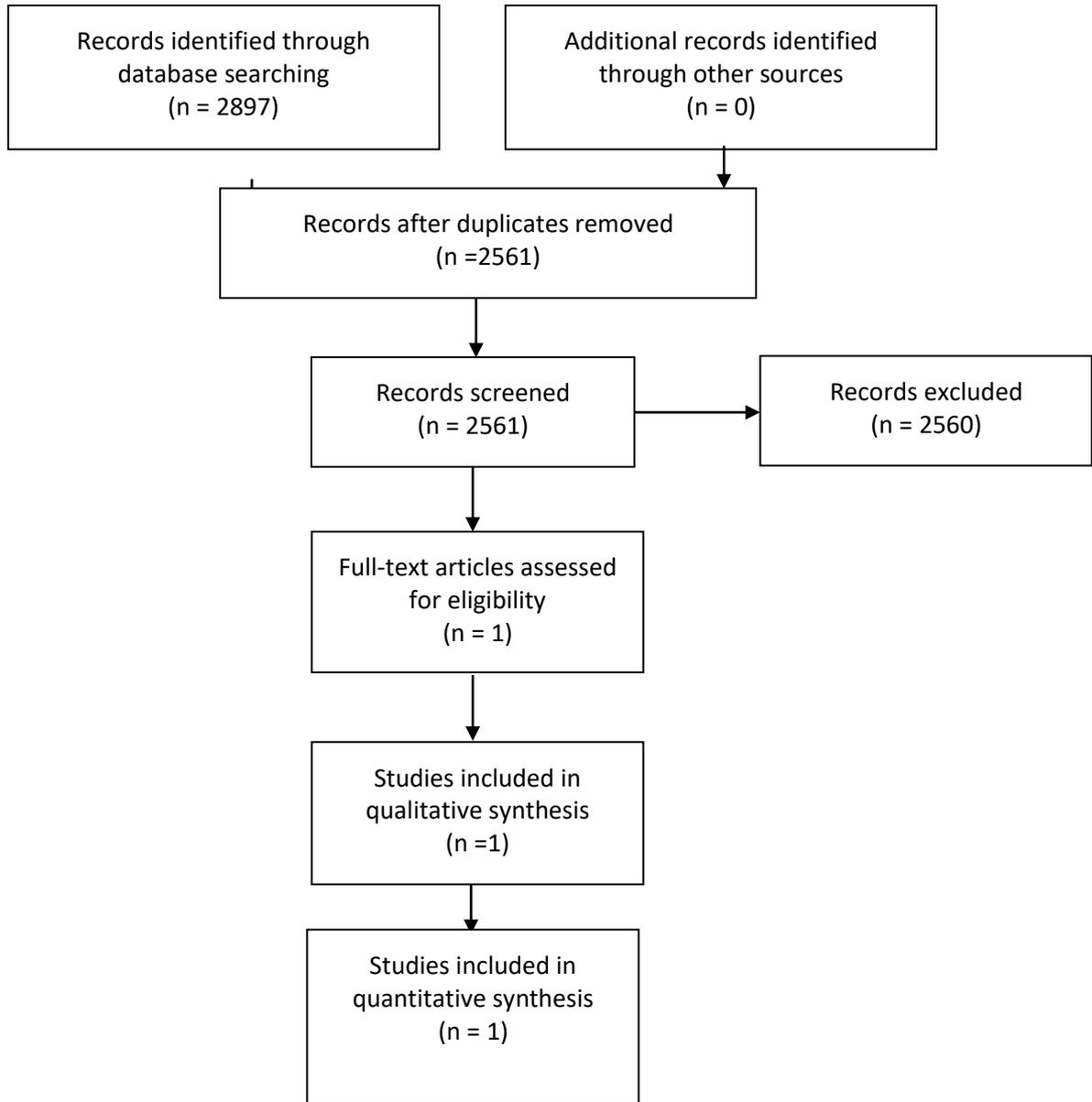
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10

Identification

Screening

Eligibility

Included





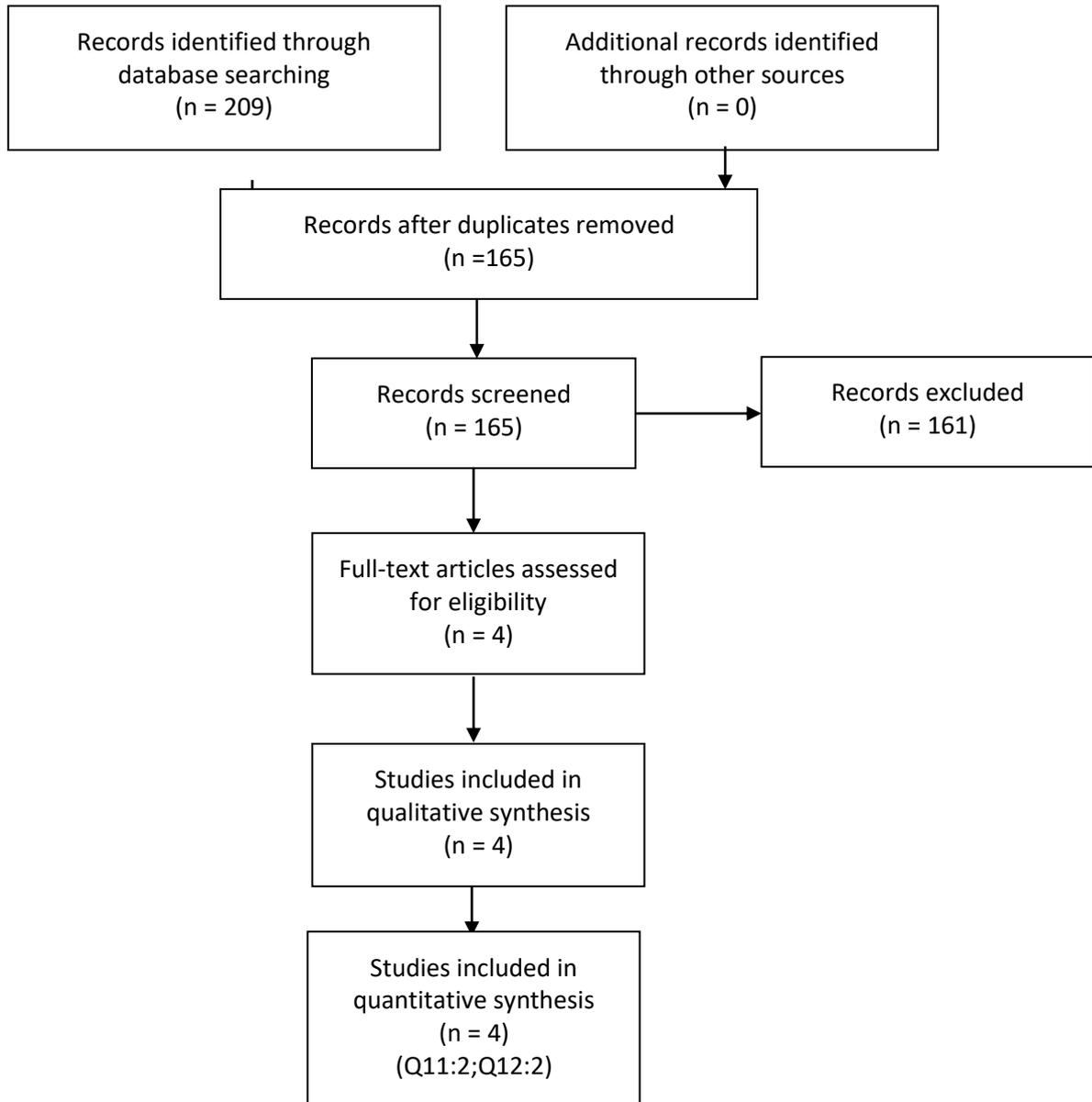
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11 & 12

Identification

Screening

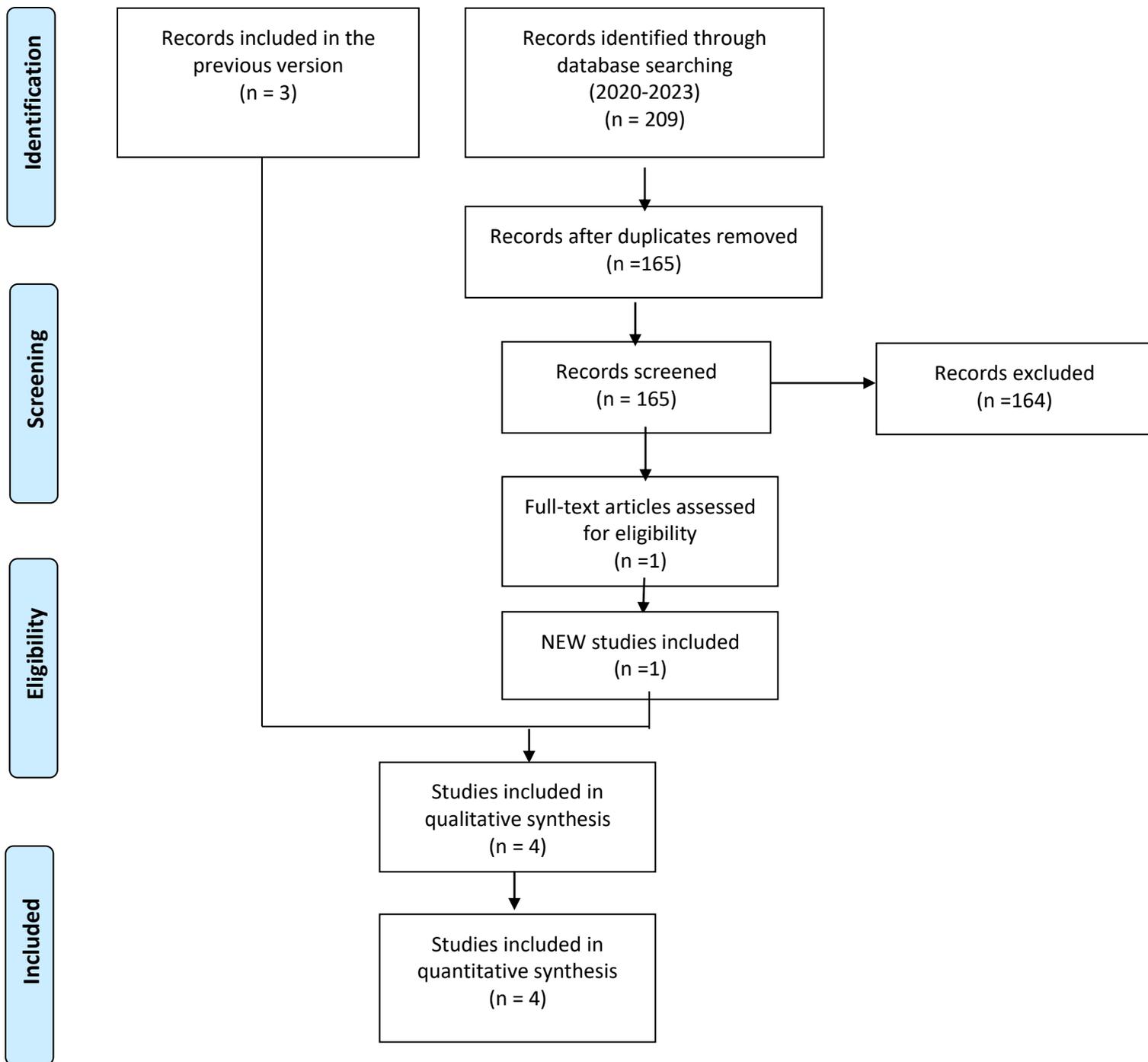
Eligibility

Included





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q13





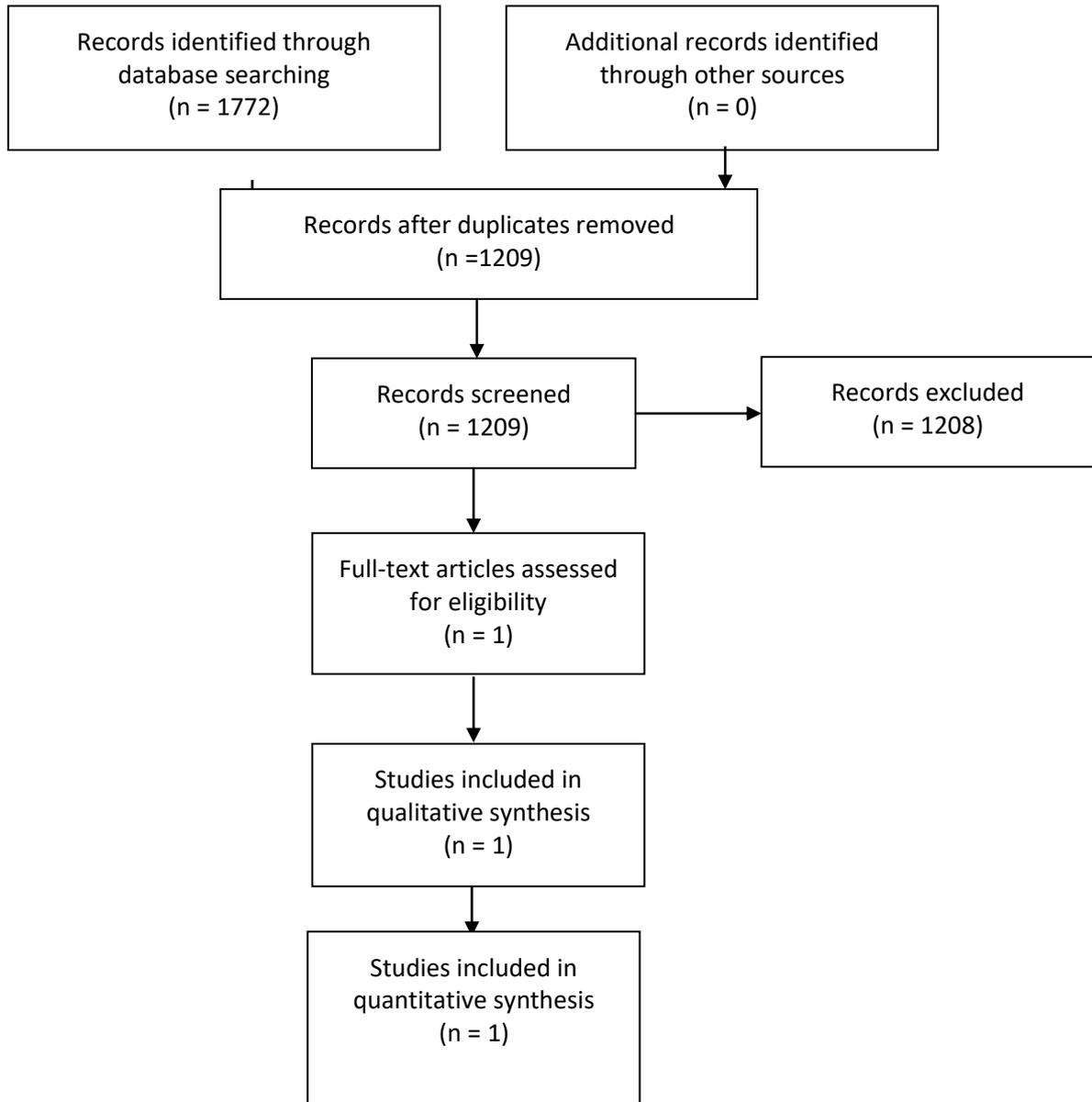
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q14

