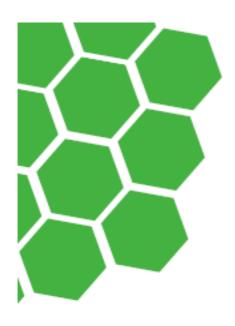


Riportiamo sul nostro sito le Linee Guida AIOM 2018 relative alle Neoplasie della Mammella, in quanto è idea da noi condivisa ritenere importante che il Chirurgo Ricostruttivo possa avere una visione aggiornata delle evidenze sul trattamento del carcinoma della mammella. Alla pagina 50 del testo è possibile leggere un riferimento specifico agli interventi di ricostruzione mammaria. La SICPRE da tempo è impegnata alla stesura di raccomandazioni\buone pratiche che saranno il risultato di una revisione di quanto disponibile in letteratura.



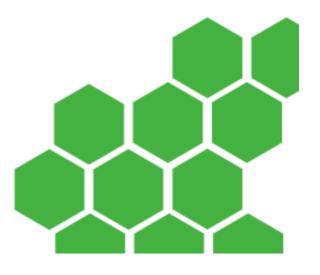


Linee guida

NEOPLASIE DELLA MAMMELLA

Edizione 2018

28 ottobre 2018





Coordinatore	Stefania Gori	Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria— Negrar (VR)		
Segretario	Maria Vittoria Dieci	Oncologia Medica 2- IRCCS Istituto Oncologico Veneto- Padova, DiSCOG Università degli Studi di Padova		
Estensori	Laura Biganzoli	Oncologia Me	dica -Azienda USL Toscana Centro - Prato	
	Massimo Calabrese	Senologia Dia	gnostica, IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino	
	Benedetta Conte	Oncologia Me	dica 2, IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino -	
	Laura Cortesi	-	natologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio – nico di Modena - Modena	
	Carmen Criscitiello		uovi Farmaci per Terapie Innovative - Istituto	
	Lucia Del Mastro	Europeo di Oncologia - Milano Oncologia Medica - IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino DIMI - Università degli studi di Genova Radioterapia Oncologica— Ospedale Generale Regionale "F.Miulli" – Acquaviva delle Fonti (BA)		
	Alba Fiorentino			
	Alessia Levaggi		dica 2- ASL 5 Spezzino – La Spezia	
	Filippo Montemurro	Oncologia - IR	RCCS Istituto di Candiolo – Candiolo (TO)	
	Caterina Marchiò	Anatomia Patologica - IRCCS Istituto di Candiolo - U Torino		
	Corrado Tinterri		ituto Clinico Humanitas - Rozzano (MI)	
	Alberto Zambelli	Oncologia – O	spedale Papa Giovanni XXIII - Bergamo	
Revisori	Catia Angiolini	AIOM	Oncologia della Mammella - Breast Unit - Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Firenze	
	Saverio Cinieri	AIOM	U.O.C. Oncologia – ASL Brindisi	
	Antonio Frassolo	dati AIOM	U. O. Oncologia Clinica - A.O.U Ferrara	
	Fabio Puglisi	AIOM	SOC Oncologia B - C.R.O Pordenone	
	Icro Meattini	AIRO	Radioterapia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Firenze	
	Lucio Fortunato	ANISC	Direttore Clinico Centro di Senologia - A.O. San Giovanni Addolorata - Roma	
	Anna Sapino	SIAPEC	Anatomia Patologica – IRCCS Istituto di Candiolo - Università di Torino	





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

Nel caso in cui la qualità delle evidenze sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico).

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

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

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

Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

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

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



Qualità Globale delle Evidenze SIGN

_~	·
A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
A	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
В	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.
В	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
С	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
D	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle evidenze secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE che suddivide la valutazione della qualità delle evidenze in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA. Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfoadenectomia (<d2) (68,73)<="" a="" adiuvante="" anche="" devono="" essere="" o="" r1="" radiochemioterapia="" sottoposti="" th=""><th>Positiva forte</th></d2)>	Positiva forte

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso inconsiderazione 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)
Positiva Debole	"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)





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

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

^{*} La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it

SIGN= Scottish Intercollagiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

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





INDICE

	Diagrammi di flusso	
1.	Dati epidemiologici	
	1.1. Incidenza	22
	1.2. Mortalità	22
	1.3. Sopravvivenza	22
	1.4. Prevalenza	23
2.	Fattori di rischio e prevenzione	23
	1.1Fattori di rischio	23
	1.2Screening	24
	1.3Chemioprevenzione	
3.	Inquadramento diagnostico	
	3.1. Classificazione istologica	28
	3.2. Determinazione di HER2 nel carcinoma della mammella: raccomandazioni ASCO/0	
	(consultare Allegato n.3)	30
	3.3. Classificazione molecolare - profili genici	30
	3.4. Classificazione secondo il sistema TNM	
	3.5 Fattori prognostici e predittivi	37
	3.6. Esami richiesti per la stadiazione	
	3.7 Raccomandazioni per l'uso della RM mammaria	
4.	Trattamento del carcinoma in situ e microinvasivo (Figura 1)	
	4.1. Carcinoma duttale in situ (DCIS)	41
	4.1.1.Terapia locale	
	4.1.2.Terapia sistemica	44
	4.1.3.Carcinoma lobulare in situ (LCIS)	46
	4.1.4.Carcinoma microinvasivo (T1 mic)	
5.	Trattamento del carcinoma infiltrante operabile	
	5.1. Trattamenti loco-regionali (Figura n. 2)	
	5.1.1.Chirurgia mammaria	49
	5.1.2.Chirurgia ascellare omolaterale	50
	5.1.3.Radioterapia	54
	5.2. Trattamenti sistemici adiuvanti	62
	5.2.1.Strategia terapeutica sistemica adiuvante	62
	5.2.2.Ormonoterapia adiuvante	
	5.2.3.Chemioterapia adiuvante	72
	5.2.4.Terapia adiuvante con agenti anti-HER2	78
	5.2.5.Ruolo dei Bifosfonati e di Denosumab	84
6.	Terapia sistemica neodiuvante nel carcinoma mammario operabile e nel carcinoma mamm	nario
	localmente avanzato non operabile	
7.	Gestione del follow up	92
8.	Trattamento della recidiva loco-regionale	97
9.	Trattamento della malattia metastatica (Stadio IV)	98
	9.1 Strategia terapeutica in accordo al sottogruppo	100
	9.1.1 Tumori con recettori ormonali positivi HER2 negativo (Figura n. 12)	100
	9.1.2 Tumori HER2 positivi (Figura n. 11)	100
	9.1.3 Tumori triple-negative (Figura n. 12)	100
	9.2 Tipi di terapia sistemica: ormonoterapia (Figura n. 13, Figura n. 14)	
	9.3 Tipi di terapia sistemica: chemioterapia	106
	9.4 Tipi di terapia sistemica: terapie biologiche	
	9.4.1 Anticorpi monoclonali	
	9.4.2 Lapatinib	.112
	9.4.3 Farmaci biologici nel trattamento della malattia metastatica HER2-negativa	113



9.5 Terapia farmacologica delle metastasi ossee	. 115
9.6Chirurgia	.116
9.7Radioterapia	.117
9.8Terapia Radiometabolica	.118
10. Carcinoma mammario nella donna anziana	.118
10.1. Cause di morte competitive rispetto al carcinoma mammario	. 118
10.2. Valutazione geriatrica multidimensionale	. 118
10.3. Trattamenti loco-regionali	.119
10.4. Terapia sistemica adiuvante	. 121
10.5. Terapia sistemica della malattia metastatica	. 125
11. Situazioni cliniche particolari	. 128
11.1. Carcinoma mammario bilaterale	
11.2. Carcinoma mammario maschile	. 128
11.3. Carcinoma mammario in gravidanza	. 128
12. Counseling genetico	. 131
13. Cure palliative	
14. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE	. 140
15. Bibliografia	. 152
Allegato 1: Tabelle GRADE evidence profile e EtD	191
Allegato 2: Lesioni proliferative intraduttali e neoplasia lobulare	
Allegato 3- Determinazione di HER2 nel carcinoma della mammella. Raccomandazioni	. 202
ASCO/CAP	. 234
Allegato 4. "La prescrizione dei Test Molecolari Multigenici Prognostici di Tumori (TMMP della	
Mammella" – Documento prodotto nel 2017 dal Consiglio Superiore di Sanità	0.45
(Sessione L (2014-2017) Sezione I)	
Allegato n.5- Classificazione AJJC 2017- Ottava edizione	. 246

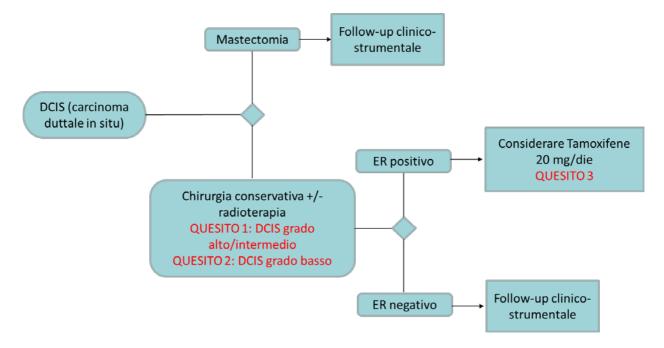




Diagrammi di flusso

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

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



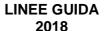
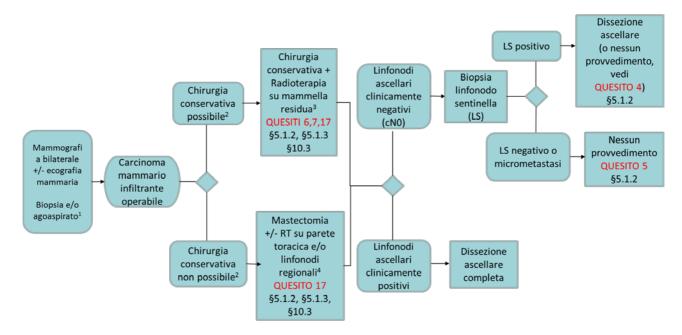




Figura 2 - CARCINOMA MAMMARIO INFILTRANTE OPERABILE: Trattamenti loco-regionali

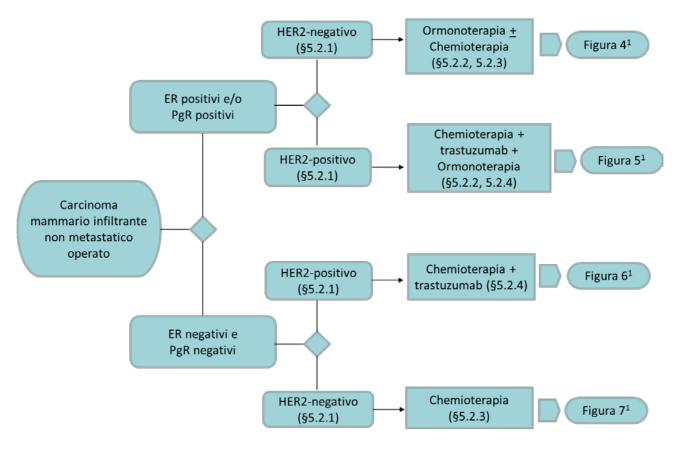


- Nota 1 La biopsia è preferibile all'agoaspirato in quanto consente una definizione istologica e la caratterizzazione molecolare.
- **Nota 2** In base a: localizzazione, multifocalità, dimensioni del T, dimensioni mammella, preferenza della paziente, controindicazioni a RT. Se indicazione a terapia neoadiuvante vigura Figura 9.
- **Nota 3 -** Radioterapia standard 50 Gy/25 frazioni o ipofrazionata 42.5 Gy/16 frazioni o altro frazionamento iso-equivalente; +/- boost 10-16 Gy; +/- RT sui linfonodi regionali (vedi paragrafo 5.1.2, 5.1.3)
- Nota 4 Radioterapia su parete toracica se: T>5cm o T primitivo con ivnasione cute e/o muscolo pettorale e/o parete toracica; 4 o più linfonodi ascellari metastatici. Radioterapia su linfonodi regionali se: pT3 o pT4, PT1 o pT2 con almeno 4 linfonodi ascellari positivi, pT1-4 con 1-3 linfonodi positivi (vedi paragrafi 5.1.2 e 5.1.3).