Identification

Screening

Eligibility

Included





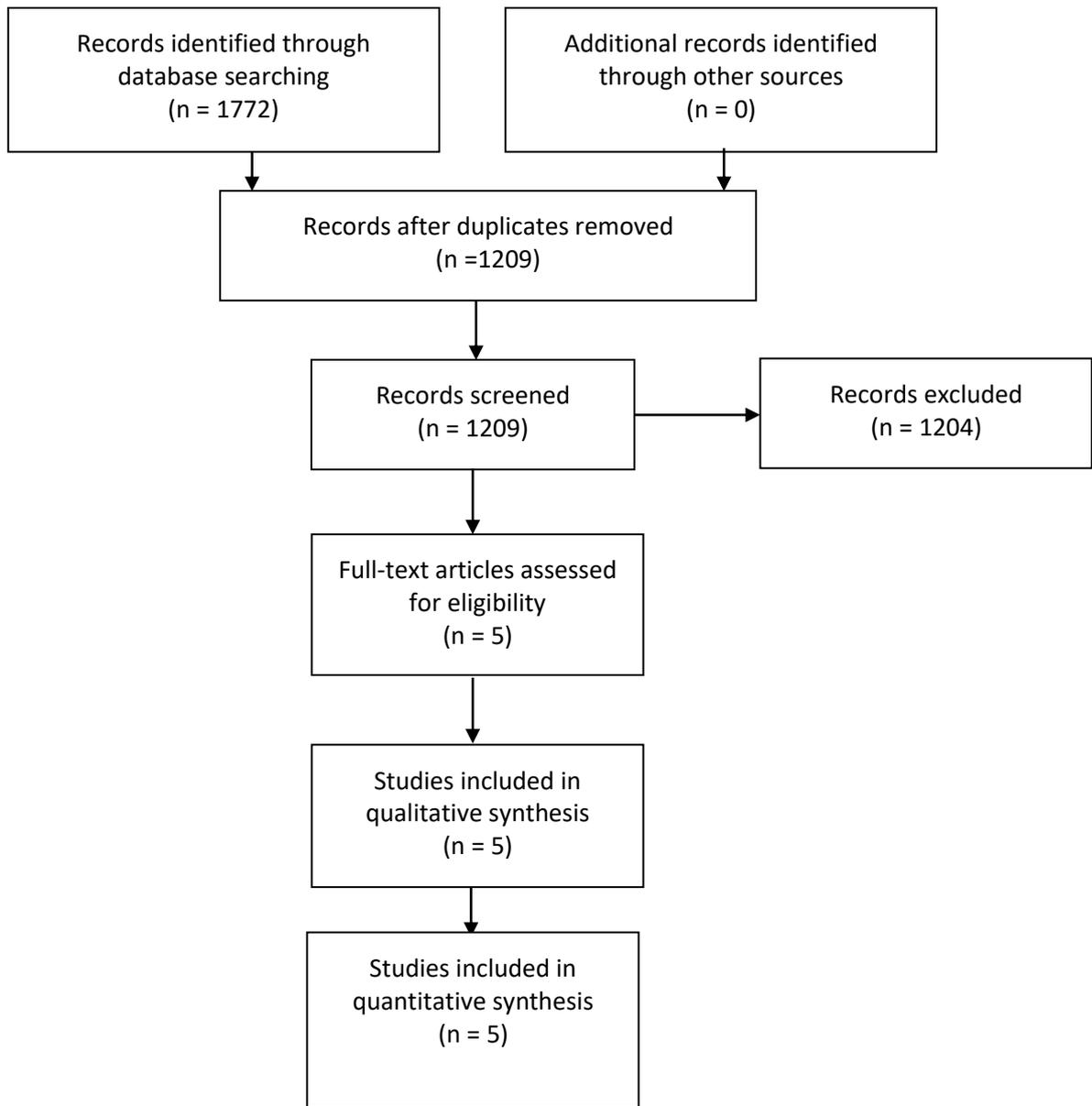
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q15

Identification

Screening

Eligibility

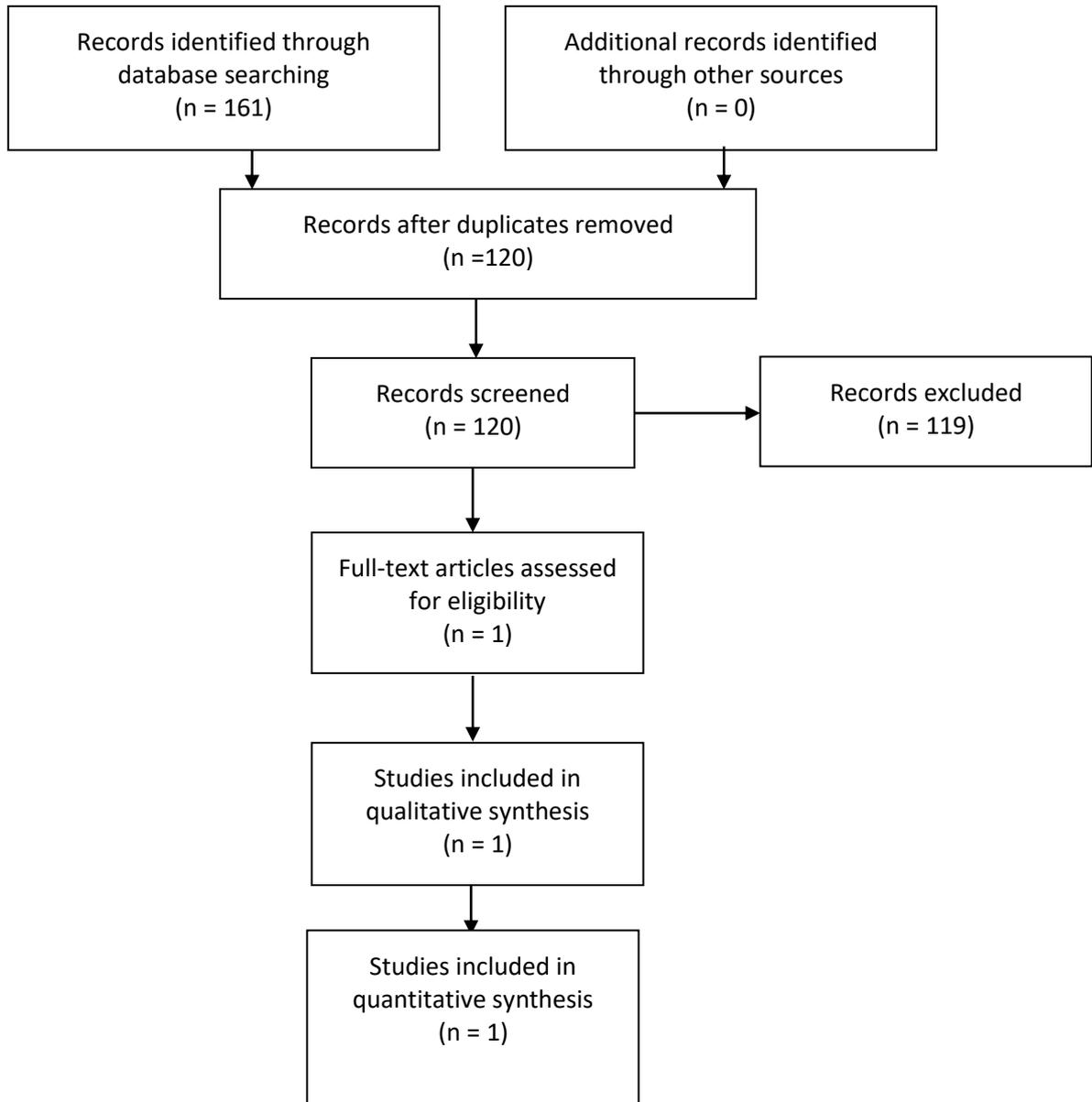
Included





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q16

- Identification
- Screening
- Eligibility
- Included





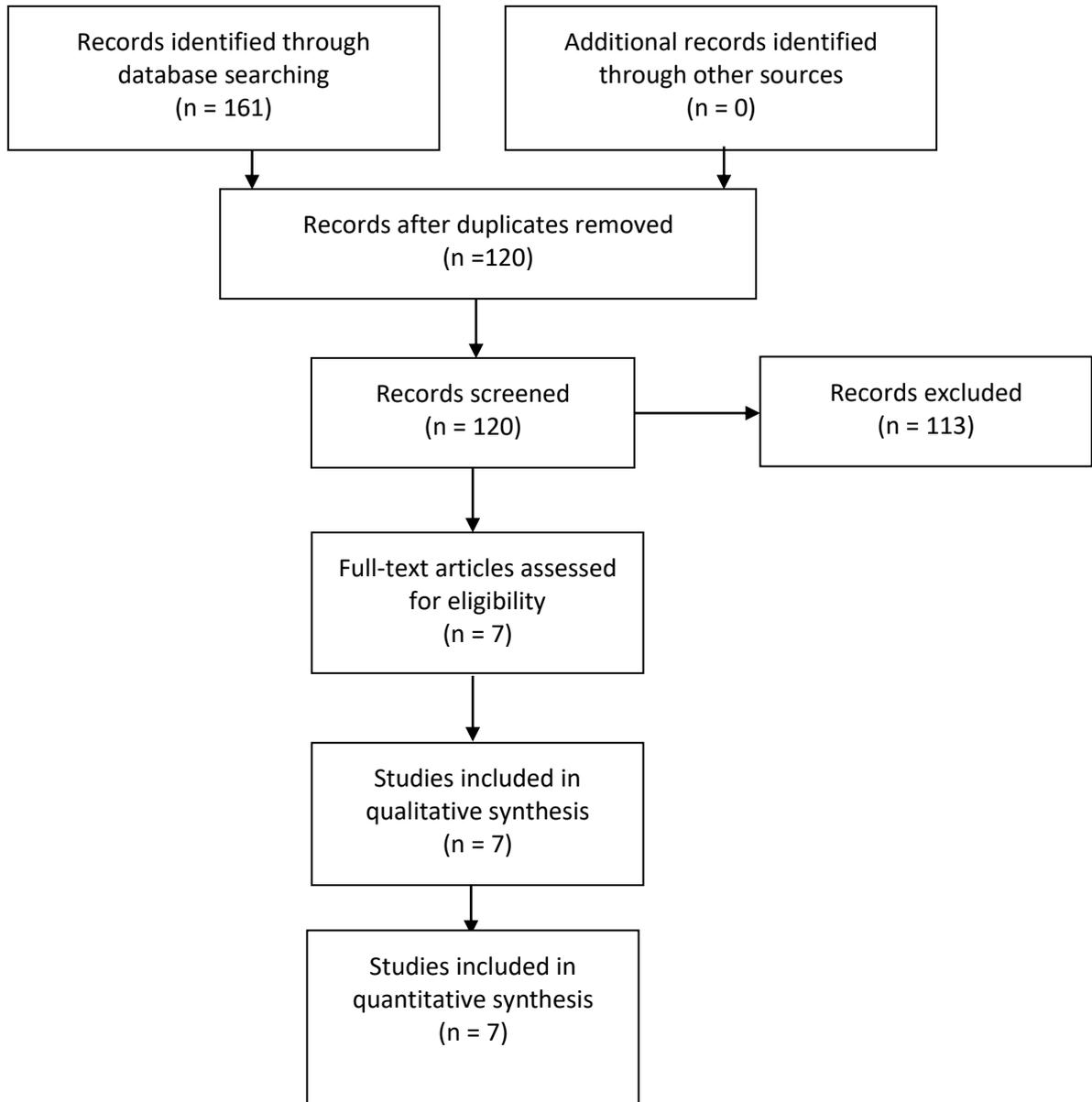
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q17

Identification

Screening

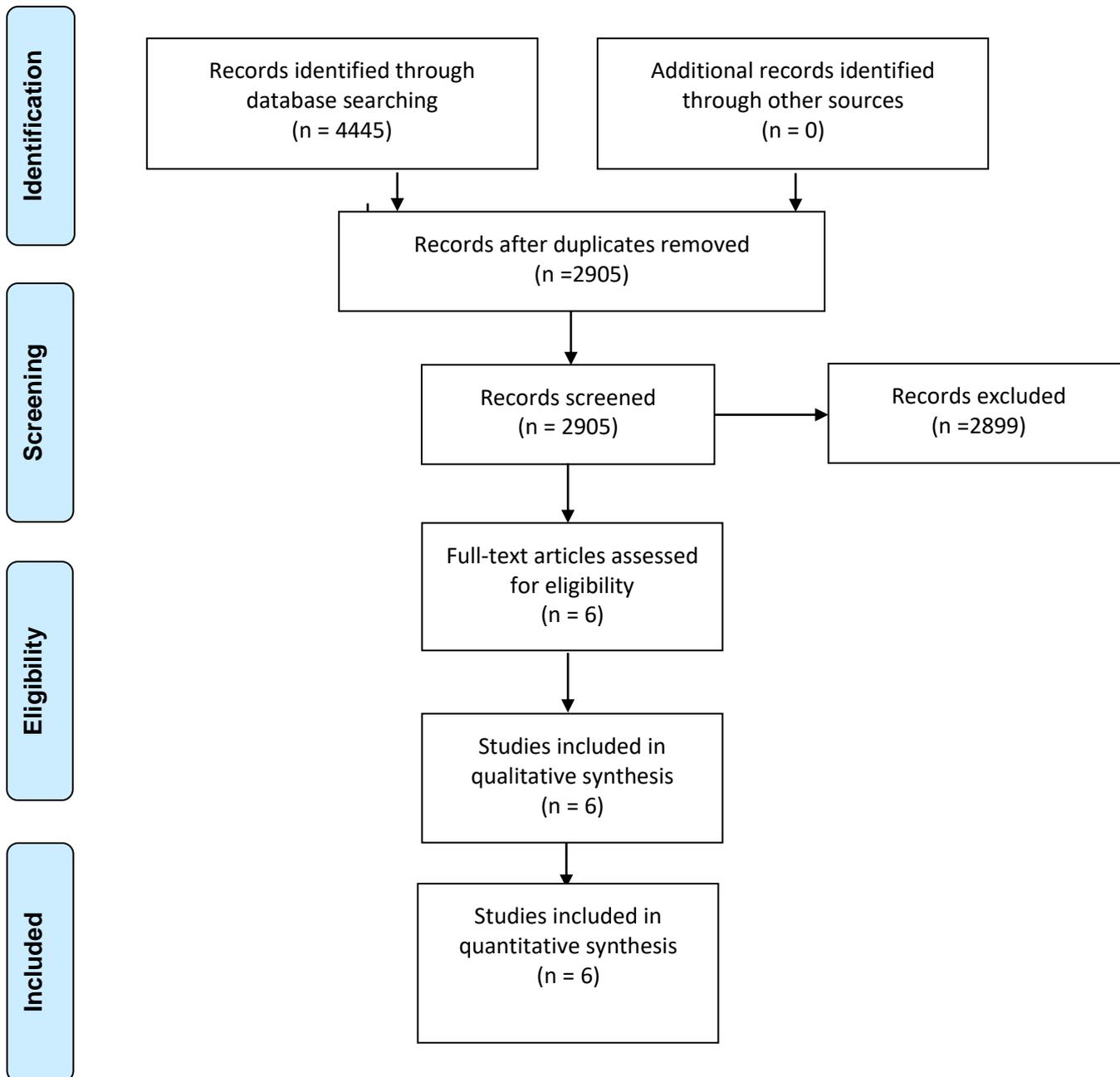
Eligibility

Included





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q18





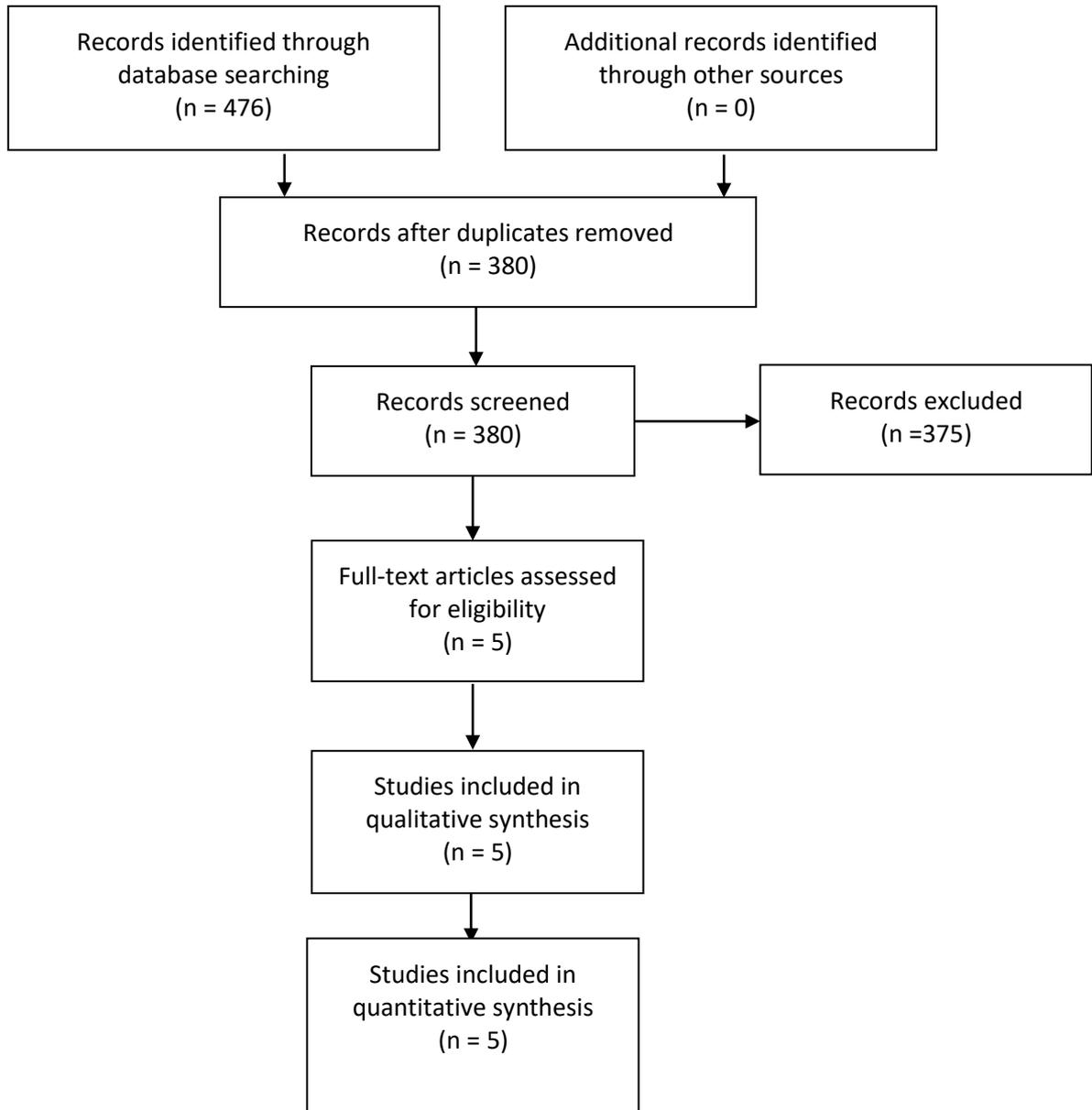
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q19

Identification

Screening

Eligibility

Included





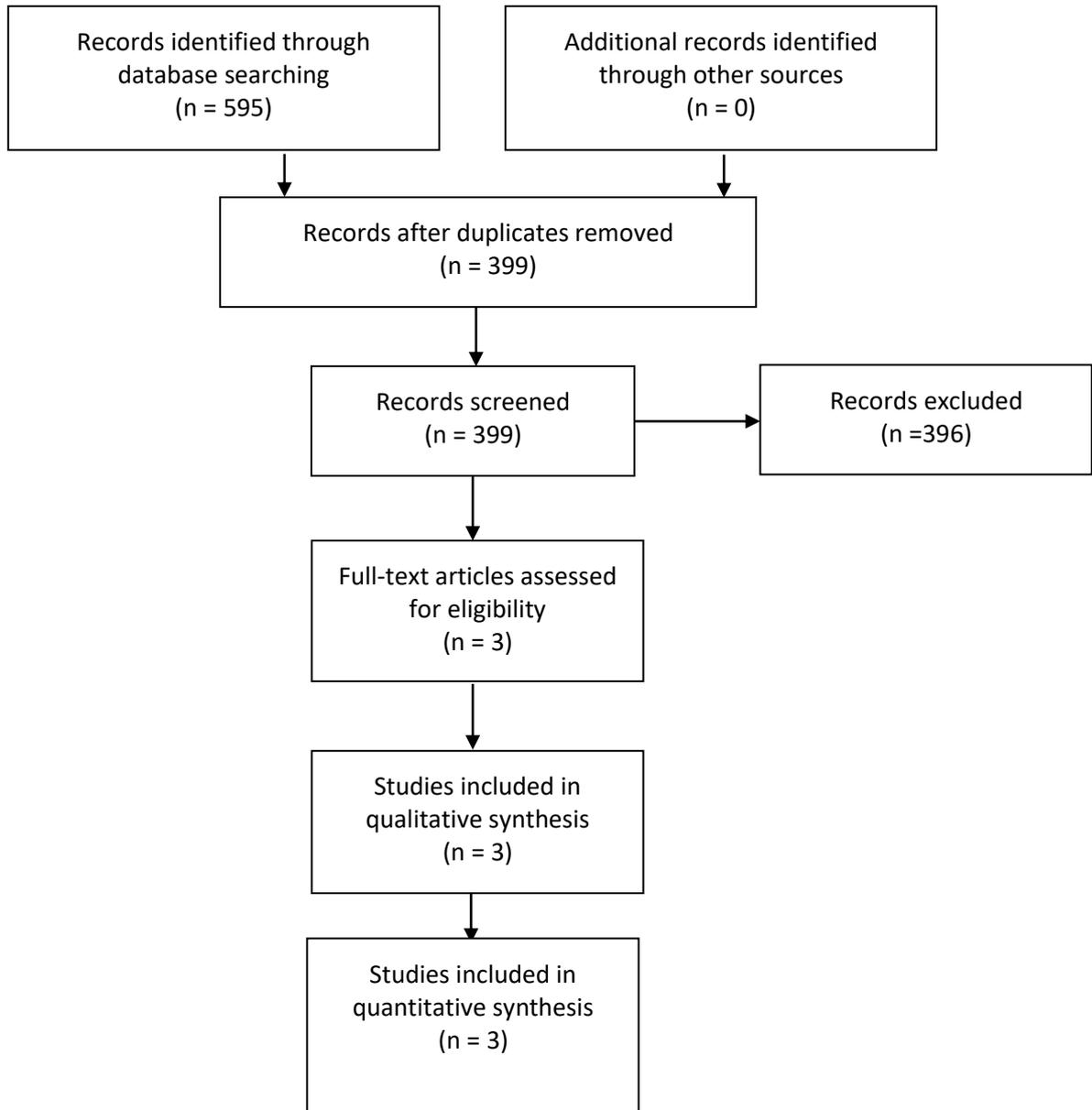
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q20