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

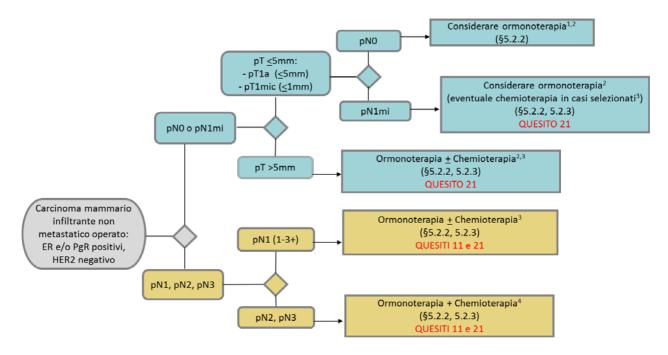


Nota 1 – vedi Figure 5,6,7,8 per indicazioni dettagliate in base allo stadio





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



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

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

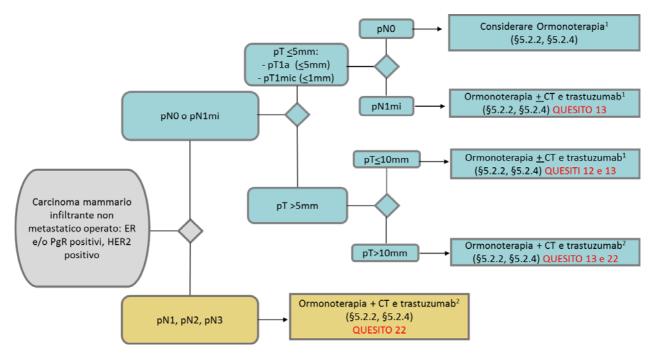
Nota 3 – I fattori di rischio da considerare per l'aggiunta della chemioterapia all'ormonoterapia comprendono: stadio (pT, pN), parametri biologici (G3, elevati livelli di Ki-67, bassi livelli di ER e/o PgR), istologia (duttale vs lobulare). Si deve tenere conto dell'età e comorbidità della paziente.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

Nota 4 – I tumori pN2-pN3 vanno generalmente trattati con chemioterapia in aggiunta all'ormonoterapia indipendentemente dai livelli di G, Ki-67, ER e PgR. Va considerata la chemioterapia in aggiunta all'ormonoterapia anche nell'istologia lobulare, quando associata ad elevato rischio di ripresa sulla base del T (pT3/pT4) e dell'N (pN2/pN3).





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



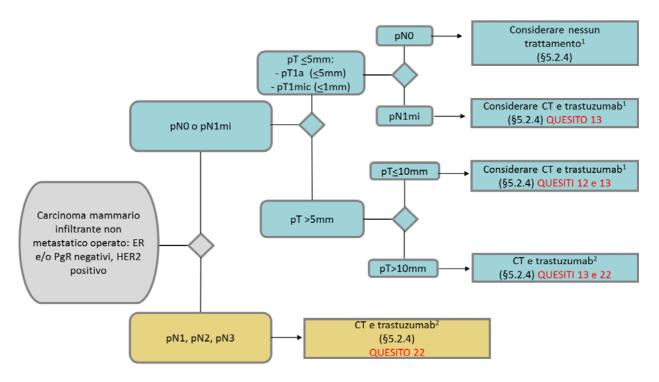
Nota 1 – Nei tumori piccoli (pT1a e pT1b) e pN0/N1mi non esistono ad oggi dati prospettici derivanti da studi randomizzati relativi al beneficio del trastuzumab adiuvante. Si può prendere in considerazione l'aggiunta della chemioterapia e del trastuzumab all'ormonoterapia, sulla base del G, ki-67, età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

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





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



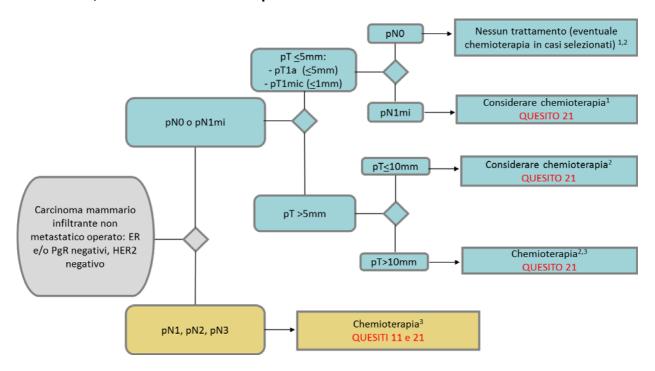
Nota 1 – Nei tumori piccoli (pT1a e pT1b) e pN0/N1mi non esistono ad oggi dati prospettici derivanti da studi randomizzati relativi al beneficio del trastuzumab adiuvante. Si può prendere in considerazione chemioterapia e trastuzumab, sulla base del G, ki-67, età e comorbidità della paziente. §5.2.4

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





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



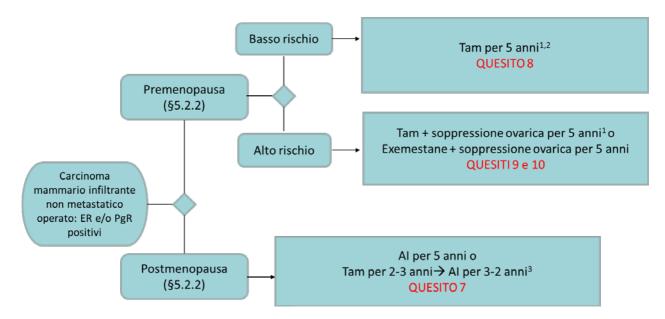
Nota 1 – Nei tumori pT1a la chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione se G3 o Ki67 elevato Nota 2 – Alcuni tipi istologici di tumore «triplo negativo» quali il carcinoma midollare e l'adenoido-cistico hanno una prognosi favorevole e possono non richiedere trattamenti sistemici adiuvanti se N0 e in assenza di ulteriori fattori di rischio. §5.2.1

Nota 3 – Per i tumori di diametro superiore ad un centimetro o per i tumori pN1, pn2, pN3 è indicata chemioterapia adiuvante.





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



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

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

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





Figura 9 – CARCINOMA MAMMARIO INFILTRANTE NON METASTATICO: Terapia neoadiuvante

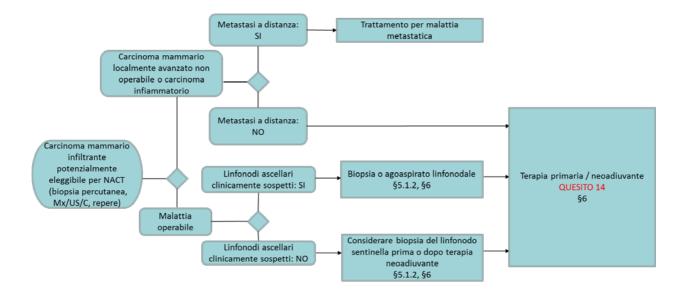






Figura 10 – CARCINOMA MAMMARIO OLIGOMETASTATICO: Approccio terapeutico iniziale alle sedi metastatiche

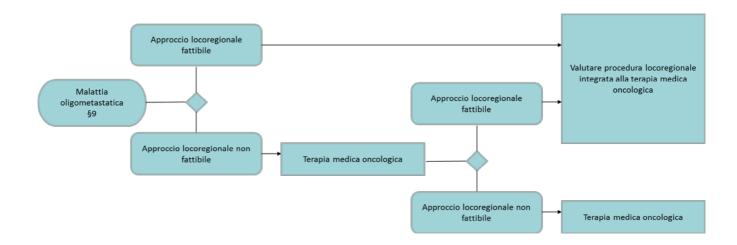
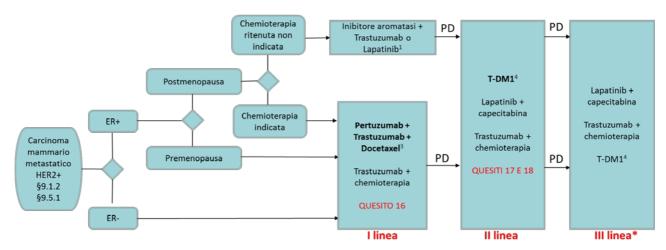




Figura 11 – CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO HER2-POSITIVO: Terapia medica in base alle caratteristiche patologiche e cliniche

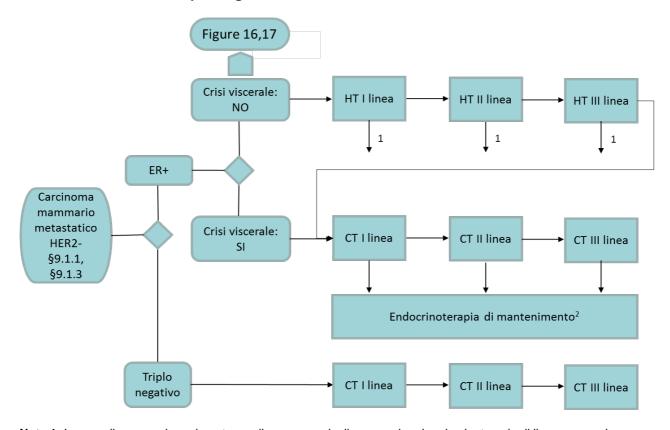


- Nota 1 il trattamento con AI + un farmaco anti-HER2 può essere un'alternativa alla chemioterapia, laddove questa sia controindicata, ma non esistono studi di confronto.
- **Nota 2 -** Nel caso in cui la paziente abbia ricevuto ormonoterapia + un farmaco anti-HER2, è indicato il trattamento con T-DM1 se rispetta i criteri di eleggibilità (precedente terapia con trastuzumab e taxano); in caso contrario la paziente dovrebbe ricevere trastuzumab e chemioterapia o capecitabina e lapatinib a seconda del tipo di anti-HER2 utilizzato in combinazione con la terapia ormonale.
- Nota 3 Pertuzumab è indicato in associazione a Trastuzumab e docetaxel in pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non operabile o metastatico o localmente recidivato non trattate in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica (vedi testo per criteri di eligibilità e per caratteristiche delle pts incluse). Nella scheda AIFA (in base alla legge 648) è possibile l'utilizzo di paclitaxel in caso di controindicazioni assolute al docetaxel (vedi testo).
- **Nota 4 Indicazioni ÁlFA:** Il Trastuzumab emtasine, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione. Le pazienti devono: essere state sottoposte in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica, *oppure* aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro 6 mesi dal completamento della terapia adiuvante.
- * Linee terapeutiche superiori alla III sono possibili in base delle condizioni cliniche della paziente e alla presenza di opzioni ragionevoli considerando il rapporto tossicità/efficacia





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



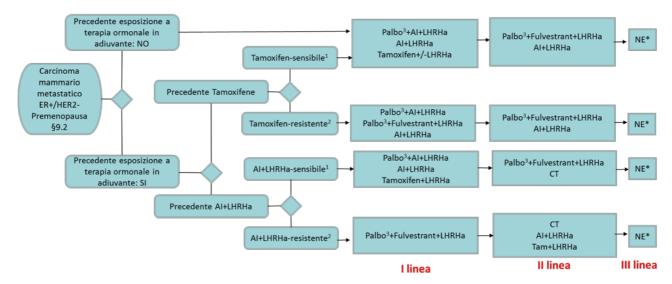
Nota 1- In caso di progressione durante una linea ormonale, il passaggio ad endocrinoterapia di linea successiva o a chemioterapia va valutato caso per caso

Nota 2 - Pur in assenza di dati da studi prospettici, l'aggiunta di un'ormonoterapia di mantenimento quando si interrompe la chemioterapia in una paziente in risposta o con malattia stabile è ammissibile. Legenda: ER, recettore per l'estrogeno, HT, endocrinoterapia, CT, chemioterapia





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



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

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

Nota 3- Palbociclib è indicato per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HR-positivo e HEr2-negativo): in associazione ad un inibitore dell'aromatasi; in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente. In donne in pre - o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

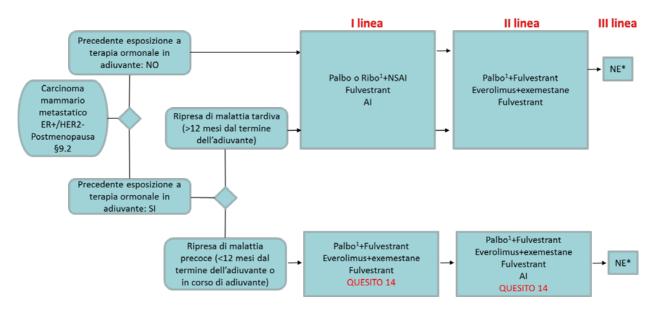
NE*: non vi sono evidenze disponibili che indichino uno specifico trattamento. La scelta dipende dai farmaci non ancora ricevuti in precedenza o dall'opportunità o meno di proseguire la terapia ormonale **Legenda:** LHRHa = Luteinizing hormone-release hormone; AI = aromatase inhibitor;

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





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



Nota 1- Attualmente Palbociclib e Ribociclib sono approvati e rimborsati in Italia. Palbociclib è indicato per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HR-positivo e HER2-negativo in associazione ad un inibitore dell'aromatasi; in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente. In donne in pre - o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH). Ribociclib è indicato in combinazione con un inibitore dell'aromatasi come terapia iniziale a base endocrina per il trattamento delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario in stadio localmente avanzato o metastatico HR-positivo e HER2-negativo.