Identification

Screening

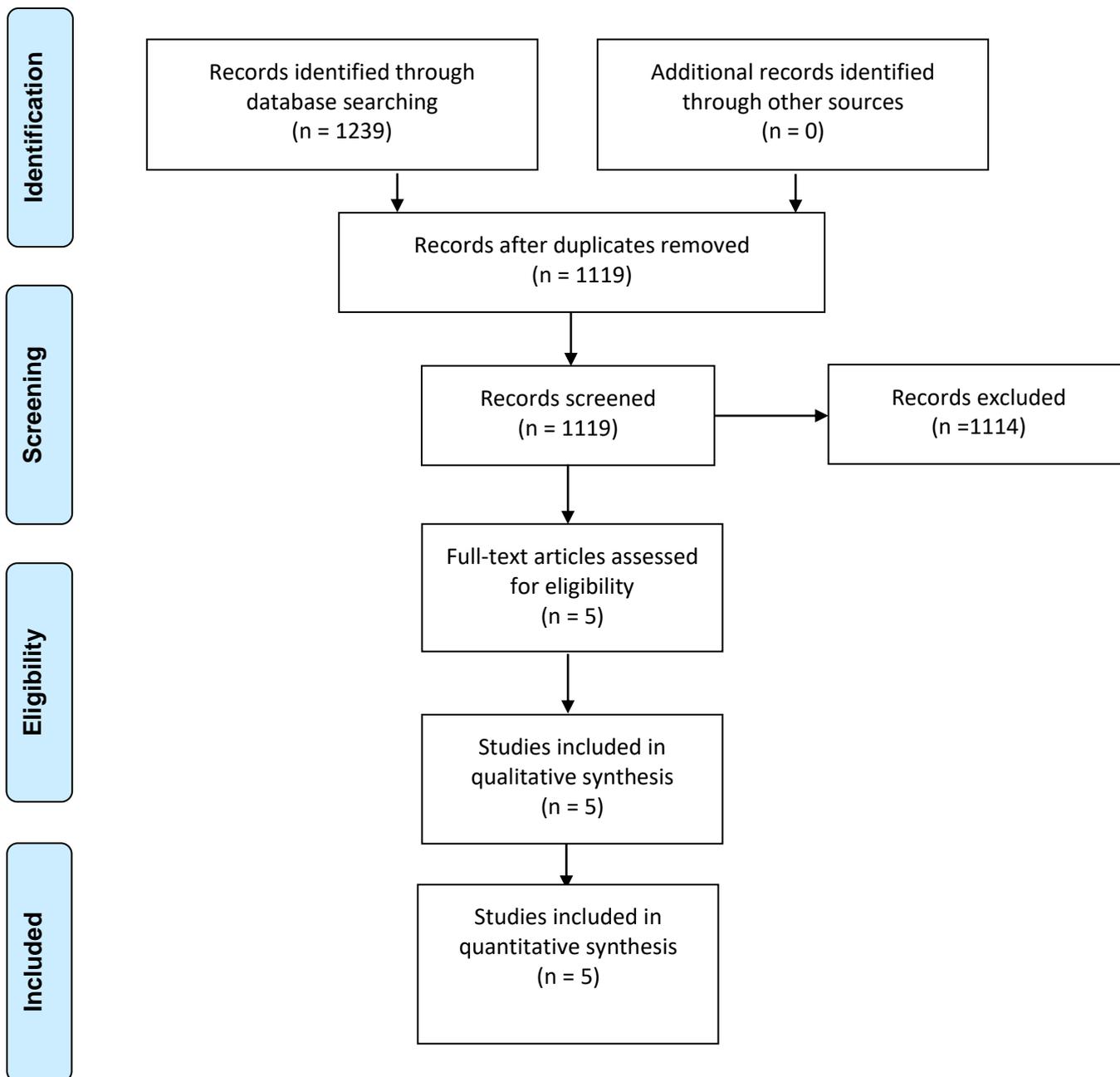
Eligibility

Included



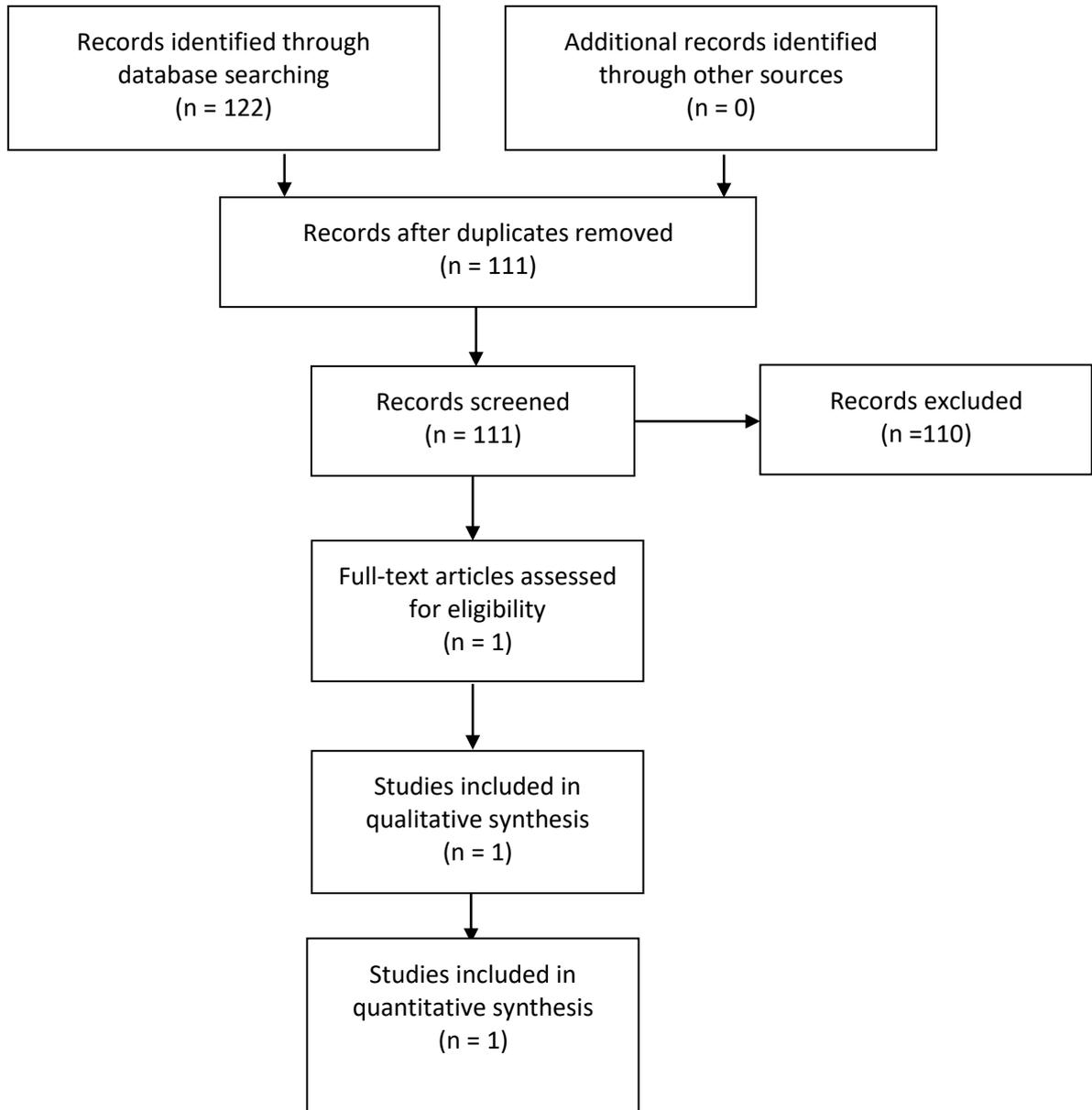


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q21



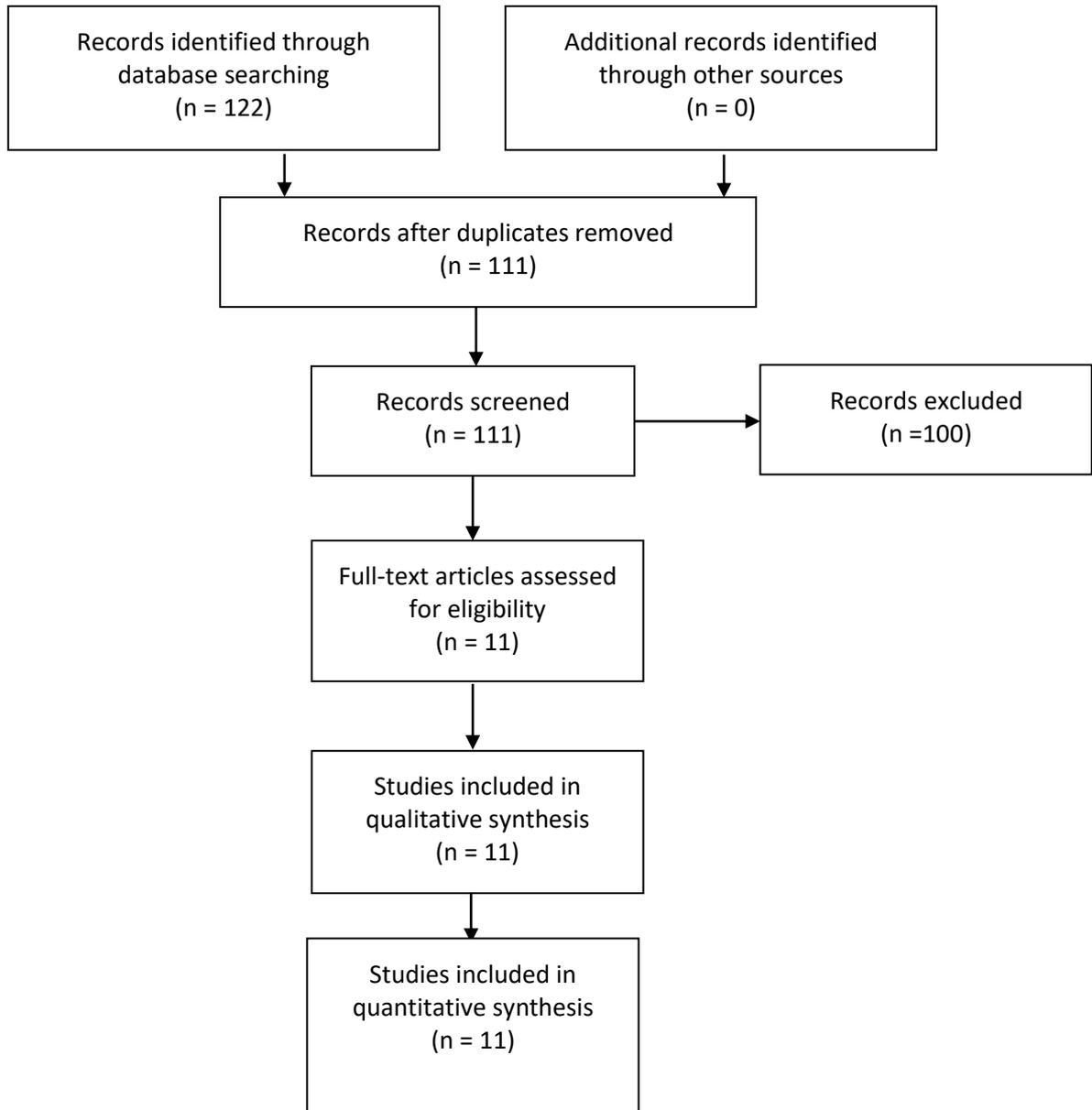


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q22



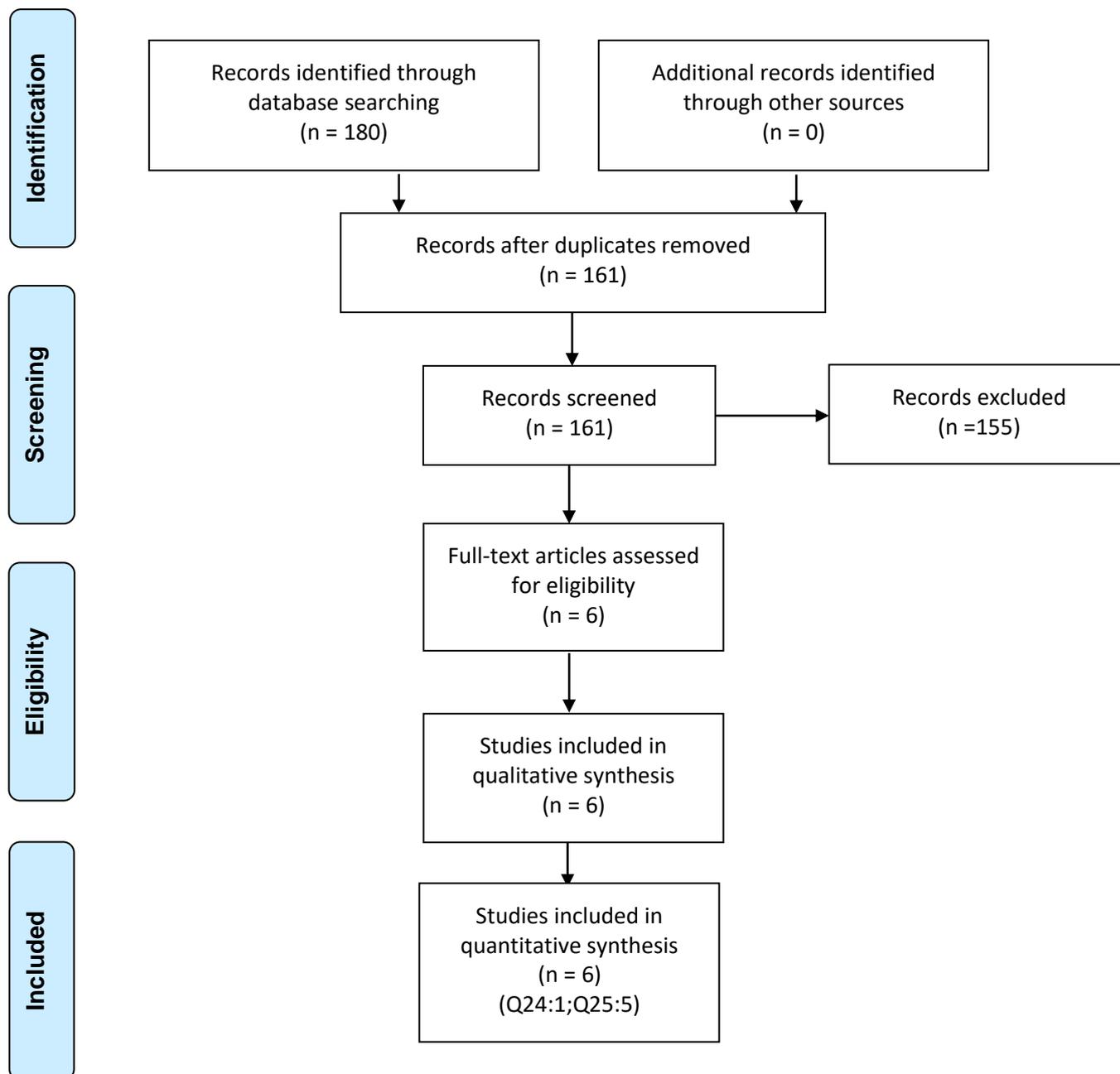


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q23



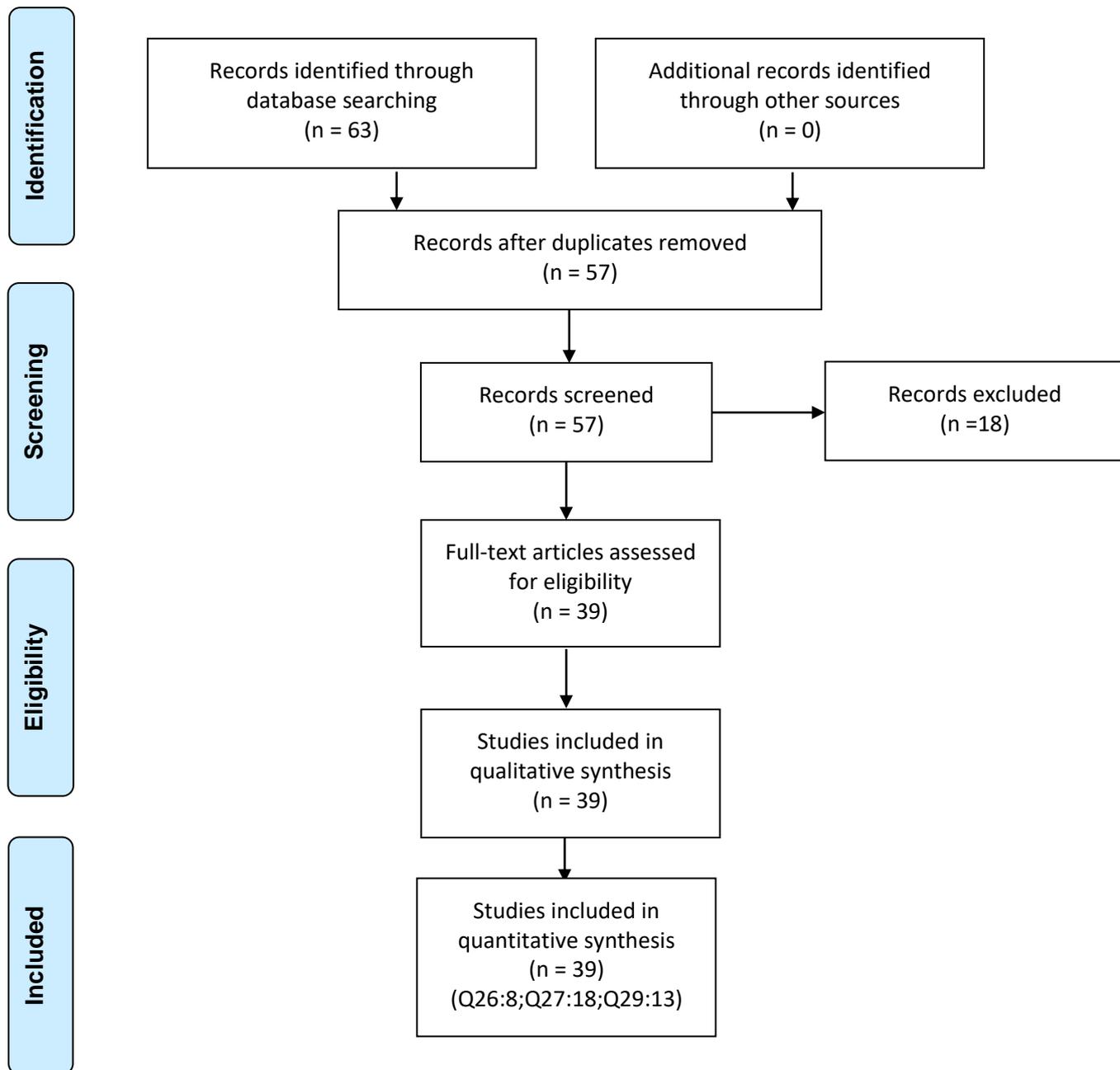


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q24&25





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q26-28





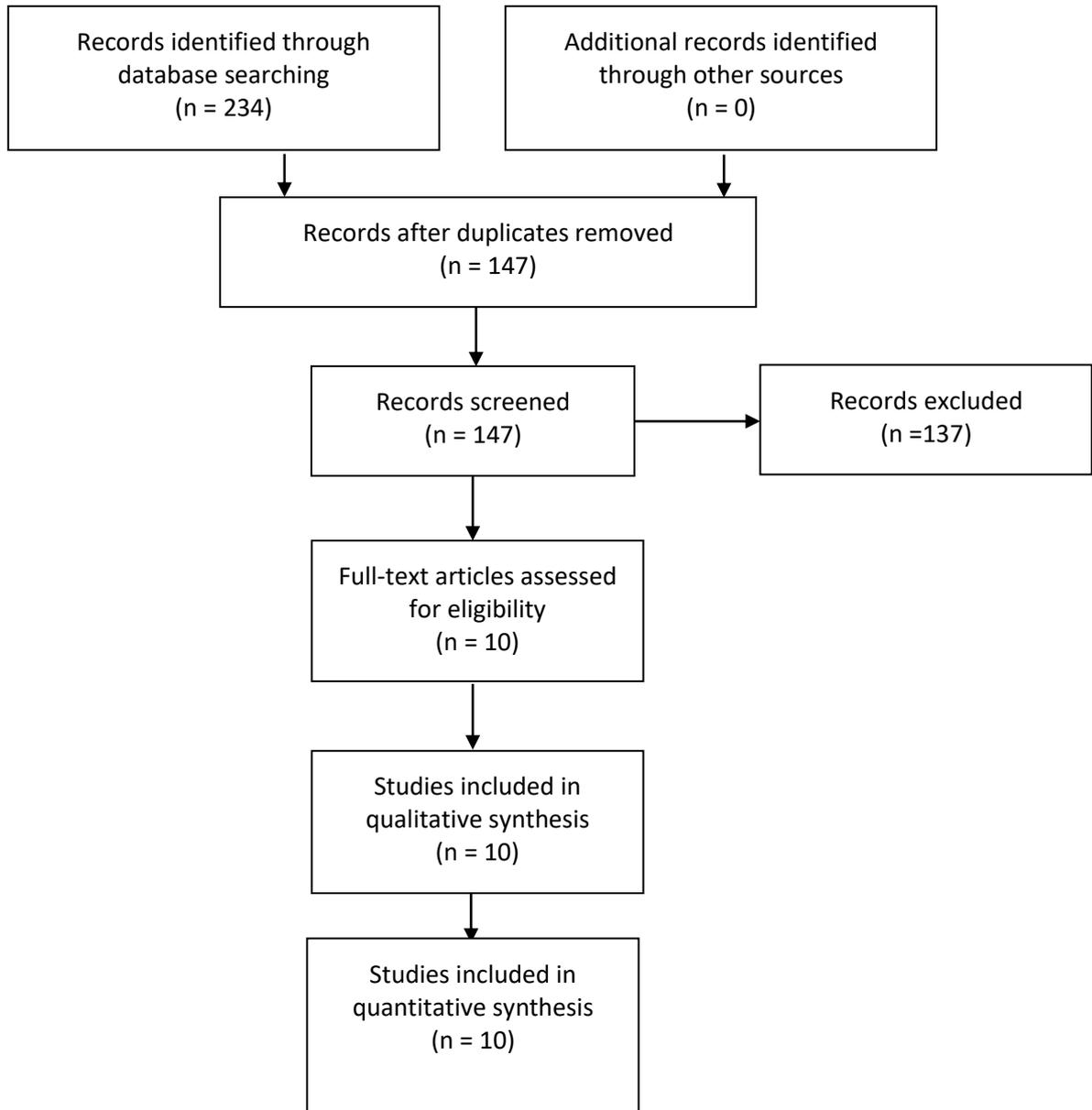
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q29

Identification

Screening

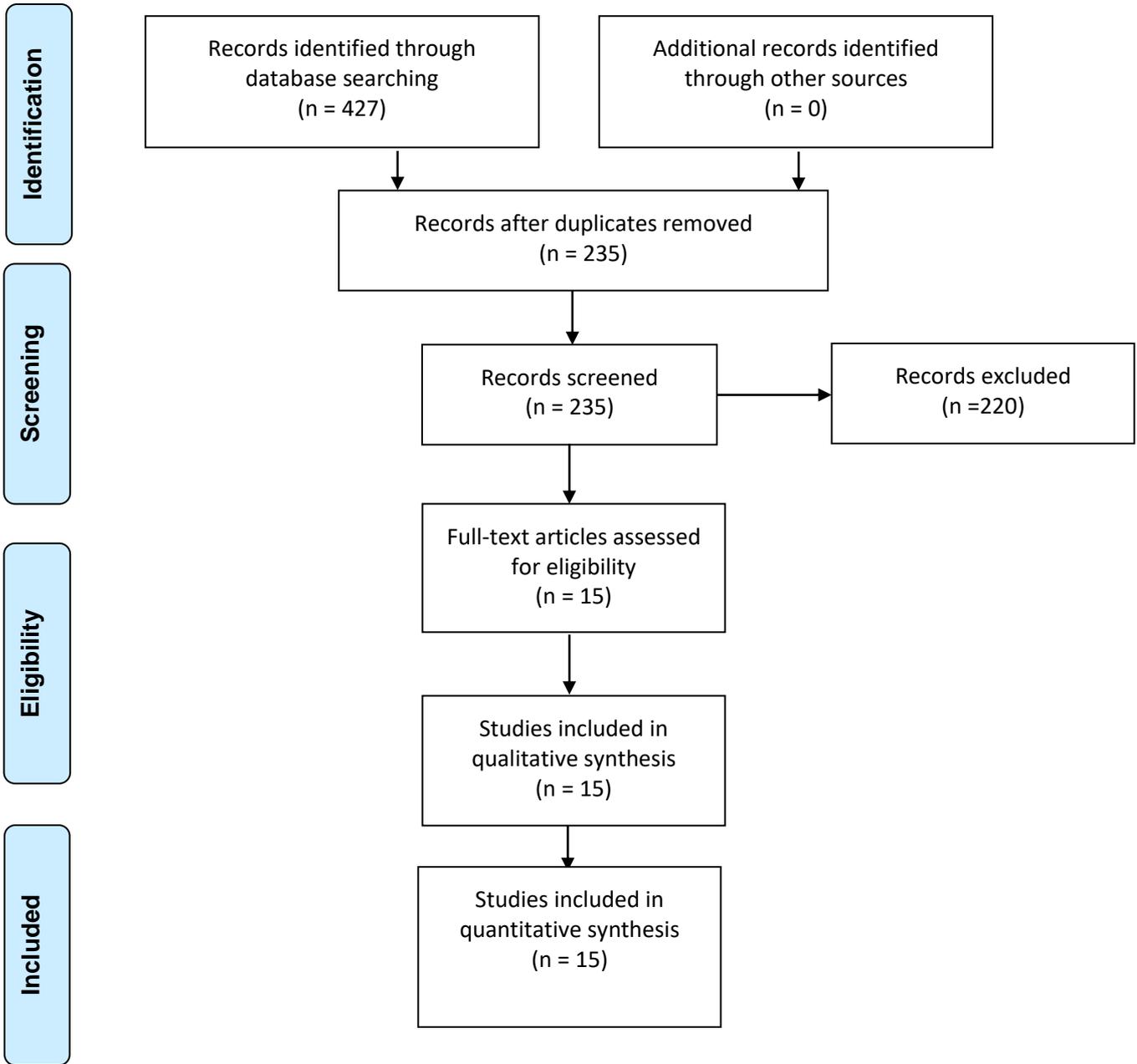
Eligibility

Included





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q30





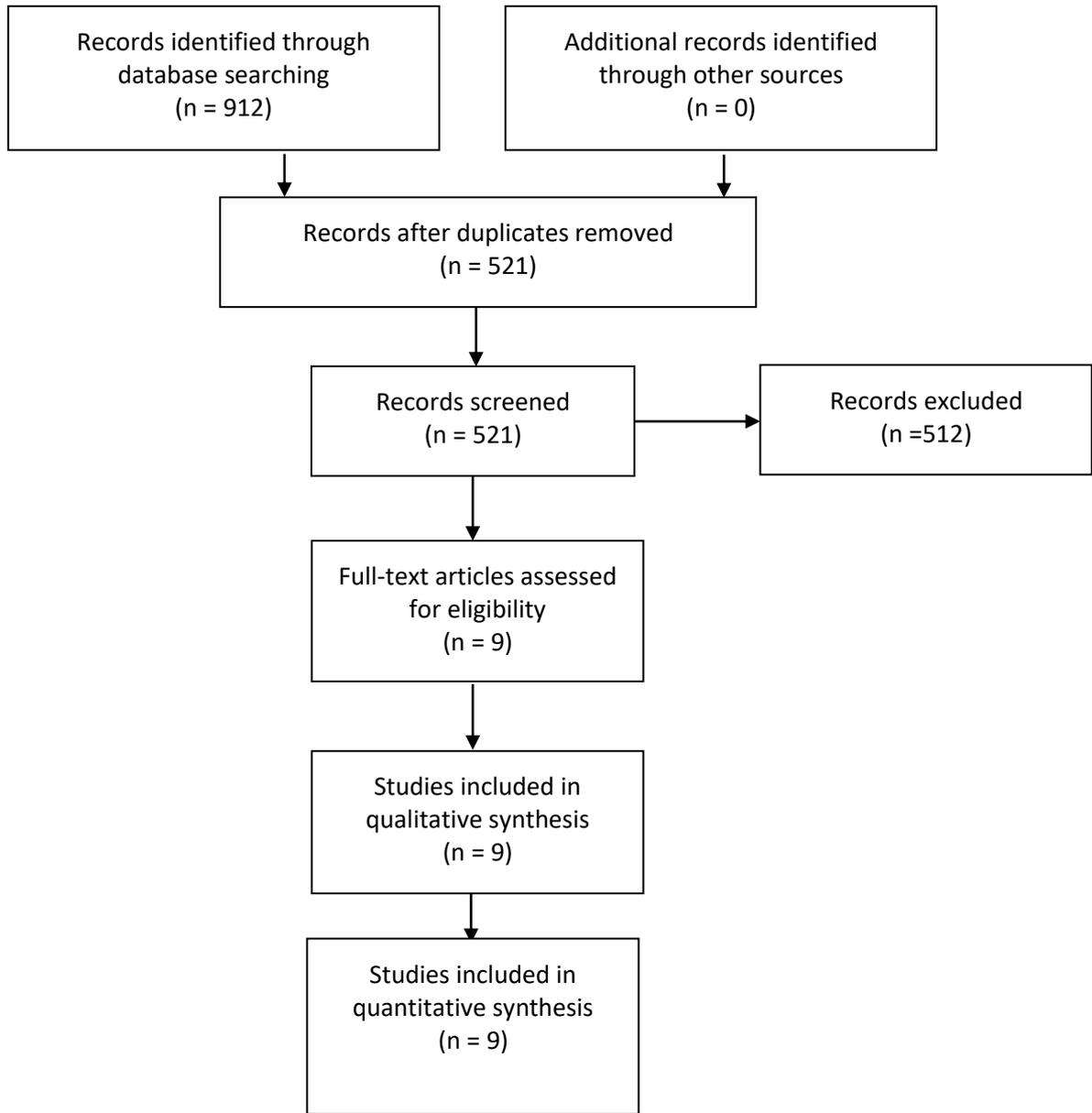
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q31