NE*: non vi sono evidenze disponibili che indichino uno specifico trattamento. La scelta dipende dai farmaci non ancora ricevuti in precedenza o dall'opportunità o meno di proseguire la terapia ormonale **Legenda**: NSAI = inibitore dell'aromatasi non steroideo; AI= inibitore dell'aromatasi



1. Dati epidemiologici

1.1. Incidenza

Si stima che nel 2018 verranno diagnosticati in Italia circa 52.800 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile. Non considerando i carcinomi cutanei, il carcinoma mammario e la neoplasia piu diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (29%) e un tumore mammario¹. Considerando le frequenze nelle varie fasce d'eta, i tumori della mammella rappresentano il tumore piu frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'eta 0-49 anni (41%), sia nella classe d'eta 50-69 anni (35%), sia in quella piu anziana +70 anni (22%). Il trend di incidenza del tumore della mammella in Italia appare in leggero aumento (+0,3% per anno) mentre continua a calare, in maniera significativa, la mortalita (-0,8% per anno). Analizzando le fasce di eta piu giovani, si osserva che nella fascia di eta 35-44 l'incidenza appare stabile, ma qui la mortalita cala (-0,9% per anno). L'ampliamento della popolazione target dello screening mammografico in alcune regioni (tra cui Emilia-Romagna e Piemonte), rende ragione dell'aumento significativo dell'incidenza nella classe di eta 45-49, dove peraltro la mortalita si abbassa dell'1,0%. Nella fascia di eta oggetto di screening sul territorio nazionale (50-69 anni), l'incidenza e la mortalità sono stabili. Nelle ultrasettantenni si osserva una stabilità dell'incidenza e una riduzione de della mortalità (-0,6%/anno).. La malattia presenta un'ampia variabilita geografica, con tassi piu alti, fino a 10 volte, nei Paesi economicamente piu avanzati. L'incidenza del carcinoma mammario ha presentato una flessione in molte aree del mondo intorno al Duemila. La significativa riduzione di incidenza osservata negli USA nel 2003 nelle donne con eta ≥50 anni, e prevalentemente per i tumori ormonoresponsivi, e stata messa in relazione alla riduzione di prescrizioni di terapia ormonale sostitutiva in menopausa² dopo la pubblicazione dei risultati dello studio WHI³ (che avevano evidenziato un'aumentata incidenza di tumori invasivi mammari e di malattie cardiovascolari con l'uso di una terapia ormonale contenente estroprogestinici). In Italia tale iniziale riduzione di incidenza, considerando la minore diffusione della terapia ormonale sostitutiva tra le donne in menopausa, viene principalmente riferita all'effetto di saturazione dell'incidenza determinata dai primi round dei programmi di screening mammografico⁴, che nella seconda meta degli anni '90 hanno interessato ampie aree del Paese. Le differenze tra macro-aree osservate nel periodo 2010-2014, che confermano una maggiore incidenza al Nord (162,9 casi/100.000 donne) rispetto al Centro (141,5 casi/100.000 donne) e al Sud-Isole (127,1casi/100.000 donne), esprimono la somma dei diversi fattori in gioco, dalla diversa diffusione dello screening mammografico alle disomogeneità nella presenza dei fattori di rischio precedentemente indicati.

1.2. Mortalità

Anche per il 2015 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 12.274 decessi (fonte ISTAT).¹ È la prima causa di morte nelle diverse età della vita, rappresentando il 29% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 14% dopo i 70 anni. Si osserva una continua tendenza alla diminuzione della mortalita per carcinoma mammario (-0,8%/anno), attribuibile alla maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce e quindi all'anticipazione diagnostica e anche ai progressi terapeutici. Le differenze di mortalità osservate tra le diverse macro-aree italiane sono abbastanza limitate, con un tasso standard di 35,9 casi ogni 100.000 al Nord, 30,8 casi al Centro e 33,5 casi al Sud-Isole¹.

1.3. Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore della mammella in Italia è pari all'87%. Non presenta eterogeneita elevata tra fasce di eta: la sopravvivenza a 5 anni e pari al 91% nelle donne giovani (15-44 anni), 92% tra le donne in eta 45-54 anni, 91% tra le donne in eta 55-64, 89% tra le donne in eta 65-74 anni, leggermente inferiore, 79%, tra le donne anziane (75+). Si evidenziano livelli leggermente inferiori nel Meridione: Nord Italia (87-88%), Centro (87%) e Sud (85%). La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi e pari all'80%.



1.4. Prevalenza

Complessivamente in Italia vivono 800.000 donne che hanno avuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 43% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 24% di tutti i casi prevalenti (uomini e donne). Tra queste donne, la diagnosi e stata formulata da meno di 2 anni nel 15% dei casi, tra 2 e 5 anni nel 20%, tra 5 e 10 anni nel 26%, oltre i 10 anni nel 40%. La proporzione di questa casistica è maggiore nelle donne con eta oltre i 75 anni (5.455 persone ogni 100.000 abitanti, il 17% in piu della classe 60-74 e oltre il doppio rispetto alle 45-59enni) e nel Nord Italia (2.495/100.000 nel Nord-Ovest, 2.332/100.000 nel Nord-Est, 1.749/100.000 nel Centro e 1.356/100.000 nel Sud-Isole)¹.

2. Fattori di rischio e prevenzione

1.1 Fattori di rischio

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

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

Sono stati identificati altri fattori di aumentato rischio.

- **-Fattori riproduttivi:** una lunga durata del periodo fertile, con un menarca precoce ed una menopausa tardiva e quindi con una più lunga esposizione dell'epitelio ghiandolare agli stimoli proliferativi degli estrogeni ovarici; la nulliparità, una prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno.
- -Fattori ormonali: incremento del rischio nelle donne che assumono terapia ormonale sostitutiva durante la menopausa, specie se basata su estroprogestinici sintetici ad attività androgenica; aumentato rischio nelle donne che assumono contraccettivi orali.
- -Fattori dietetici e metabolici: l'elevato consumo di alcool e di grassi animali ed il basso consumo di fibre vegetali sembrerebbero essere associati ad un aumentato rischio di carcinoma mammario¹. Stanno inoltre assumendo importanza la dieta e i comportamenti che conducono all'insorgenza di obesità e di sindrome metabolica. L'obesità è un fattore di rischio riconosciuto, probabilmente legato all'eccesso di tessuto adiposo che in postmenopausa rappresenta la principale fonte di sintesi di estrogeni circolanti, con conseguente eccessivo stimolo ormonale sulla ghiandola mammaria. La sindrome metabolica è caratterizzata dalla presenza di almeno di tre dei seguenti fattori: obesità addominale, alterato metabolismo glicidico (diabete o prediabete), elevati livelli dei lipidi (colesterolo e/o trigliceridi) e ipertensione arteriosa. La sindrome metabolica aumenta il rischio di malattie cardiovascolari ma anche di carcinoma mammario: si suppone che nei soggetti con sindrome metabolica esista infatti una resistenza all'insulina a cui l'organismo reagisce aumentando i livelli di insulina. L'insulina agisce sul recettore di membrana del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1R), attivando le vie del segnale intracellulare fondamentali per la crescita neoplastica.

La sindrome metabolica poggia su una predisposizione genetica, ma al suo sviluppo contribuiscono in maniera chiara stili di vita basati su sedentarietà e diete ipercaloriche ricche di grassi e carboidrati semplici. Ne consegue che agendo su questi fattori di rischio modificabili attraverso una regolare attività fisica quotidiana abbinata ad una dieta equilibrata (per esempio, la dieta mediterranea), si potrebbe ridurre il rischio di sviluppo di carcinoma mammari¹ migliorando l'assetto metabolico e ormonale della donna.



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

L'aumento del rischio attribuibile all'uso di preparazioni contenenti estrogeni e progestinici, è risultato essere correlato alla durata della somministrazione della terapia sostitutiva, nonché essere reversibile alla sospensione²⁻⁴. Inoltre, in uno studio recentemente pubblicato è stato presentato un modello di predizione del rischio assoluto per le donne italiane, che individua tre fattori modificabili (attività fisica, consumo di alcool e body mass index) su cui impostare strategie di prevenzione specialmente attraverso una regolare attività fisica quotidiana, abbinata ad una dieta equilibrata (tipo mediterranea), fattori che consentono un miglioramento dell'assetto metabolico e ormonale. Lo studio citato mostra come l'intervento su questi fattori possa arrivare a ridurre il rischio in 20 anni dell'1,6% in menopausa, arrivando al 3,2% nelle donne con anamnesi familiare positiva e al 4,1% nelle donne ad alto rischio anche per altre cause (circa il 10% dell'intera popolazione)⁵.

- -Pregressa radioterapia (a livello toracico e specialmente se prima dei 30 anni d'età) e precedenti displasie o neoplasie mammarie.
- **-Familiarità ed ereditarietà:** anche se la maggior parte di carcinomi mammari sono forme sporadiche, il 5%-7% risulta essere legato a fattori ereditari, 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni: BRCA-1 e BRCA-2. Nelle donne portatrici di mutazioni del gene BRCA-1 il rischio di ammalarsi nel corso della vita di carcinoma mammario è pari al 65% e nelle donne con mutazioni del gene BRCA-2 pari al 40% (vedere paragrafo 9.4).

Altri fattori ereditari sono rappresentati da:

- Mutazioni del gene ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) 7 o del gene CHEK2^{8,9}
- Mutazione del gene PALB2¹⁰
- Sindrome di Li-Fraumeni (mutazione di p53)
- Sindrome di Cowden (mutazione del gene PTEN)
- Atassia-teleangectasia, sindrome di Peutz-Jeghers.

1.2 Screening

SCREENING NELLA POPOLAZIONE GENERALE

Lo screening è una attività di prevenzione secondaria periodica rivolta a donne asintomatiche al fine di effettuare una diagnosi di carcinoma mammario in stadio precoce e, quindi, offrire trattamenti meno aggressivi, con l'obiettivo di ridurre la mortalità da carcinoma mammario. La mammografia è tuttora ritenuto il test più efficace di screening. La modalità organizzata, di popolazione, è preferibile rispetto a quella spontanea e la tecnica digitale (digital mammography, DM) è da preferire alla mammografia analogica (film-screen).^{11,12}

Ha importanza e utilità diversa a seconda dell'età:

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

La riduzione della mortalità per le donne con età 50-69 è stata stimata dal working group IARC pari al 23% per le tutte le donne invitate (aderenti e non) e del 40% per le donne aderenti allo screening¹³. Questa distinzione è fondamentale per il messaggio sull'utilità dello screening mammografico da comunicare alle



donne. Lo stesso rapporto AIRC definisce "substantial" la riduzione di mortalità nelle donne con età 70-74 e "less pronounced" quella per le donne con età 40-49.

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

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

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

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

Le donne dovrebbero essere adeguatamente informate circa la possibilità di andare incontro a falsi positivi o a sovradiagnosi intesa come diagnosi e trattamento di un tumore che non si sarebbe reso clinicamente evidente nel corso della loro vita in assenza di screening^{16,18}.

Il problema dell'età fino alla quale continuare ad eseguire lo screening mammografico è di difficile soluzione, anche in considerazione del perdurante trend di incremento dell'aspettativa di vita. In questo senso appare condivisibile la posizione dell'American Cancer Society che relativizza proprio all'aspettativa di vita l'indicazione alla mammografia di screening, suggerendo di continuare ad eseguire la mammografia periodica fino a quando la donna è in buone condizioni di salute e ha una aspettativa di vita uguale o superiore a 10 anni¹⁹.

L'utilizzo della tomosintesi (*digital breast tomosynthesis*, DBT) nello screening della popolazione generale è oggetto di studi. I risultati sono promettenti ed è verosimile la sua adozione come strumento di screening generalizzato nei prossimi anni. Grazie alla sua capacità di ottenere ricostruzioni tridimensionali, infatti, la DBT consente il superamento di alcune limitazioni della DM causate da sovrapposizioni strutturali con risultante riduzione dei falsi negativi e falsi positivi²⁰. Diversi studi hanno valutato il potenziale della DBT come esame di primo livello nello screening²¹⁻²⁶. Un report che raggruppava alcuni dei risultati sopracitati²⁷ ha riportato che la DBT garantisce un aumento del detection rate da 0,5 a 2,7 per mille donne sottoposte a screening e una riduzione del tasso di richiamo da 3,6 a 0,8 per 100 donne sottoposte a screening. L'esposizione ad un'aumentata dose di radiazioni è un problema in gran parte risolto dall'utilizzo delle immagini bidimensionali ricostruite dai dati DBT con conseguente risparmio di dose²⁸. E' interessante notare che due studi^{29,30} hanno riportato che il 54-57% di ulteriori cancri rilevati mediante ecografia aggiuntiva dopo DM negativa sono stati rilevati da DBT. Questo è un argomento rilevante a favore della DBT, considerando gli ostacoli pratici all'introduzione della ecografia come esame aggiunto alla DM in un contesto di screening di massa.



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

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

SCREENING DELLE DONNE AD ALTO RISCHIO

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

La Risonanza Magnetica Mammaria (RM) con mezzo di contrasto (MdC) con cadenza annuale di screening, trova indicazione³⁸ nelle donne ad alto rischio definite come segue:

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

Nelle donne a rischio aumentato su base eredo-familiare, numerosi studi hanno mostrato che se si esegue la RM annuale, il contributo della mammografia in termini di ulteriore detection è molto limitato, in particolare nelle portatrici di mutazione *BRCA1*³⁹. Ciò induce ad evitare la mammografia se si esegue la RM, anche in considerazione dell'aumentato rischio di carcinogenesi radioindotta correlata alla ridotta azione oncosoppressiva⁴⁰. Se si esegue la RM, anche l'ecografia non apporta guadagno diagnostico⁴¹, anche se eseguita a cadenza semestrale⁴². La combinazione di mammografia ed ecografia è invece opportuna nelle donne ad alto rischio che non possono eseguire la RM.

Le donne trattate con radioterapia toracica (RTT) in età pediatrica o giovane-adulta e in particolare quelle trattate con RTT ad alte dosi, presentano un rischio aumentato di sviluppare tumore mammario. L'incidenza cumulativa di carcinoma mammario tra 40 e 45 anni è del 13–20 %⁴³, simile a quella delle donne BRCA mutate. Tuttavia, rispetto a quanto riscontrato nelle donne ad elevato rischio eredo-familiare, in quelle sottoposte a RTT si è osservata una sensibilità relativamente maggiore della mammografia e relativamente minore della RM con MdC (rispetto a quanto avviene nelle donne a rischio genetico-familiare), correlate alla maggiore incidenza di carcinoma duttale in situ con microcalcificazioni e minore neoangiogenesi. Sulla base delle evidenze disponibili, le donne sottoposte a RTT prima dei 30 anni di età con dose cumulativa ≥10 Gy dovrebbero essere invitate a partire dai 25 anni o almeno da 8 anni dopo la RTT a partecipare a un programma di sorveglianza dedicato comprensivo di:

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



1.3 Chemioprevenzione

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

L'utilizzo dei SERMs ha determinato un aumento significativo degli eventi tromboembolici (odds ratio= 1,73,95% CI 1,47 -2,05; p <0,0001) accanto ad una riduzione significativa del 34% nell'incidenza di fratture vertebrali (0,66,0,59 -0,73), ed un piccolo ma significativo effetto sulle fratture non vertebrali (0,93,0,87 -0,99)⁴⁴.

L'uso degli inibitori dell'aromatasi in chemioprevenzione si è dimostrato efficace in due trials di fase 3 placebo controllati^{45,46} (**Livello di evidenza 1++**).

Lo studio NCIC CTG MAP.3, randomizzato in doppio cieco verso placebo, ha valutato il ruolo di exemestane 25 mg/die per 5 anni in 4.560 donne in stato postmenopausale e aumentato rischio di carcinoma mammario (età > 60 anni, rischio a 5 anni calcolato secondo Gail superiore a 1,66%, pregressa diagnosi di iperplasia duttale/lobulare atipica, carcinoma lobulare in situ, DCIS trattato con mastectomia)⁴⁵. Ad un follow-up mediano di 35 mesi, sono stati riportati 11 carcinomi mammari infiltranti nel gruppo exemestane vs 32 nel gruppo placebo, con un beneficio in termini di riduzione relativa pari al 65% (0,19% vs 0,55%; HR=0,35; 95%CI 0,18-0,7; p=0,002) del rischio annuale di insorgenza di carcinoma mammario infiltrante. Tale vantaggio sembra essere confermato anche nelle donne con pregressa diagnosi di DCIS controlaterale trattate con mastectomia (5% dell'intera popolazione dello studio). Lo studio non ha evidenziato differenze significative in eventi avversi severi, ma un eccesso di sintomi legati all'exemestane (vampate di calore, dolori articolari e muscolo tendinei, diarrea). Tuttavia l'incidenza di osteoporosi non è stata valutata sistematicamente, e la valutazione del rapporto costo beneficio appare difficile alla luce dell'immaturità dello studio⁴⁷.

Lo studio IBIS-II⁴⁶ ha reclutato 3864 donne in postmenopausa ad aumentato rischio secondo il modello di Tyrer-Cuzick che hanno ricevuto anastrozolo o placebo. Ad un follow-up mediano di 5 anni (range 3-7,1) 40 donne nel braccio anastrozolo (2%) e 85 nel braccio placebo (4%) hanno sviluppato un cancro alla mammella (HR=0,47, 95% IC 0,32–0,68, p<0,0001). La distribuzione in base allo stato recettoriale è stata: 20 nel braccio anastrozolo versus 47 nel placebo (HR=0,42, 0,25-0,71) nei tumori ER+ e 11 vs 14 nei tumori ER- (HR=0,78, 0,35-1,72). Il numero di donne da trattare con anastrozolo per prevenire 1 cancro alla mammella dopo 7 anni è stato 36 (95% IC, 33-44). La riduzione del rischio nel gruppo con pregressa iperplasia atipica o LCIS è stata del 69% (HR=0,31, 0,12-0,84). L'anastrozolo ha ridotto l'insorgenza dei tumori cutanei e del colon-retto (RR=0,58, 0,39-0,85), mentre il numero dei decessi è stato 18 vs 17. Non si è osservato un eccesso di fratture, mentre più frequenti sono risultati i sintomi legati alla deprivazione estrogenica nel gruppo anastrozolo.

Sulla base di tali studi il NICE ha pubblicato nel giugno 2013 ed aggiornato nel marzo 2017 le proprie linee guida (https://www.nice.org.uk/guidance/cg164) indicando che il trattamento preventivo con tamoxifene in premenopausa e con anastrozolo in postmenopausa, tranne che in presenza di severa osteoporosi, dovrebbe essere offerto a donne con elevato rischio definito come un rischio di ammalare di tumore della mammella > 30% nell'arco della vita (considerata fino a 85 anni) oppure >8% a 10 anni nella decade 40-50 anni e con rischio moderatamente elevato (tra 17% e 30% nell'arco della vita) secondo il modello di Tyrer-Cuzick⁴⁸.

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 richio di carcinoma



mammario come la sindrome di Peutz-Jeghers (STK11), di Cowden (PTEN) e il carcinoma gastrico diffuso familiare (E-caderina).

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

L'uso del tamoxifene e del raloxifene (solo in postmenopausa) per la riduzione del rischio di cancro alla mammella è approvato dalla FDA nelle donne ad aumentato rischio secondo il modello di Gail (>1.66% a 5 anni). Da notare che nello studio NSABP-1⁴⁹ il tamoxifen ha ridotto dell'86% il rischio di cancro nelle donne con pregressa iperplasia duttale atipica (HR=0,14; 0,03-0,47). Nel resto dell'Europa, ad eccezione del Regno Unito, l'uso dei SERMs in chemio prevenzione è tuttora off-label.

In Italia, con la determina del 29.11.2017, AIFA ha inserito il tamoxifene nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale istituito ai sensi della <u>legge 23 dicembre 1996, n. 648</u>, 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 Gai1 o con un rischio > 8% a 10 anni nella decade 40-50 o >30% lifetime secondo il modello Tyrer-Cuzick).

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

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

3. Inquadramento diagnostico

3.1. Classificazione istologica

La classificazione anatomo-patologica del tumore della mammella secondo WHO 2003¹ è stata rivista recentemente e la classificazione WHO 2012² prevede i tipi istologici riportati nella Tabella 3.1.

Il carcinoma invasivo o infiltrante di tipo non di istotipo speciale (NST), comunemente noto come carcinoma duttale di tipo non altrimenti specificato, comprende il gruppo più ampio di carcinomi invasivi della mammella (70%-80%) e rappresenta una entità non facilmente definibile poiché comprende un gruppo eterogeneo di tumori che non presentano caratteristiche sufficienti per poterli classificare come tipi istologici speciali (così come avviene invece per altri tumori *e.g.* carcinoma lobulare o tubulare).

Tabella 3.1.

Sintesi della classificazione istologica del tumore della mammella secondo WHO 2012²

TUMORI EPITELIALI

Carcinoma microinvasivo

Carcinoma mammario infiltrante

Carcinoma infiltrante di tipo non speciale (NST)

Carcinoma lobulare infiltrante

Carcinoma tubulare

Carcinoma cribriforme

Carcinoma mucinoso

Carcinoma con caratteristiche midollari

Carcinoma con differenziazione apocrina



Tabella 3.1.