Identification

Screening

Eligibility

Included





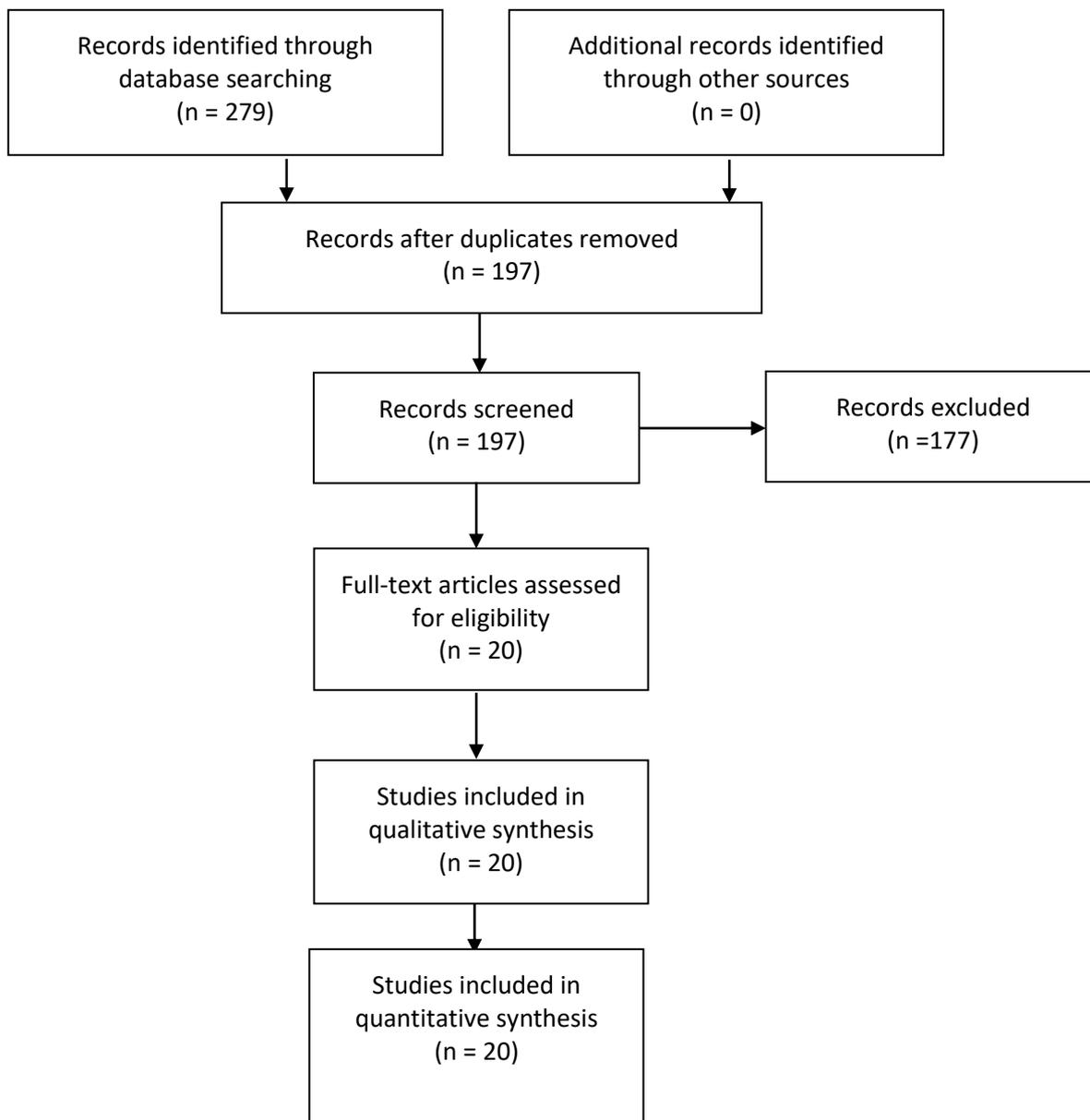
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q32

Identification

Screening

Eligibility

Included





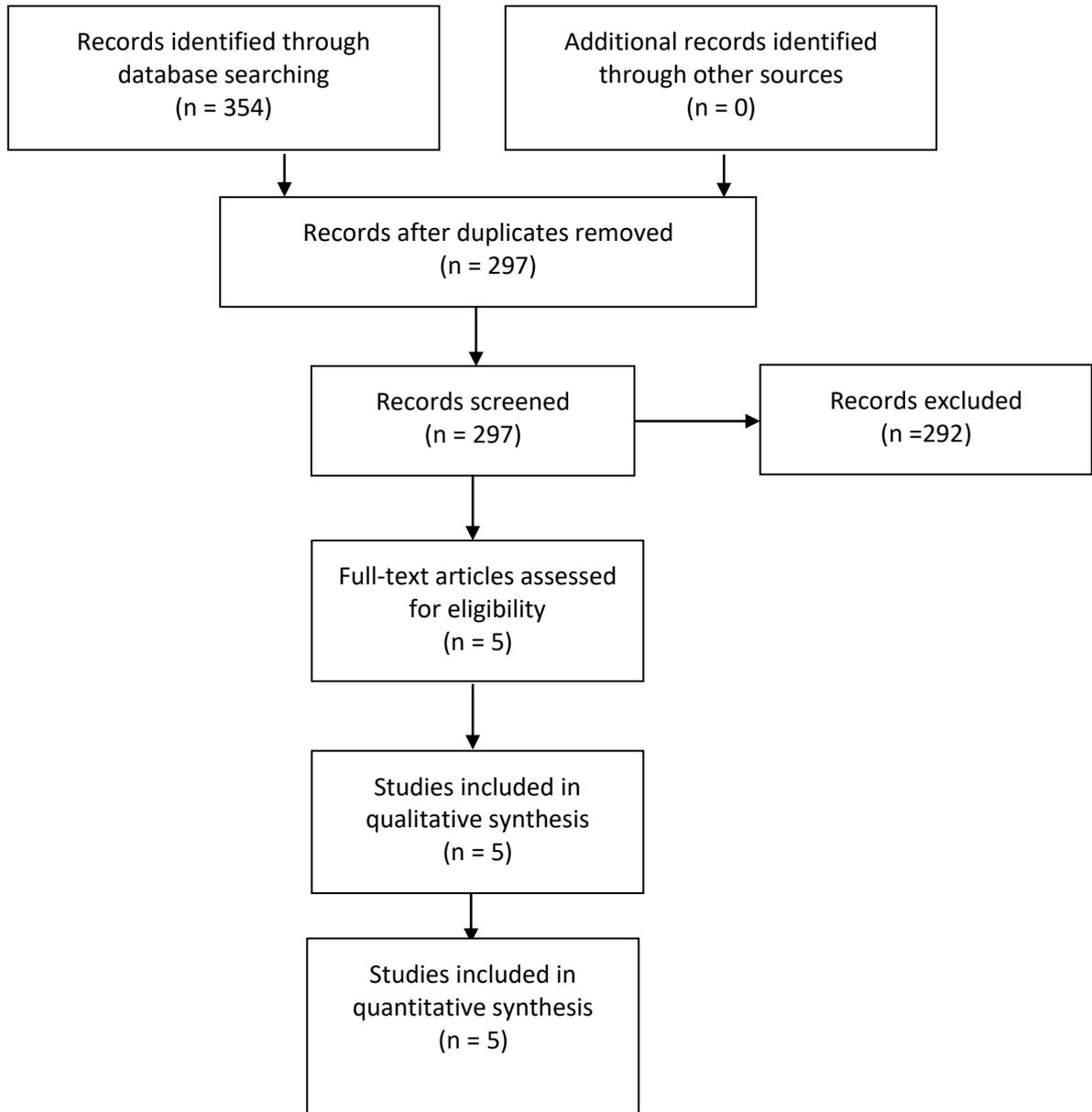
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q33-34

Identification

Screening

Eligibility

Included





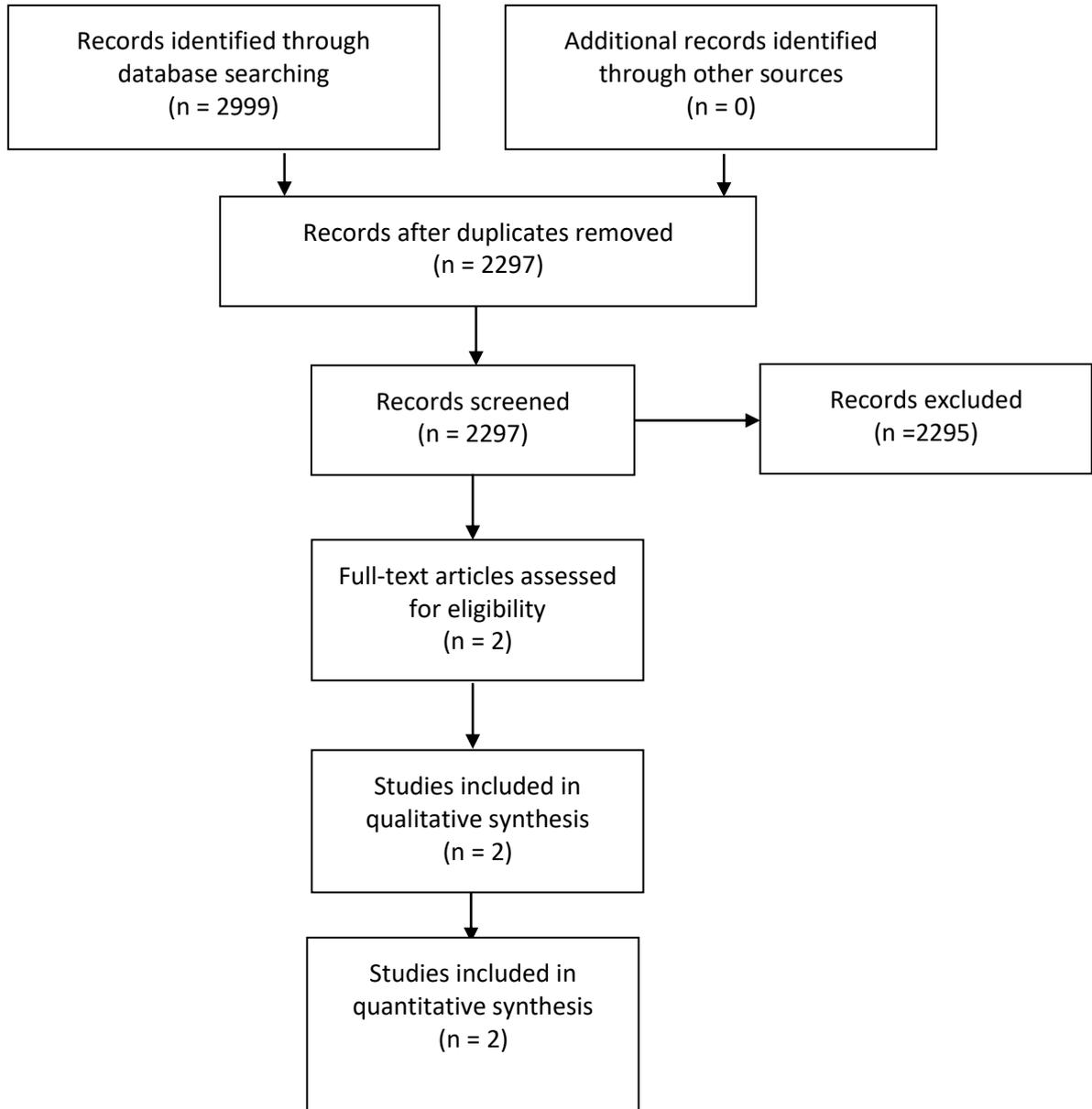
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q35

Identification

Screening

Eligibility

Included





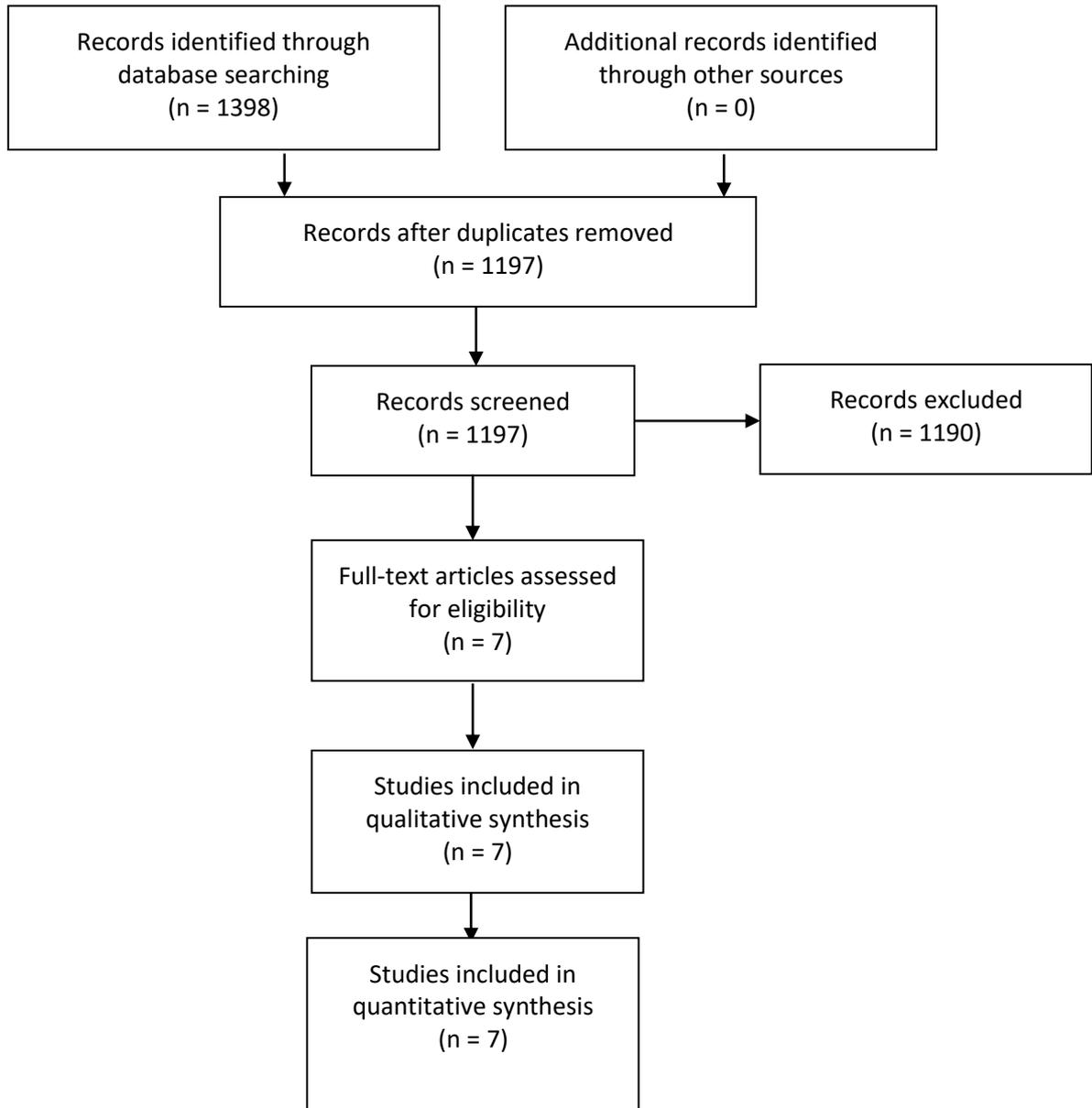
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q36

Identification

Screening

Eligibility

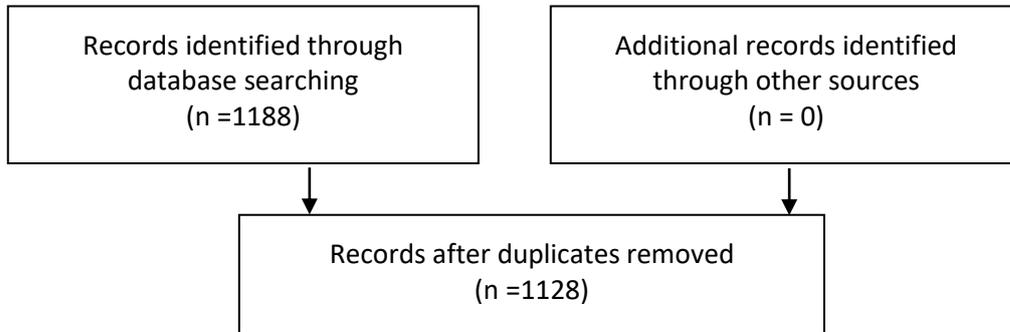
Included



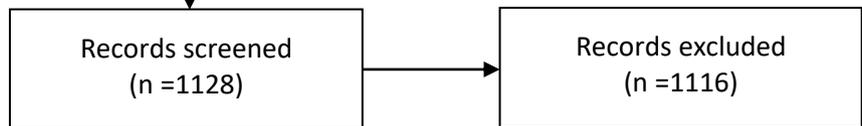


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q37

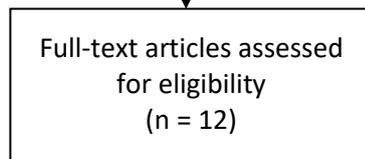
Identification



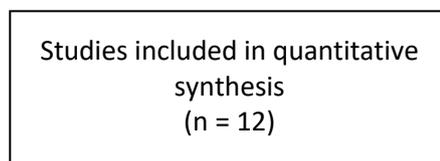
Screening



Eligibility



Included





Appendice 3: Manuale Metodologico AIOM





**LINEE GUIDA AIOM 2021.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE	462
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	462
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM	462
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	462
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	462
C. METODOLOGIA	463
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	467
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	467
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	467
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	467
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	467
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	468
4. BIBLIOGRAFIA	470
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	472
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	472
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA	472
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	474
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	473
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	476
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	474
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	474
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	478
Qualità dell'evidenza (GRADE)	477
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni	479
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	482
3. Raccomandazioni cliniche	480
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	481
3.2. GRADE-Adolopment	484
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA	484
5. CRITICAL APPRAISAL	484
6. Voci bibliografiche	487

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.

Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

4. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
5. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
6. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

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

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 40 e la maggior parte è composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente “tecniche” (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, www.aiom.it) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l’acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell’intervento XXX nel trattamento del”).

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: Nei pazienti con (*menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.*)

I: il trattamento con (*descrivere l’intervento terapeutico oggetto del quesito*)

C: è suscettibile di impiego in alternativa a (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all’intervento in esame*)

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

O: con riferimento agli *outcome* di beneficio e di danno (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica*)”

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l’inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).
- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l’Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all’intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la

maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.

- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un "good practice statement" solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
 - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;
 - la ricerca e la sintesi dell'evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
 - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l'implementazione di tali "good practice statement" avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
 - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (tabella 1).

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

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

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori.
L’opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)
- Riguardo alla possibilità di considerare l’uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al., 2013*)
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l’EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).
Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione “forte” a fronte di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa” e sono di seguito riportate nella tabella 2.

Tabella 2. Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

<i>Situazione</i>	<i>Certezza nelle prove</i>		<i>Benefici vs danni</i>	<i>Giudizi su valori e preferenze</i>	<i>Considerazioni sulle risorse</i>	<i>Tipo di raccomandazione</i>
	<i>Benefici</i>	<i>Danni</i>				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai beneficio che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove..
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) in disaccordo”, (2) “incerto”, (3) “d'accordo”.

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà “Nessun conflitto dichiarato”. Vedi “Come leggere le raccomandazioni” all'inizio di ogni singola LG.

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.

3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati		√	Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze		√	
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione		√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione		√	
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto		√	
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione		√	
14	Procedure di aggiornamento continuo		√	
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue		√	
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione		√	Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili		√	
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica		√	Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG		√	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG		√	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile		√	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 4. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

	AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√	√	√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	√	NR	NR	√
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√ ^{&}	NR	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	√ ^{&}	NR	NR	√
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	√	NR	NR	√
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√	NR	NR	√
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√	NR	NR	√
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	NR	NO	√
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√	√	√	√
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	NR	√	√
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√

[&]solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

7. BIBLIOGRAFIA

- 1- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21;4:13.
- 2- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.

- 3- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008 May 24; 336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- 4- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol*. 2013 Feb; 66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.

Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)
- ✓ **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- ✓ **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- ✓ **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

1. *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*
2. *importanti ma non essenziali*
3. *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra

descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati nella **tabella 1**.

Tab.1: Classificazione degli outcome

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG..

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, ecc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)¹. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi (con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, ecc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, ecc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG/raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (⊖) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (⊖) si intendono "risultati non affidabili". In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**figura 1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (⊖), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN (tabella 2)** viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

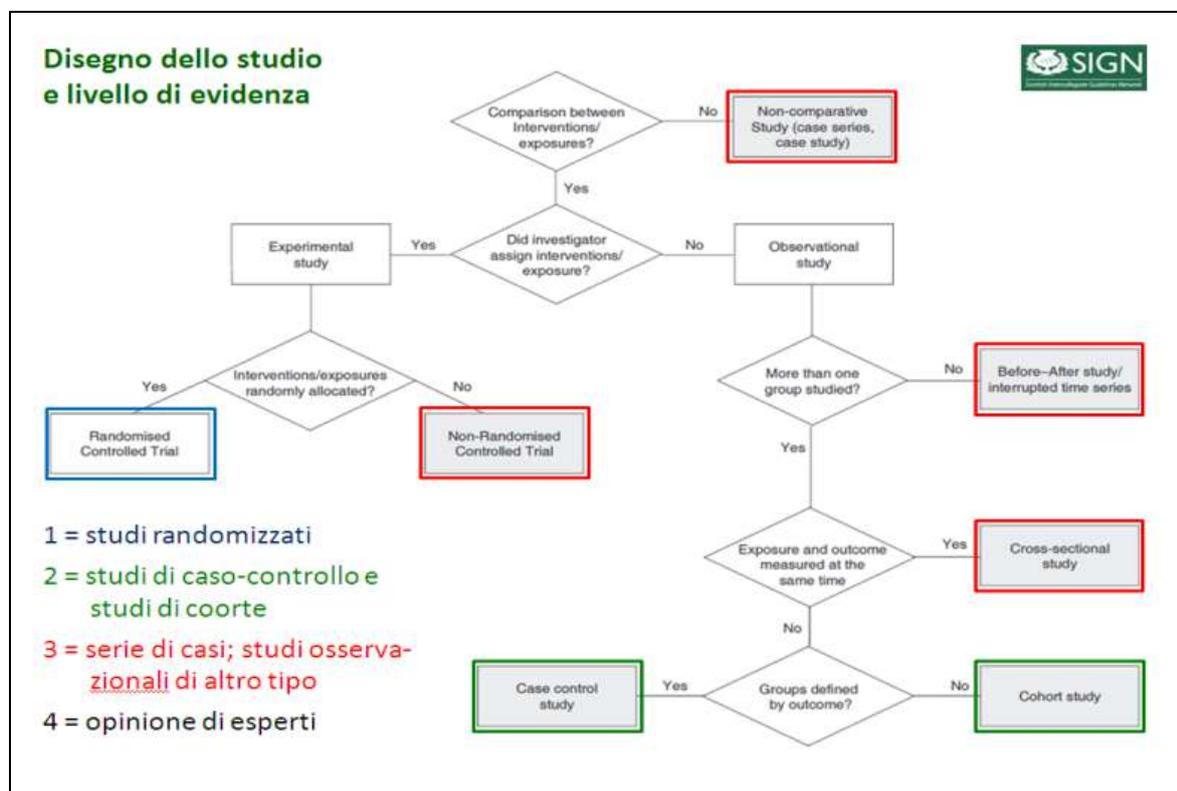
I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

¹ descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN** (tabella 3) viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la **“fiducia”** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Fig.1



Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

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

2.3.2.1. Considerazioni sulla "estrapolazione delle evidenze"

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- a. studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- b. studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- c. popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, ecc.
- d. differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
- e. differenze di etnia
- f. ecc

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (**), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A**² a **B**³.

² RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

³ RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
 1. truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
 2. mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
 3. perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
 4. esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
 5. interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
 6. altri bias outcome specifici: *crossover*.
 7. *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.

- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
 - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
 - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.

- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
 1. popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
 2. confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
 3. **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
 4. Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.

- ✓ **Consistency** – valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo: questo criterio si applica solamente all’insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l’incertezza sulla reale entità dell’effetto dell’intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
 - ← Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come “importante”, costruendo tabelle sintetiche dette “*evidence profile o evidence table o ToEs*” che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti. A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell’evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

Nella **tabella 4** sono presentati i criteri per l’aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato nella **tabella 5**.

Tab.4: criteri per l’aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle

Tipo di prove	Studio controllato e randomizzato = alta
	Studio osservazionale = bassa
	Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da “alta” a “moderata”)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da “bassa” a “moderata”)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l’effetto che si osserva (+1 livello)

prove

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

8. se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
9. se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- ✓ sfavorevole

2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell' EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. Raccomandazioni cliniche⁴

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (**tabella 6**):

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a Favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a Favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica"	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
Condizionata a Sfavore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica"	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a Sfavore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione"	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

⁴ A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

A- Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.

- ✓ una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.

B- Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.

6. le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.
7. una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è verde (**tabella 7**).

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione (**tabella 8**).

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) ⁵	Condizionata a favore

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Forte a favore

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:

⁵ A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione

Certezza delle Prove

La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:

Certezza globale delle prove:

COI:

3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLOPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio $\geq 70\%$ dello strumento AGREE II e un punteggio $\geq 0\%$ nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati nelle **tabelle 10 e 11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab.10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc.). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
ETERogeneità DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I ²), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensibilità, meta-regressioni)

Tab.11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguatezza percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

PRISMA: Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher, et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>.

NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali

STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org> . Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.



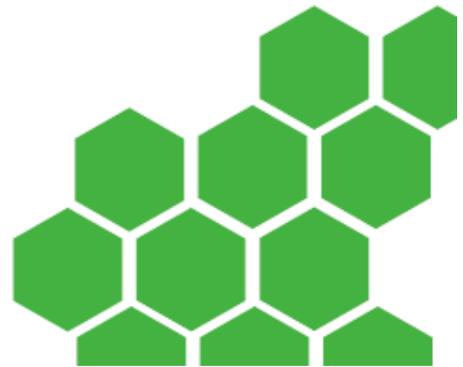
Appendice 4: Commenti dei revisori esterni



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Cristina Leonardi	Quesito 7: Trattandosi di linfonodi micromet, non sarebbe meglio spostarlo nel paragrafo sottostante? Micrometastasi nel linfonodo sentinella (a)	a) Revisione accettata
Anna Sapino	Correzione di refusi nel testo (a) Modifiche sintattiche (b)	a) Revisione accettata b) Revisione accettata
Pierfranco Conte	Capitolo Inquadramento diagnostico (esami richiesti per la stadiazione) - Aggiunta di criterio per richiedere una stadiazione sistemica: pazienti candidate a trattamento neoadiuvante (a)	a) Revisione accettata



Appendice 5: Conflitti di interesse





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... STEFANIA
Cognome..... FORI
Qualifica..... Direttore Oncologia Medica
Ente di appartenenza..... IACCS Socio cuore Delle Palobreip
Nepote di Valpierre

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... Stefano Gotti ... Data... 22 DICEMBRE 2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... FEDERICA.....

Cognome... MIGLIETTA.....

Qualifica... ONCOLOGA... MEDICO.....

Ente di appartenenza... ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO, IRCCS PADOVA.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

~~.....~~
~~.....~~
~~.....~~

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

~~.....~~
~~.....~~
~~.....~~

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

~~.....~~
~~.....~~
~~.....~~

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....
Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....
14.01.2022
Alupio



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....LUCA.....

Cognome.....ARECCO.....

Qualifica.....MEDICO SPECIALIZZANDO.....

Ente di appartenenza: IRCCS OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO – UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....Nessuno.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....Nessuno.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....Nessuno.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
Nessuna.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
Nessuna.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
Nessuno.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede:  Data.....12/01/2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... **DANIELA**

Cognome..... **BERNARDI**

Qualifica..... **RICERCATORE RTDS / MED 36**

Ente di appartenenza..... **HUMANITAS UNIVERSITY, VIA C. MONTALCINI 4
20072 REVE ETANUEVE**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: /

Tipo di azione: Numero di azioni:

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Data 14/03/2022

Spazzob



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....LAURA.....

Cognome.....BIGANZOLI.....

Qualifica.....DIRIGENTE MEDICO, DIRETTORE FF SOC ONCOLOGIA MEDICA NUOVO
OSPEDALE DI PRATO S. STEFANO.....

Ente di appartenenza.....AZIENDA USL TOSCANA CENTRO.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NA.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NA.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
- Personal financial interests (honoraria, consulting or advisory role):
AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Genomic Health, Gilead, Lilly, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, Seattle Genetics.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....NA.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NA.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Sponsorizzazione congressi: Pfizer, Roche, Celgene

.....

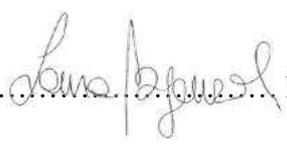
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Research Funding: Celgene, Genomic Health, Novartis

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.......... Data.....12/01/2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

NomeLaura.....

CognomeCortesi.....

Qualifica... Dirigente Medico 1° livello.....

Ente di appartenenza... AOU Policlinico di Modena.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

nessuno.....

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

nessuno.....

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

1) Astra Zeneca, 2) MSD, 3) Pfizer, 4) Novartis, 4) Gilead, 5)

GSK.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....
Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....
Nessuno.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

Nessuno.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Nessuno.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Nessuno.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede
Data...14/06/2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Lucia.....

Cognome.....Del Mastro.....