Sintesi della classificazione istologica del tumore della mammella secondo WHO 2012²

Carcinoma infiltrante micropapillare

Carcinoma metaplastico

Tipi rari

Carcinoma con caratteristiche neuroendocrine

Carcinoma secretorio

Carcinoma papillare invasivo

Carcinoma a cellule aciniche

Carcinoma mucoepidermoidale

Carcinoma polimorfo

Carcinoma oncocitico

Carcinoma ricco in lipidi

Carcinoma a cellule chiare ricche di glicogeno

Carcinoma sebaceo

Tumori tipo ghiandole salivari/annessi cutanei

Tumori epiteliali- mioepiteliali

Precursori

Carcinoma duttale in situ*

Neoplasia lobulare**

Carcinoma lobulare in situ

Carcinoma lobulare in situ classico

Carcinoma lobulare in situ pleomorfo

Iperplasia lobulare atipica

Lesioni proliferative intraduttali*

Iperplasia duttale usuale

Lesioni con cellule a colonna comprendenti l'atipia epiteliale piatta

Iperplasia duttale atipica

Lesioni papillari

Papilloma intraduttale

Carcinoma papillare intraduttale

Carcinoma papillare incapsulato

Carcinoma papillare solido

Proliferazioni epiteliali benigne

Adenosi sclerosante

Adenosi apocrina

Adenosi microghiandolare

Radial scare/lesione sclerosante complessa

Adenomi

TUMORI MESENCHIMALI

(ad esempio: angiosarcoma, ecc)

TUMORI FIBROEPITELIALI

Fibroadenoma

Tumori fillodi (benigno, borderline, maligno)

TUMORI DEL CAPEZZOLO

Adenoma del capezzolo

Tumore siringomatoso



Tabella 3.1.

Sintesi della classificazione istologica del tumore della mammella secondo WHO 2012²

Malattia di Paget del capezzolo

LINFOMI MALIGNI

TUMORI METASTATICI

TUMORI DELLA MAMMELLA MASCHILE

Carcinoma invasivo

Carcinoma in situ

OUADRI CLINICI

Carcinoma infiammatorio

Carcinoma mammario bilaterale

Per alcune di queste forme possono esistere varianti istologiche² o forme miste con l'associazione di due o più tipi istologici. Indispensabile è la determinazione del grado di differenziazione³ che deve essere effettuato per tutti gli istotipi invasivi.

* LESIONI PROLIFERATIVE INTRADUTTALI (consultare Allegato n.2)

3.2. Determinazione di HER2 nel carcinoma della mammella: raccomandazioni ASCO/CAP (consultare Allegato n.3)

3.3. Classificazione molecolare - profili genici

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 biologia molecolare sono stati individuati quattro sottotipi di carcinomi invasivi⁴:

- "Luminali A": neoplasie con espressione dei recettori ormonali, a prognosi favorevole;
- "Luminali B": neoplasie che, pur esprimendo i recettori ormonali, hanno un rischio di recidiva elevato, a causa dell'elevato indice proliferativo correlato ad alta espressione dei geni di proliferazione;
- "HER2": presenza di espressione di HER2;
- "Basal like": neoplasie caratterizzate dall'assenza di espressione dei recettori ormonali e di HER2 e da una aumentata espressione delle citocheratine (mioepiteliali) basali (ad esempio CK5/6 e CK14).

All'interno di questi sottotipi esiste un'elevata eterogeneità. Alla luce delle nuove conoscenze patologiche e molecolari vi è una definizione di ulteriori sottotipi di carcinoma mammario. Recentemente è stato ad esempio identificato, un altro sottogruppo di neoplasie con assenza di espressione dei recettori ormonali e di HER2, ma con markers di cellule staminali, bassa espressione di claudine (proteine di giunzione cellulocellulari) e infiltrato linfocitario di accompagnamento alla crescita tumorale, definito "claudin low" e caratterizzato da cattiva prognosi ^{5,6}. Inoltre, un'analisi dell'espressione genica di 587 carcinomi mammari triplo negativi ha permesso di identificare ben sei differenti sottotipi contraddistinti da una diversa biologia molecolare e da un diverso comportamento clinico: basal like 1 e 2 (BL1 e BL2), immunomodulatory (IM), mesenchymal (M), mesenchymal stem-like (MSL) e luminal androgen receptor (LAR)¹². Un lavoro recentemente pubblicato ha ulteriormente chiarito come i sottotipi immunomodulatory e mesenchimal stem-like siano in realtà determinati dall'infiltrato linfocitario/infiammatorio e non dalle cellule tumorali⁷. La creazione di linee cellulari derivanti di ciascun sottotipo ha poi permesso di mostrare una diversa sensibilità agli agenti chemioterapici e alle terapie target⁸. Nella pratica clinica, la valutazione immunoistochimica dello stato dei recettori ormonali, del Ki67 e di HER2, permette di identificare in maniera surrogata i 4 sottogruppi fenotipici di carcinoma mammario che presentano una "relativa" corrispondenza con i 4 derivati dai profili di espressione genica⁹.

^{**} NEOPLASIA LOBULARE(consultare Allegato n.2).



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

- **Luminali A:** recettori ormonali positivi, HER2 negativo e bassa attività proliferativa (di cui fanno parte frequentemente alcuni istotipi speciali quali carcinoma tubulare, carcinoma lobulare tipo classico). Secondo la Consensus di San Gallen 2013¹⁰ i tumori mammari Luminali A sono rappresentati dai tumori con recettori estrogenici positivi, con recettori progestinici positivi con valore di positività superiore al 20%, con HER2 negativo e basso Ki67 (cut off 20% e non più 14% come riportato nella Consensus 2009).
- Luminali B/HER2 negativi: recettori ormonali positivi, HER2 negativo ed alta attività proliferativa;
- **Luminali B/HER2 positivi:** recettori ormonali positivi, HER2 sovraespresso (score 3+ delle reazioni di immunoistochimica) o amplificato, qualsiasi valore di attività proliferativa;
- **HER2 positivi (non luminali):** HER2 sovraespresso (score 3+ delle reazioni di immunoistochimica) o amplificato (FISH o altre metodiche) ed entrambi i recettori ormonali negativi
- **Triplo-negativi:** assenza di espressione dei recettori ormonali e negatività di HER2. La corrispondenza tra il fenotipo "triplo negativo" individuato su base immunoistochimica e il sottogruppo intrinseco "basal like" individuato su base genica, esiste solo nell'80% circa dei casi, a dimostrazione ulteriore dell'estrema eterogeneità presente all'interno di questi sottogruppi. All'interno del sottogruppo "triplo negativo" sono compresi alcuni istotipi speciali come il midollare tipico e l'adenoido-cistico, a basso rischio di ripresa. Analisi retrospettive hanno associato i quattro sottotipi a differenze in sopravvivenza libera da malattia, sedi di ripresa di malattia e sopravvivenza globale.¹¹

Per definire con maggiore precisione la prognosi e selezionare il miglior trattamento per la singola paziente si stanno studiando profili genici con un numero più limitato di geni ed alcuni di questi test, valutati prevalentemente in studi retrospettivi, sono già in uso in alcuni Paesi. Sono oggi disponibili in commercio vari test di analisi dei profili genici come Prosigna, Mammaprint, Oncotype DX, Breast Cancer Index e Endopredict. Tutti richiedono tessuto paraffinato, mentre il Mammaprint può essere eseguito anche su tessuto fresco congelato. Prosigna (PAM50), Mammaprint sono stati approvati in USA dall'FDA¹².

Tutte queste firme, tuttavia, necessitano ancora di essere validate su base prospettica e a questo scopo sono stati condotti tre studi prospettici randomizzati su ampia casistica che confrontano i profili genici con i criteri standard nel selezionare **le pazienti con carcinoma mammario recettori ormonali positivi ed HER2 negativo** che possano beneficiare di un trattamento chemioterapico adiuvante in aggiunta alla terapia ormonale. I primi due studi americani, il TAILORx ed il RxPONDER, valutano il test **Oncotype Dx** che analizza l'espressione di 21 geni su tessuto paraffinato (molecole di RNA con la metodica RT-PCR) e classifica i tumori con recettori ormonali positivi in base ad un "recurrence score" in tre gruppi. Nel TAILORx vengono arruolate pazienti con linfonodi ascellari negativi¹³, mentre nello studio RxPONDER (iniziato nel 2011) pazienti con 1-3 linfonodi ascellari positivi. Il terzo studio condotto in Europa, il MINDACT, utilizza invece il test **MammaPrint** che analizza 70 geni su tessuto fresco congelato (DNA microarray) e classifica i tumori in basso ed alto rischio di ripresa. ¹⁴ In quest'ultimo studio sono state arruolate anche pazienti con interessamento di 1-3 linfonodi ascellari.

Lo studio prospettico TAILORx^{15,16} ha arruolato globalmente 10.273 donne con carcinoma mammario recettori ormonali positivi, HER2-negativo e linfonodi ascellari negativi, le quali presentavano caratteristiche clinico-patologiche in linea con la raccomandazione per chemioterapia adiuvante secondo NCCN Guidelines, compreso un diametro del tumore primitivo compreso tra 1,1 e 5 centimentri oppure tra 0,6 ed 1 centimetro G2-G3. In tutte queste donne è stato valutato il Recurrence Score con Oncotype DX: le pazienti con RS <11 ricevevano solo terapia omronale, le pazienti con RS >25 chemioterapia e terapia ormonale, le pazienti con RS tra 11 e 25 venivano randomizzate a ricevere ormonoterapia con o senza chemioterapia. I risultati relativi alle 1.626 pazienti con basso recurrence score (pari al 15,9% delle pazienti elegibili) hanno repsentato a 5 anni untasso di disease-free survival del 93,8% (95% CI, 92,4-94,9); il tasso di pazienti libere da ricaduta a distanza era del 99,3% (95% CI, 98,7 to 99,6), e la sopravvivenza del 98% (95% CI, 97,1-98,6). Più recentemente sono stati pubblicati i risultati relativi al gruppo di pazienti con RS tra 11 e 25 (pari al 69% delle pazienti arruolate): l'endpoint primario dello studio era la non-inferiorità della terapia ormonale rispetto alla terapia ormonale + chemioterapia in questo gruppo. I tassi di disease-free survival a 9 anni sono risultati simili nei due bracci di



trattamento: 83.3% (terapia ormonale) e 84.3% (terapia ormonale + chemioterapia), HR 1.08 (95% CI 0.94-1.24, limite pre-definito per dimostrare la non-inferiorità = 1.322; p=0.026). Anche i tassi di sopravvivenza libera da recidiva a distanza, sopravvivenza libera da recidiva locoregionale o a distanze e sopravvivenza globale sono risultati sovrapponibili tra i due bracci di trattamento.

Una analisi di sottogruppi non programmata, ha suggerito in questo studio di non-inferiorità, per donne di età < 50 anni, un beneficio con CT in termini di DFS a 10 anni del 6.6% per RS 16-20 (soprattutto eventi loco-regionali) e del 8.7% per RS 21-25 (soprattutto eventi sistemici), con un'aumento della sopravvivenza a 10 anni in quest'ultimo gruppo dell'1,2%.

Sono stati inoltre pubblicati i dati relativi allo studio di fase III MINDACT il cui obiettivo primario era valutare prospetticamente l'utilità clinica dell'aggiunta della 70-gene signature ai tradizionali criteri clinico-patologici nel selezionare le pazienti da candidare a chemioterapia adiuvante. Nell'ambito delle 1550 pazienti ad alto rischio clinico e basso rischio genomico non randomizzate a ricevere la chemioterapia, la sopravvivenza libera da metastasi a 5 anni è stata del 94,7% (95% CI 92,5-96,2). La differenza assoluta in sopravvivenza tra queste pazienti e quelle che hanno ricevuto chemioterapia è stata del 1,5% e gli autori dello studio concludono che alla di luce di tali risultati circa il 46% delle pazienti ad alto rischio clinico potrebbero non ricevere chemioterapia adiuvante in aggiunta all'ormonoterapia¹⁷.

Nel 2016 ASCO/CAP¹⁸ ha prodotto raccomandazioni per l'utilizzo dei test molecolari di gene expression profile (GEP) nel guidare l'aggiunta della chemioterapia adiuvante alla terapia ormonale, in pazienti con tumori della mammella positivi per recettori ormonali e negativi per HER2, considerando anche lo stato linfonodale. In particolare sono ritenuti raccomandabili, Oncotype DX® e PAM50-Prosigna® (entrambe prodotti negli USA) con alto grado di evidenza nei carcinomi ER/PgR-positivi, HER2-negativi e senza metastasi linfonodali, mentre, in analogia alle linee guida europee, l'utilizzo dei test è ancora discusso in tumori con metastasi linfonodali e non raccomandabile nei tumori HER2+ o tripli negativi.

Recentemente è stato anche pubblicato il resoconto della 15° conferenza di Saint Gallen nel 2017¹⁹, durante la quale sono stati ridiscussi i termini di impiego dei test molecolari. In particolare il Panel degli esperti è stato concorde nel definire che i GEP, se disponibili, sono preferibili alla patologia standard quando non è garantita una riproducibilità e, dopo molta discussione sulle indicazioni, ha stabilito che i GEP non hanno alcun ruolo in casi di basso rischio clinico [casi pT1a/b, di grado 1(G1), con alti livelli di ER, N0] e in setting analoghi per i quali la chemioterapia non sarebbe somministrata in alcuna circostanza. Inoltre, c'è stata unanimità nel definire Oncotype DX®, Mammaprint®, PAM50 ROR (Prosigna®), EpClin® e Breast Cancer Index® come marcatori prognostici utili nel setting della terapia endocrina adjuvante nei carcinomi della mammella linfonodi negativi, poiché tutti definiscono casi "linfonodi negativi a basso rischio", con una prognosi eccellente che non avrebbero necessità di chemioterapia. Viceversa, il Panel non ha espresso unaniminità per l'uso dei GEP per prendere decisioni teraputiche riguardo la chemioterapia adiuvante in casi linfonodi positivi. In analogia, il Panel non ha raccomandato l'uso dei GEP per scegliere se estendere la terapia endocrina adiuvante, poiché non esistono dati prospettici e i dati retrospettivi non sono riconosciuti sufficienti a giustificare l'uso routinario dei test genomici in questo setting. Il ruolo principale dei test molecolari è pro o contro la chemioterapia adiuvante, perciò, in pazienti che non sono candidate alla chemioterapia adiuvante a seguito di comobirdità o stadio/rischio del tumore, o in pazienti che "ovviamente" necessitano chemioterapia, che includono tipicamente carcinomi della mammella stadio III, non c'è necessità di utilizzo routinario dei test genomici. In generale, la zona "a metà" è dove i test possono essere utili, ossia tumori tra 1 e 3 cm, con zero sino a due o tre linfonodi e indice di proliferazione intermedio. I test multigenici non devono comunque essere il solo fattore considerato nel prendere decisioni di procedere con o evitare la chemioterapia.

Il Consiglio Superiore di Sanità del Ministero della Salute ha prodotto nel 2017 un documento "La Prescrizione dei Test Molecolari Multigenici Prognostici di Tumori (TMMP) della Mammella", che specifica che in Italia i TMMP non sono al momento inseriti tra i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e quindi non sono rimborsabili; sono utilizzati senza specifiche regole istituzionali, ma sulla base delle esigenze cliniche su singoli casi e della possibilità delle pazienti di provvedere direttamente a coprirne il costo. Per l'introduzione nella pratica clinica come prestazione offerta dal SSN occorre tuttavia una regolamentazione che ne governi l'esecuzione, la qualità e l'applicazione a tutela delle pazienti, nonché un'analisi dei costi nell'ottica di una politica economico sanitaria efficace ed efficiente. In tale documento sono pertanto prodotte alcune raccomandazioni riportate nell'Allegato n. 4.



3.4. Classificazione secondo il sistema TNM

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

Dal gennaio 2018 è in uso il sistema di classificazione TNM rivisto dall'American Joint Commitee on Cancer (AJCC-ottava edizione) (Tabelle 4 e 5) ²⁰

L'Ottava Edizione della classificazione AJCC vede la classificazione anatomica, basata sulla sola estensione anatomica del carcinoma mammario (T, N, M), ed una classificazione prognostica (Prognostic Stage Group) che include oltre alle variabili anatomiche (T, N e M), anche il grado tumorale, lo stato dei recettori ormonali e lo stato di HER2 (Allegato n. 5). Inoltre nei tumori ER+/HER2- è previsto, in caso di utilizzo di signature prognostica con risultato di basso rischio il cambio di stadio verso uno stadio a migiore prognosi.

La classificazione prognostica dovrà essere usata negli USA.

La classificazione anatomica è fornita per le regioni del mondo in cui non possono essere ottenuti di routine i biomarkers.

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

- Rimozione del carcinoma lobulare in situ (LCIS) dal TNM, in quanto considerato un'entità benigna: in caso di foma pura di LCIS non vi sarà uno stadio pTis, che viene riservato esclusivamente ai carcinomi duttali in situ (DCIS).
- Indicazioni più precise sui metodi di misurazione patologica del tumore e delle metastasi linfonodali:
 - -Si approssimano tumori con diametro superiore a 1 mm e inferiore a 2 mm, a 2 mm;
 - -Si sottolinea come depositi microscopici peritumorali identificati incidentalmente non debbano alterare la misurazione della dimensione tumorale che è ben approssimata dal dimetro maggiore della nodo tumorale che si ritiene una ragionevole approssimazione del carico tumorale;
 - -Per i carcinomi multifocali si raccomanda di effettuare correlazioni radiologiche grazie alle quali si può essere guidati nell'odentificazione di due tumori come distinti; non si esclude che un tumore multifocale sia riscontrato esclusivamente a livello anatomo-patologico microscopico, senza una evidenza radiologica. Tutte le volte che si identifica un tumore multifocale il suffisso "m" dovrebbe essere utilizzato:
 - -Per i noduli cutanei che identificano uno stadio pT4b si sottolinea come questi debbeno essere identificati alla osservazione macroscopica e debbano essere seprati dal tumore principale;
 - -Per il carcinoma infiammatorio che identifica uno stadio pT4d si sottolinea come questa sia una definizione basata necessariamente su dati clinici che evidenzino un edema e un eritema della cute in almeno un terzo della mammella;
 - -Per le valutazione anatomopatologica di tumori sottoposti a terapia neoadiuvante si ribadisce come la valutazione delle dimensione tumorale (ypT) vada effettuata esclusivamente misurando la il focus maggiore di neoplasia residua (se presente) e non il letto tumorale riscontrabile dalla cicatrice di fibrosi che spesso permane; la presenza di multipli foci residui deve essere indicata con la lettera (m). In maniera parallela, vi è un chiarimento della definizione dell'N patologico dopo terapia neoadiuvante che deve basarsi sul più ampio focus di tumore residuo all'interno del linfonodo, se presente. La fibrosi correlata al trattamento adiacente ai depositi tumorali nel linfonodo non deve essere inclusa nella dimensione e nella classificazione dell' ypN.
 - -Per linfonodi metastatici (definizione del pN patologico) si deve misurare il magiore aggregato di cellule tumorali tra loro contigue senza sommare cluter tumorali separati:se presenti questo ha importanza soprattutto nel definire la micrometastasi rispetto alla macrometastasi e pone delle problematiche di utilizzo della metodica molecolare OSNA (come One Step Nucleic Acid amplification) che potrebbe portare ad una sovrastadiazione pN, essendo una metodica che si





basa sulla estrazione di mRNA da un omogenati di linfonodo impedendo la misurazione del deposito metastatico maggiore.

- -Miglior definizione della categoria cNx da applicare solo nei casi in cui i linfonodi siano stati rimossi e non possano essere esaminati all'imaging o all'esame clinico. La categoria cN0 deve essere assegnata quando la valutazione dei linfonodi è fattibile e l'imaging e l'esame clinico risultano negativi.
- -Definizione della categoria pM1 da utilizzarsi solo nei casi in cui la classificazione cM1 venga confermata microscopicamente.

Tabella 3.2. Classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione)

Classificazione clinica

Tumore primitivo (T):

Tx: tumore primitivo non definibile

T0: non evidenza del tumore primitivo

Tis: carcinoma in situ:

Tis (DCIS) Carcinoma duttale in situ

Tis (Paget) Malattia di Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo e/o in situ nel parenchima mammario sottostante⁽¹⁾

T1: tumore della dimensione massima fino a 20 mm

T1mi: microinvasione < 1 mm

T1a: tumore dalla dimensione compresa tra 1 mm e 5 mm (arrotondare misurazioni comprese tra 1.0-1.9 mm a 2 mm)

T1b: tumore dalla dimensione >5 mm e < 10 mm

T1c: tumore dalla dimensione $> 10 \text{ mm e} \le 20 \text{ mm}$

T2: tumore superiore a 20 mm ma non superiore a 50 mm nella dimensione massima

T3: tumore superiore a 50 mm nella dimensione massima

T4: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute (ulcerazione o noduli cutanei) (2)

T4a: estensione alla parete toracica (esclusa la sola aderenza/invasione del muscolo pettorale)

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

T4c: presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b

T4d: carcinoma infiammatorio⁽³⁾

Linfonodi regionali (N):

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 m)⁽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 omolterali 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



Tabella 3.2. Classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione)

Metastasi a distanza (M):

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

M0: non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza

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

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

Classificazione patologica

pT: Tumore primitivo

La classificazione patologica del tumore primitivo corrisponde a quella clinica.

pN: Linfonodi regionali (5)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

pN1b: metastasi nei linfonodi mammari interni, ITC escluse

pN1c: combinazione di pN1a e pN1b

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

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

pN2b: metastasi clinicamente rilevabili⁽⁶⁾ nei linfonodi mammari interni, con o senza conferma istologica, in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

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



Tabella 3.2. Classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione)

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

Tabella 3.3- Classificazione in stadi del carcinoma mammario –AJCC 2017 (Ottava edizione)

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

^{*}T1 include T1mic

⁽¹⁾ I carcinomi nel parenchima mammario associati con malattia di Paget sono classificati in base al diametro e alle caratteristiche della malattia parenchimale, sebbene debba essere annotata la malattia di Paget.

(2) La sola invasione del derma non permette la classificazione del tumore come pT4.

⁽³⁾ Il carcinoma infiammatorio è caratterizzato da alterazioni cutanee tipiche che coinvolgono un terzo o più della cute mammaria. E' importante sottolineare che la diagnosi di carcinoma infiammatorio è fondamentalmente clinica. Le alterazioni della cute posono 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. (44 cN1 mi 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) dovreebbero essere aggiunti alla categoria N per denotare la conferma di metastasi basata sul linfonodo sentinella o su FNA/core biopsy, rispettivamente

⁽⁶⁾ Clinicamente rilevabili= rilevati mediante studi di diagnostica per immagini (esclusa la linfoscintigrafia) o mediante esame clinico e con caratteristiche altamente sospette per malignità o presunta macrometastasi patologica in base ad agoaspirato con ago sottile ed esame citologico.

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

⁻M0 comprende M0(i+).

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

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

⁻La designazione di stadio può cambiare se esami diagnostici per immagine rivelano la presenza di metastasi a distanza, a condizione che siano stati eseguiti entro quattro mesi dalla diagnosi in assenza di progressione di malattia e che la paziente non abbia ricevuto terapia neoadiuvante.

⁻I prefissi "yc" ed "yp" applicati alla classificazione T e alla classificazione N indicano la stadiazione dopo terapia neoadiuvante. Nessun gruppo di stadio è assegnato nel caso di ottenimento di una risposta completa patologica (ad esempio ypT0ypN0cM0).