Qualifica.....Prof. II fascia Oncologia – Direttore UOSD Breast Unit

Ente di appartenenza.....Università degli Studi di Genova.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
 - attività di consulenza e/o partecipazione ad advisory board e/o attività come relatore e/o sponsorizzazione per partecipazione a congressi per le seguenti industrie: Roche, Novartis, Eli Lilly, Pfizer, MSD, Ipsen, Takeda, Celgene, Eisai, General Electric, Amgen, Pierre Fabre, Genomic Health, Daiichi Sankyo, Astrazeneca, Seagen, Gilead, Exact sciences

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....
Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

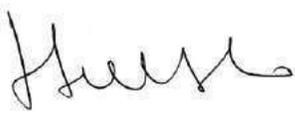
- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....NO.....
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
sponsorizzazione per partecipazione a congressi dalle seguenti industrie: Roche, Pfizer, Celgene,

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede 

Data.....13/01/2022

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...MARIA VITTORIA.....

Cognome.....DIECI.....

Qualifica.....ONCOLOGO MEDICO.....

Ente di appartenenza.....UNIPD - IOV.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NESSUNO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NESSUNO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

ELILILLY, PFIZER, NOVARTIS, ASTRAZENECA, MSD, SEAGEN, GILEAD, DAIICHI

SANKYO, EXACT SCIENCES, ROCHE

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

... NESSUNO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

... NESSUNO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 04/07/2023



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... JENNIFER

Cognome..... FOGUETA

Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO I. LIVELLO

Ente di appartenenza..... OSPEDALE S. MARIA TERNI
S.C. ONCOLOGIA MEDICA E TRASLAZIONALE

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

ISCRIZIONE MASTER IMMUNO-ONCOLOGIA (FONDATAZIONE
PER LA MEDICINA PERSONALIZZATA) - ROCHE

.....
.....

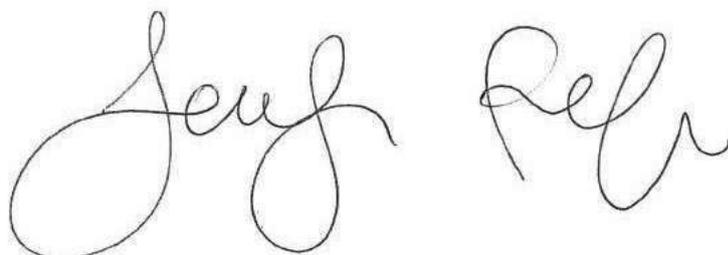
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... TERMI Data 12/01/2022





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome **Lucio**

Cognome **Fortunato**

Qualifica **Dirigente Medico - Direttore UOC Centro di Senologia**

Ente di appartenenza **Azienda Ospedaliera San Giovanni – Addolorata, Roma**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Advisory – Roche “Valore della Neoadiuvante in pazienti HER2+”

MSD

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: **Nessuno**

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

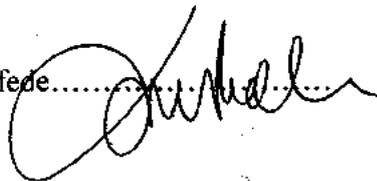
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....



Data

22/03/2022

Azienda Ospedaliera
San Giovanni Addolorata
Uoc Centro di Senologia
Il Direttore
Don. Lucio Fortunato



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Pierfrancesco

Cognome.....Franco

Qualifica.....professore Associato

Ente di appartenenza.....Universita' del Piemonte Orientale, Novara

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...  Data.....15.03.2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... PAOLA

Cognome..... TANTELLINI

Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO

Ente di appartenenza..... ISTITUTO PER LO STUDIO, LA PREVENZIONE E LA RETE ONCOLOGICA - ISPRO - FIRENZE

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- ~~partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);~~

~~.....
.....
.....~~

- ~~appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.~~

~~.....
.....
.....~~

- ~~lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.~~

~~.....
.....
.....~~

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede: Paolo Ravetto Data 09.02.22



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....CATERINA.....

Cognome.....MARCHIÒ.....

Qualifica.....Professore Associato di Anatomia Patologica

Ente di appartenenza.....Università degli Studi di Torino.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....//.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....//.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
...Consulenze occasionali per Bayer, Roche, Daiichi Sankyo, Astrazeneca.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....//.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....//.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....//.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data 20/03/2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... Bruno.....
Cognome..... Meduri.....
Qualifica..... Dirigente Medico (Radioterapia Oncologica).....
Ente di appartenenza..... Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....No.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

...No.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Consulenze per MSD

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
Sponsorizzazioni per partecipazioni a congressi: Merck, Ipsen, Astra Zeneca
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data... 21/06/23.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....GIOVANNI.....
Cognome.....MICALLO.....
Qualifica.....INFERMIERE.....
Ente di appartenenza.....IRCCS FONDAZIONE G. PASCALE.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

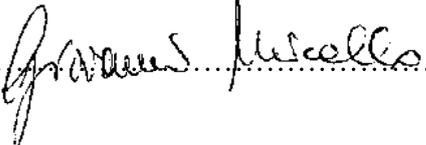
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...  Data...31/01/2022.



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ANTONINO
Cognome MUSOLINO
Qualifica PROFESSORE ASSOCIATO ONCOLOGIA MEDICA / DIRETTORE BREAST UNIT PARMA
Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI PARMA (ARIENDA OSPEDALIRO-UNIVERSITARIA DI PARMA)

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

~~.....
.....
.....~~

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

~~.....
.....
.....~~

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

PARTECIPAZIONE AD ADVISORY BOARD (LILLY; SEAGEN, GILEAD;
DAICHI-SANKYO; Eisai; NOVARTIS; MACROGENICS)

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....
Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

SPONSORIZZAZIONE PARRECIPAZIONE CONVEGNI
(ROCHE; Lilly; GILEAD; NOVARTIS; EISA)

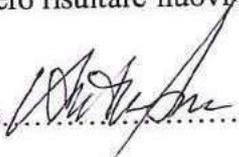
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 24/05/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Alberto

Cognome Zambelli

Qualifica Medico Oncologo, PA di Oncologia

Ente di appartenenza Humanitas University, IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Rozzano (Mi)

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Personal fees and non-financial support da Novartis, AstraZeneca, Lilly, Pfizer, Daiichi Sankyo, MSD (Merck Sharp&Dome), Roche, Seagen, Exact Sciences, Gilaed, Istituto Gentili.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

No

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
Assegno di ricerca (Granted by Pfizer Global Call in Innovation Medicine)
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
No

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....



Data 10.03.23



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ANDREA
Cognome..... SALVETTI
Qualifica..... MMG
Ente di appartenenza..... ASL SUD EST TOSCANA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 15/03/22



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

CATIA ANGIOLINI

Dirigente Medico I livello - Oncologia

Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

no

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

no

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

nessuno

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

nessuno

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

nessun rapporto

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

iscrizione/Ospitalità a Convegni / Congressi:

Novartis

fee per relazione a Convegni:

Novartis- Astra Zeneca – Eli Lilly

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

nessuno

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....



14.02.2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....SAVERIO.....

Cognome.....CINIERI.....

Qualifica.....Direttore UOC Oncologia Medica e Breast Unit PO Perrino Brindisi e Presidente AIOM

Ente di appartenenza.....ASL Brindisi.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

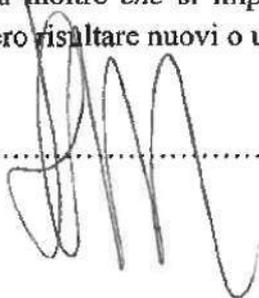
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 21.04.2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Pierfranco

Cognome...Conte

Qualifica Direttore Scientifico

Ente di appartenenza...S Camillo Hospital IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede

Pierfranco Conte

Data 29/6/2023



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Giuseppe.....

Cognome.....CURIGLIANO.....

Qualifica...Professore Ordinario, Direttore Struttura Complessa.....

Ente di appartenenza Università di Milano ed Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...Nessuna.....

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....Nessuna.....

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

BMS, Roche, Pfizer, Novartis, Lilly, Seagen, Exact Sciences, Astra Zeneca, Daichii Sankyo

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....Nessuna.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....Nessuna.....
.....
.....

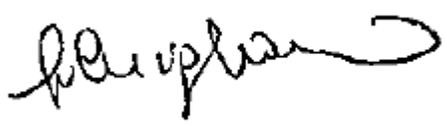
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....Nessuna.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede.....

... Data.....13.01.2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....MASSIMO.....
Cognome.....DESSENA.....
Qualifica.....DIRIGENTE MEDICO.....
Ente di appartenenza.....SC CHIRURGIA POLISPECIALISTICA POLICLINICO MONSERRATO
AOU CAGLIARI

impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...Dott. Massimo Dessena..... Data...15.3.22.....

Massimo Dessena



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...ALESSANDRA

Cognome...FABI.....

Qualifica...MD, Responsabile UOSD Medicina di Precisione in Senologia.....

Ente di appartenenza...Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

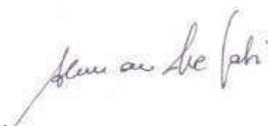
.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... 

..... Data...21-12-22.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Maria Cristina.....

Cognome... Leonardi.....

Qualifica...Dirigente Medico I livello.....

Ente di appartenenza.....Istituto Europeo di Oncologia, IEO, IRCCS, Milano

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

...NO.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

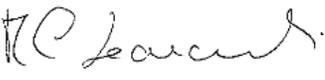
- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
...NO.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
NO.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...  Data... Milano, 22/3/22.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Icro
Cognome Meattini
Qualifica Professore Associato
Ente di appartenenza Università di Firenze

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);
-
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.
-
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
 - Compensi occasionali per partecipazione ad Advisory Board supportati dalle seguenti ditte farmaceutiche o elettromedicali: Novartis, Eli Lilly, Pfizer, Seagen, Accuray, Roche, Ipsen.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

-

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

-

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

-

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

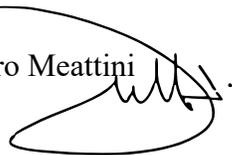
-

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Prof. Icro Meattini

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Icro Meattini', is written over the printed name. The signature is stylized and includes a large, sweeping flourish that loops back under the name.

15 giugno 2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... STEFANIA
Cognome..... MONTEMEZZI
Qualifica..... DIRETTORE
Ente di appartenenza..... AOVI VERONA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
Delve
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... 17/03/2022 Data.....





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: Fabio

Cognome: Puglisi

Qualifiche:

- Professore universitario di oncologia medica
- Direttore Scuola di Specializzazione in Oncologia Medica
- Direttore di Dipartimento Oncologia Medica
- Direttore di Struttura Operativa Complessa di oncologia medica

Enti di appartenenza

1. Università degli Studi di Udine
2. Centro di Riferimento Oncologico (CRO), IRCCS Aviano (PN)

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Amgen; AstraZeneca; Celgene; Daichii Sankyo; EISAI; Eli Lilly; Gilead; Ipsen; MSD; Novartis;
Pierre-Fabre; Pfizer; Roche; Seagen; Takeda; Viatrix

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria:
 - *Roche (Studio Properly)*
 - *Astrazeneca (Studio Magnetic 1)*
 - *EISAI (Studio Reclaim)*
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica:
 - Amgen, Astrazeneca, EISAI, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, MSD, Novartis, Pfizer, Roche;

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

Aviano 29.12.2021

In fede,

Prof. Fabio Puglisi

Firmato digitalmente da: Fabio Puglisi
Organizzazione: UNIVERSITAUDINE/01071600306
Limitazioni d'uso: Explicit Text: Il titolare fa uso del presente certificato solo per le finalità di lavoro per le quali esso è rilasciato. The certificate holder must use the certificate only for the purposes for which it is issued.
Data: 29/12/2021 10:13:50



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Anna

Cognome.....Sapino.....

Qualifica.....Prof.ssa Anatomia Patologica.....

Ente di appartenenza.....Università degli Studi di Torino.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

...NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

dell'industria:.....///.....

Tipo di azione:.....///.....Numero di azioni:.....///.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....////.....
.....
.....
.....
...

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....////.....
.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....////.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...Anna Sapino..... Data...15 marzo 2022





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MARIO

Cognome..... TAFFANELLI

Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO DI CHIRURGIA - DIREZIONE DI UOC

Ente di appartenenza..... UNIVERSITÀ DI BOLOGNA - IRCCS POLICLINICO A

SANT'ORSO
BOLOGNA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Massimiliano Data Bologna 15/3/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: LAURA

Cognome: PATRUCCO

Qualifica: Paziente oncologica

Ente di appartenenza : Onconauti, EUPATI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....NO.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....
Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

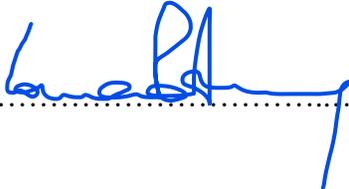
- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....NO.....
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....NO.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data...04/02/2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...07/01/2020..





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

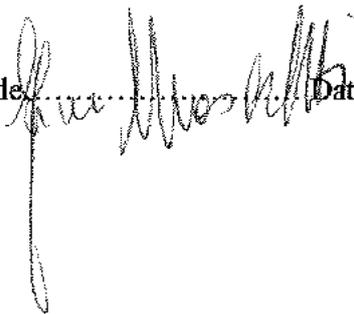
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data...07/01/2020..





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Veronica Andrea.....

Cognome.....Fittipaldo.....

Qualifica.....Information Specialist.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

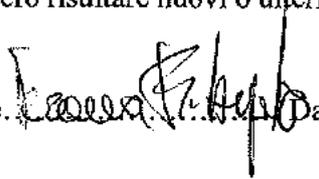
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data...07/01/2020..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome MARTA
Cognome MONTEFORTE
Qualifica RICERCATRICE/STATISTICA
Ente di appartenenza ISTITUTO MARIO NEGRI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti. del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Paolo Lauroforte Data 04/09/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... ANTONINO... CARULLO.....

Cognome... TRAKSNIKOV.....

Qualifica... DIRUTTA... MEDICO.....

Ente di appartenenza... VIBRANTE... I... S. PAVIA.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. S. RAWVA Data 17/6/2011

S. Rawva



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... Giovanni
Cognome..... Peppoloni
Qualifica..... Epidemiologo Clinico
Ente di appartenenza..... Libero Professionista

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche. Training
.....
Astreeas, AstraZeneca, Clovis, Ipsen, Janssen, MSD, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Servier, Teva

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.. 15/01/2020

Io sottoscritto, dott. Saverio Cinieri, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM
Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamente del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede



Dr. Saverio Cinieri
Presidente AIOM