NOTA- In alcuni centri viene attualmente utilizzata una metodica molecolare per l'analisi del linfonodo sentinella in toto, indicata come One Step Nucleic Acid amplification (OSNA) che si basa sulla analisi della presenza di RNA per la CK18 espressa elettivamente dai carcinomi mammari. OSNA definisce 3 categorie diagnostiche: OSNA-: linfonodo negativo e con presenza di livelli di RNA riconducibili a "cellule tumorali isolate; OSNA+: presenza di micrometastasi; OSNA++: presenza di macrometastasi. Il valore diagnostico di tale test è stato provato in alcuni studi²⁷⁻³¹

Come sopra accennato, in questa versione della classificazione AJCC viene raccomandata inoltre la raccolta di informazioni relativa a fattori prognostici quali il grading istologico, lo stato dei recettori ormonali (ER e PgR) e lo stato di HER2, che possono influenzare la stadiazione nella versione prognostica della stadiazione stessa. Nonostante infatti la Classificazione del Carcinoma Mammario debba rimanere fondata su fattori anatomici (TNM), il riconoscimento del valore prognostico del grado tumorale, dell'espressione dei recettori tumorali, e dell'amplificazione di HER2 hanno determinato la loro introduzione all'interno della Classificazione Prognostica. Tale cambiamento, che dovrebbe rendere maggiormente preciso, flessibile e personalizzato il sistema stadiativo, è stato introdotto sulla base dell'analisi di ampi database^{21,22}. Inoltre, per i tumori ER+/HER2- pN0, è proposto l'utilizzo di test molecolari multigenici prognostici che possono sottostadiare (ma mai in nessun caso sovrastadiare) il tumore in caso di risultato di basso rischio di ricorrenza. Tutti i principali test molecolari prognostici sono presi in considerazione (Oncotype Dx, Mammaprint, Prosigna, Endopredict, Breast Cancer Index), tuttavia si sottolinea come le maggiori evidenze di livello IA siano riportate per l'Oncotype Dx e come tale test rappresenti l'unico pannello multigenico incluso all'interno della Tabella del Prognostic Stage Group di questa classificazione in quanto supportato da dati prospettici di Livello 1.

Sono fornite tabelle nell'Allegato n.5 (a cui si rimanda) sulla base delle quali, a seconda del grado e dello stato di ER/PgR/HER2 lo stadio clinico finale può subire modifiche di categoria finale²¹.

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

3.5 Fattori prognostici e predittivi

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

Esistono fattori prognostici che si sono dimostrati essere importanti²³ ed utili nella scelta del tipo di trattamento quali:

- Dimensioni del tumore;
- Stato dei linfonodi ascellari;
- Grado istologico;
- Attività proliferativa (Ki67);
- Tipo istologico;
- Invasione vascolare;
- Stato di HER-2;
- Stato dei recettori ormonali;
- Età della paziente (< 35 anni: prognosi peggiore)
- Profili di espressione genica (vedere paragrafo 3.3).

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

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

L'impatto della presenza delle cellule tumorali isolate (ITC) o di micrometastasi nel linfonodo sentinella sulla prognosi non sembra essere rilevante²⁴⁻⁶,

Grado istologico: un grado istologico elevato (G3) è considerato un fattore prognostico sfavorevole. Più difficile è la valutazione di un grado istologico intermedio (G2): analizzando il profilo genico (97 geni) del



grado istologico intermedio (test non ancora disponibile per un uso routinario) si è visto che spesso il G2 viene riclassificato come G3 o G1.²⁷

Attività proliferativa: l'attività proliferativa misurata con il Ki67 labeling index (percentuale di nuclei di cellule tumorali che si colorano con l'anticorpo per la proteina Mib1 codificata dal gene KI67) è oggi un fattore prognostico riconosciuto.

Alcuni studi hanno mostrato il suo valore prognostico e la sua utilità nel predire la risposta e l'outcome clinico. Re In uno studio condotto su 357 tumori della mammella studiati con i profili di espressione genica, nei 144 casi identificati come luminali in base alla metodica molecolare, è stato identificato all'immunoistochimica un cut-off del Ki67 pari al 14%, in grado di separare i casi luminali A dai luminali B/HER2-negativi. Vedere paragrafi 3.3). Ad oggi non è ancora possibile definire un valore soglia unico al di sotto o al di sopra del quale il tumore possa essere definito a bassa o ad elevata attività proliferativa al fine di predire l'efficacia della chemioterapia o della ormonoterapia. Esistono inoltre problematiche relativamente alla standardizzazione delle procedure per la lettura del risultato²⁹.

Tipo istologico: gli istotipi tubulari, midollare, adenoide cistico, apocrino hanno una prognosi favorevole³⁰. Deve comunque essere sottolineato che i carcinomi midollari sono rari e la diagnosi, difficile, richiede parametri istologici ben precisi. Questi tumori rappresentanno infatti meno dell'1% di tutti i carcinomi mammari², se vengono rispettate nel processo diagnostico tutte le caratteristiche elencate da Ridolfi nel 1997³¹ (fronte di accrescimento espansivo corrispondente all'aspetto macroscopico rotondeggiante di questi tumori; cellule tumorali grandi e pleomorfe disposte in sincizi con nuclei molto atipici, nucleoli grandi e numerose mitosi; assenza di strutture tubulari e ghiandolari; confini cellulari mal definiti in oltre il 75% della neoplasia; abbondante infiltrato linfoplasmacellulare periferico; componente intraduttale assente ma da alcuni autori tollerata se minima o presente nel parenchima circostante).

Studi successivi hanno dimostrato che l'espressione di alti livelli di geni correlati alla componente infiammatoria sono fattori indipendenti di prognosi³², pertanto viene suggerito che la relativamente buona prognosi del carcinoma con aspetti midollari possa essere correlata alla componente infiammatoria².

Invasione vascolare: l'invasione vascolare non è universalmente accettata come fattore prognostico ma in diversi studi è stato riportata essere predittiva di una peggiore sopravvivenza libera da riprese e sopravvivenza globale nelle pazienti N- e con altri fattori di rischio quali il grado istologico, le dimensioni del tumore e lo stato dei recettori ormonali^{33,34}. Recentemente anche in uno studio di popolazione su ampia casistica è stato evidenziato che nelle donne con tumori della mammella operabili (N- ed N+) l'invasione vascolare era predittiva di una peggiore sopravvivenza libera da malattia invasiva e di sopravvivenza globale in presenza di altri fattori prognostici sfavorevoli³⁵.

Stato di HER2: la sovraespressione di HER-2 all'immunoistochimica o l'amplicazione genica di HER2, presenti in circa il 13%-15% dei carcinomi mammari, rappresentano un consolidato fattore prognostico e un fattore predittivo di risposta ai farmaci anti-HER2 e verosimilmente di resistenza alla terapia ormonale³⁶. E' estremamente importante che la determinazione venga effettuata in laboratori accreditati. I due metodi più utilizzati sono quello immunoistochimico che valuta l'eventuale sovraespressione del recettore HER-2 e l'ibridazione in situ mediante fluorescenza (FISH) che misura l'amplificazione del gene. II tumore viene definito HER-2 positivo se con la metodica immunoistochimica viene data una positività di 3 + o se è presente una amplificazione genica con la metodica FISH. Nei casi risultati 2+ è importante eseguire la valutazione dell'amplificazione genica. Si veda l'Allegato n.3 per le raccomandazioni ASCO/CAP per la determinazione di HER2.

Stato dei recettori ormonali (ER e PgR): è importante definire lo stato sia dei recettori estrogenici che progestinici e riportare la percentuale delle cellule positive che deve essere valutata come una variabile quantitativa continua. Le nuove raccomandazioni dell'ASCO per la determinazione immunoistochimica dei recettori ormonali considerano positivi i tumori con almeno 1% di cellule positive³⁷. Esiste comunque una relazione tra i livelli di positività dei recettori ed i benefici ottenuti con i trattamenti ormonali sia nella malattia metastatica che nel setting adiuvante e neoadiuvante. Pertanto i tumori con elevati livelli di recettori sono quelli che hanno maggiori probabilità di beneficiare di una terapia ormonale anche se molti altri fattori possono influenzare l'ormonoresponsività dei tumori come lo stato di HER-2, il grado istologico ed il Ki67.

Multifocalità: per multifocalità si intende la presenza di più focolai di tumore separati da parenchima sano. Si definiscono come "nodi satelliti" del nodo principale lesioni che distano meno di 5 mm da esso e sono separate da parenchima sano. E' buona regola riportare il numero di focolai di invasione sul referto diagnostico. Il TNM indica che il T viene dato sulla base delle dimensioni del focolaio maggiore quando



più tumori sono presenti nella stessa mammella. E' stato dimostrato che la multifocalità ha un'impatto sulle metastasi linfonodali, aumento delle recidive locali e aumento del rischio di morte cancro-correlata³⁸. Questo aspetto è controverso. Una review di 3924 dell'MD Anderson Cancer Center ha evidenziato che multifocalità/multicentricità non sono fattori prognostici indipendenti per la sopravvivenza in quanto associati più frenqntemente a tumori di dimensioni maggiori, grado 3, invasione linfovascolare e metastasi linfonodali³⁹. Recentemente è stato coniato il termine di "carcinoma diffuso" intendendo come tale un tumore a crescita di solito lobulare che si diffonde coinvolgendo uno o più quadranti. Sovente questi tumori sono di difficile identificazione alle indagini radiologiche e ultrasonografiche. Sia la crescita multifocale che quella diffusa hanno un rischio rispettivamente di 4,14 e 2,75 volte superiore di morte per malattia indipendentemente dall'immunofenotipo tumorale³⁸.

Linfociti intratumorali: carcinomi mammari con uno spiccato infiltrato linfocitario stromale intratumorale presentano una prognosi migliore rispetto a carcinomi con deplezione linfocitaria^{40,41}. I carcinomi mammari tripli negativi e HER2-positivi sono i sottogruppi di carcinomi della mammella che mostrano il maggior grado di arricchimento dello stroma da parte di linfociti (tumor infiltrating lymphocytes, TILs)⁴². I TILs hanno un livello di evidenza I come indicatore prognostico in carcinomi mammari tripli negativi trattati con chemioterapia^{40,43,44} (PMID: 25071121).

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

La valutazione dei TILs segue le raccomandazioni del TIL Working Group⁴⁵.

3.6. Esami richiesti per la stadiazione

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

La RM mammaria non è raccomandata come indagine mandatoria di complemento a mammografia ed ecografia mammaria in pazienti con diagnosi di carcinoma mammario. Nello specifico, per le indicazioni relative alla RM mammaria si faccia riferimento al capitolo 3.7 (le indicazioni in termini di screening sono invece riportate nel capitolo 2.2)⁴⁶.

Numerosi studi⁴⁷ hanno dimostrato che la tomosintesi (DBT) ha un'accuratezza diagnostica almeno equivalente alle proiezione mammografiche aggiuntive della mammografia standard digitale (DM) (ingrandimento, spotcompressione mirata, ecc.), riducendo nel contempo la dose radiante. In donne sintomatiche, l'accuratezza diagnostica è migliorata dalla DBT, riducendo il numero di biopsie non necessarie⁴⁸.

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

Stadiazione sistemica

Lo stadio di malattia è determinante la gestione delle pazienti con tumore mammario primitivo nella stadiazione locoregionale e a distanza. In particolare, nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio I e II, il rischio di riscontrare metastasi asintomatiche a distanza mediante scintigrafia ossea, ecografia epatica e radiogramma del torace è talmente basso che vi è indicazione alla sola stadiazione locoregionale⁴⁹⁻⁵¹. Infatti, uno studio retrospettivo condotto in donne con carcinoma mammario stadio I-III, stadiate mediante scintigrafia ossea, ecografia epatica e radiogramma del torace, ha identificato metastasi ossee nel 5,1%, 5,6% e 14% delle pazienti con malattia in stadio I, II e III, rispettivamente mentre nessuna metastasi è stata identificata mediante ecografia epatica e radiografia del torace nelle pazienti in stadio I-II⁵². Pertanto, una stadiazione preoperatoria sistemica con esami strumentali può essere omessa in assenza di sintomi e/o segni di malattia sistemica nelle pazienti con minore probabilità di malattia metastatica all'esordio (stadio I-II). L'esecuzione di una TC del torace, di un'ecografia o TC dell'addome e di una scintigrafia ossea è indicata nelle pazienti a più alto rischio di malattia metastatica asintomatica all'esordio: positività clinica dei



linfonodi ascellari, tumori di grandi dimensioni (superiori ai 5 cm) e biologia aggressiva. Stesse indicazioni sono rivolte alle pazienti sintomatiche o che presentano segni clinici o di laboratorio suggestivi per la presenza di metastasi⁵¹⁻⁵².

La PET/TC con FDG è indicata solo come approfondimento diagnostico nei casi in cui le metodiche convenzionali sopra descritte risultino inconclusive 51, 53-62.

3.7 Raccomandazioni per l'uso della RM mammaria

Di seguito sono riportate le indicazioni per la risonanza magnetica mammaria (per le indicazioni in termini di screening si faccia riferimento al capitolo 2.2)⁴⁶:

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

La RM mammaria ha maggiore sensibilità, rispetto all'imaging convenzionale (mammografia ed ecografia), nella stadiazione locale del carcinoma mammario (dimensioni della lesione indice, multifocalità, multicentricità, lesioni maligne controlaterali). In presenza di una diagnosi di carcinoma mammario, la RM può quindi essere usata per valutare l'estensione della malattia e cercare le lesioni satelliti sia nel seno interessato che nel seno controlaterale in tutti quei casi in cui ci sia un sospetto di multifocalità con le tecniche di imaging tradizionale o una non correlazione tra le dimensioni del tumore nelle tecniche di imagnig tradizionale. La RM mammaria è migliore nella valutazione dell'ampiezza del tumore rispetto alla mammografia o all'ecografia, anche se la sovrastima delle dimensioni del tumore e la sottostima continuano a verificarsi anche nel 15% dei pazienti. Va specificato che non ci sono dati definitivi che evidenzino che nella stadiazione pre-operatoria la RM aumenti l'incidenza dei margini negativi o diminuisca l'incidenza di ri-escissioni o di recidive locali. La RM è associata ad un aumento delle mastectomie⁶³.

- Nei pazienti con carcinoma lobulare invasivo notoriamente sottostimato dalla mammografia e dall'ecografia, è stata osservata una riduzione delle ri-escissioni dal 18% all'11% ⁶⁴sebbene questo non fosse statisticamente significativo in una meta-analisi⁶⁵.
- Altre indicazioni suggerite sono la discrepanza nella dimensione del tumore tra le diverse modalità (incluso l'esame clinico) se questo può cambiare la strategia di trattamento, il tumore mammario diagnosticato in una donna ad alto rischio e la stadiazione prima di un'irradiazione parziale della mammella^{46,66}.

Nonostante queste premesse gli studi randomizzati che hanno valutato l'esito chirurgico della RM preoperatoria hanno dato risultati contrastanti⁶⁷⁻⁷⁰ anche le metanalisi soffrono dei limiti degli studi inclusi. Tra questi, negli studi osservazionali, l'inevitabie bias di selezione che induce a richiedere la RM preoperatoria nelle pazienti con maggiore probabilità a priori di essere trattate con mastectomia⁷¹ Infine va ricordato che ancora oggi non sono noti due aspetti: a) il significato biologico degli ulteriori focolai di malattia riscontrati alla RM, ovvero se si tratti di focolai di malattia indolente o meno; b) il ruolo della radioterapia sulla mammella residua dopo chirurgia conservativa sui focolai di carcinoma diagnosticati solo dalla RM. La RM può essere particolarmente utile laddove vi sia il sospetto di lesione multifocale/multicentrica, per valutare l'estensione linfonodale locoregionale e l'infiltrazione del muscolo pettorale.

2- Valutazione dell'effetto della chemioterapia neoadiuvante

La RM è lo strumento migliore per la valutazione della risposta in corso e al termine della terapia neoadiuvante (NAC) e consente una stima più accurata rispetto a quanto dimostrabile con l'esame clinico e con la mammografia ed ecografia mammaria. Due recenti metanalisi hanno recentemente dato solida conferma a questa affermazione; la prima⁷² riguardava la correlazione tra dimensioni del tumore misurato alla MRI e all'esame istologico dopo NAC basandosi sui dati del singolo paziente (300 pazienti inclusi in 24 studi); pur restando possibili casi di sovra- o sottostima della risposta alla terapia la MRI si è dimostrata più accurata dell'esame clinico, della mammografia e dell'ecografia mammaria. Per gli autori una combinazione (non ancora valutata) dei suddetti esami garantirebbe risultati ancora più affidabili. L'altra metanalisi⁷³ interessante 57 lavori scientifici (5811 pazienti) ha confermato la superiorità della MRI rispetto a mammografie ed ETG nella valutazione della risposta patologica completa.





- 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- Valutazione delle donne con protesi mammarie.

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

4.1. Carcinoma duttale in situ (DCIS)

Il carcinoma duttale in situ è una lesione pre-invasiva che, in assenza di trattamento, ha la potenzialità di evolvere verso una forma di carcinoma invasivo.

Pertanto, l'obiettivo principale del trattamento locale e sistemico del DCIS è quello di prevenire l'insorgenza di un carcinoma invasivo (Figura N° 1).

4.1.1. Terapia locale

Storicamente la terapia standard del carcinoma duttale in situ (DCIS) è stata la mastectomia semplice¹ in grado di guarire il 98% delle pazienti. Con l'affermarsi dei trattamenti chirurgici conservativi per le pazienti con neoplasie invasive, l'escissione ampia con margini indenni è diventato progressivamente l'intervento più comune per il DCIS, in assenza di controindicazioni al suo uso. Vi è evidenza che le recidive locali dopo trattamento conservativo per DCIS sono diminuite nel tempo, come conseguenza dello screening e della diagnosi precoce, del raggiungimento di margini negativi e dell'uso di terapie adiuvanti². Dopo chirurgia conservativa, in considerazione della dimostrata efficacia in termini di riduzione delle ricadute locali, la radioterapia a carico della mammella residua dovrebbe essere presa in considerazione. Non esistono tuttavia studi randomizzati di confronto tra la mastectomia e la chirurgia conservativa associata a radioterapia. La mastectomia rimane indicata se la malattia è troppo estesa per essere resecata conservativamente con un buon risultato estetico, se vi è impossibilità di raggiungere margini di resezione negativi, o in caso di controindicazioni alla radioterapia. La Mastectomia Nipple Sparing è comunemente impiegata in questo setting se è prevista la ricostruzione immediata in assenza di secrezione ematica, di microcalcificazioni in prossimità del complesso areola-capezzolo e di malattia all'esame istologico del margine retro-areolare.

Nonostante i tentativi di identificare delle pazienti a basso rischio alle quali proporre la sola chirurgia conservativa omettendo la radioterapia, ad oggi non ci sono dati derivanti da studi prospettici randomizzati che supportino l'omissione della radioterapia. In ogni caso l'eventuale scelta della singola paziente di non effettuare radioterapia dopo chirurgia conservativa, accettando il potenziale rischio di una recidiva locale, deve essere presa in considerazione, tenendo presente l'assenza di evidenza diretta di un impatto sulla sopravvivenza del trattamento radiante.

Vi è considerevole controversia sull'ampiezza necessaria relativa ai margini di resezione nel carcinoma in situ. La presenza di margini di resezione negativi dopo chirurgia conservativa e' associata ad un minore rischio di ricaduta locale rispetto ai margini positivi, 'close' o sconosciuti³.

Una revisione sistematica di 22 studi pubblicati (randomizzati, prospettici e retrospettivi), comprendenti 4,660 casi, ha evidenziato una soglia di 2 mm del margine di resezione al di sotto della quale il rischio di ricaduta intramammaria, dopo chirurgia conservativa e radioterapia, aumenta significaticamente³. Recentemente una Consensus Guideline congiunta (SSO-ASTRO-ASCO) basata su una revisione sistematica di 20 studi comprendeti 7883 pazienti, ha adottato l'uso di 2 mm dal margine inchiostrato come standard adeguato per il DCIS trattato con radioterapia aduvante. L'uso di questo standard è



associato a bassi rischi di recidive locali, diminuisce le ri-escissioni, ha la potenzialità di migliorare i risultati estetici della terapia conservativa e di ottimizzare i costi sanitari del trattamento⁴. In caso di margini positivi la raccomandazione è quella di considerare l'allargamento chirurgico prima dellaradioterapia. Per margini negativi inferiori a 2 mm, è opportuno un giudizio clinico, attraverso discussione multidisciplinare, per determinare caso per caso la necessità di una riescissione⁵. Tale atteggiamento può essere adottato in casi selezionati anche in presenza di minimo/focale coinvolgimento di DCIS.

Nelle forme estese di DCIS possono essere talvolta identificati a posteriori con l'esame istologico focolai di microinvasione e/o infiltrazione. La biopsia del linfonodo sentinella non è indicato nella chirurgia conservativa indipententemente dal grading, ma può trovare indicazione solo in presenza di multipli cluster di microcalcificazioni, e lesioni estese tali da necessitare una mastectomia o nelle pazienti in cui il trattamento chirurgico può compromettere la successiva procedura di biopsia del linfonodo sentinella ⁶⁷.

QUESITO CLINICO n. 1 (Figura n. 1)

Nelle pazienti con carcinoma mammario duttale in situ (DCIS) di grado alto/intermedio, è indicata la radioterapia dopo chirurgia conservativa rispetto alla sola chirurgia conservativa per ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante)?

Una recente metanalisi (EBTCG) di dati individuali da 4 studi randomizzati, ha evidenziato come la radioterapia post-escissione della mammella residua riduca il rischio assoluto a 10 anni di recidiva mammaria omolaterale (sia duttale in situ sia infiltrante) del 15,2% (dal 28,1% con la solo chirurgia al 12,9% con la chirurgia associata a radioterapia), senza impatto sulla sopravvivenza⁷. La stessa ha anche evidenziato che la radioterapia e' efficace nel ridurre le recidive locali in tutti i sottogruppi considerati (eta', tipo di chirurgia, uso di tamoxifene, stato dei margini, focalita', vari quadri anatomopatologici, dimensioni del T e metodo diagnostico)⁸.

L'analisi a lungo termine delle pazienti recidivate localmente nell'ambito degli studi NSABP B-17 e B-24, ha evidenziato che la recidiva locale infiltrante, al contrario di quella in situ, è associata ad un aumento del rischio di mortalita' (HR=1,75; 95% CI = 1,45 to 2,96, p<0,001) influenzandone la sopravvivenza⁹.

La peggiore prognosi delle recidive infiltranti si evince anche dall'aggiornamento a 15 anni dei dati di mortalità dello studio EORTC (HR=5,2 nelle pazienti recidivate rispetto alle pazienti non recidivate). 10

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 necessita' di un follow up adeguato (almeno 10 anni) per valutare correttamente gli effetti del trattamento⁹. Inoltre, i risultati a lungo termine dello studio EORTC suggeriscono che, mentre l'effetto protettivo sulle recidive in situ permane durante tutta la durata del follow up, quello sulle recidive infiltranti si osserva principalmente durante i primi 5 anni di follow up.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) di grado alto/ intermedio la radioterapia dopo chirurgia conservativa dovrebbe essere presa in considerazione rispetto alla sola chirurgia conservativa per ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante) ⁸	Positiva forte

In attesa dei risultati di studi clinici randomizzati da poco avviati (TROG-BIG 3-07, BONBIS), l'impiego del sovradossaggio sul letto operatorio può essere proposto alle pazienti di età < 45-50 anni con carcinoma duttale in situ di alto grado (DCIS di grado III). E' stata condotta un'analisi retrospettiva che ha incluso 4131 pazienti (età mediana 56,1 anni; range, 24-88 anni) ed ha valutato il ruolo del boost radioterapico dopo chirurgia conservativa I. Il boost radioterapico è stato somministrato con maggiore frequenza in presenza di margini chirurgici positivi, stato recettoriale non noto, presenza di necrosi comedonica.



Nell'intera coorte, il boost è risultato significativamente associato con una minore incidenza di recidiva mammaria ipsilaterale (hazard ratio [HR], 0,73; 95% IC, 0,57-0,94; p = 0,01) e con una maggiore probabilità di sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni (97,1% vs 96,3%), a 10 anni (94,1% vs 92,5%) e a 15 anni (91,6% vs 88,0%). In un analisi multivariata, il boost è rimasto significativamente associato a una ridotta incidenza di recidiva locale indipendentemente dall'età e dall'impiego di tamoxifen (HR 0,68; 95% IC, 0,50-0,91; p=0,01). Secondo quest'analisi in pazienti con carcinoma intraduttale della mammella e con aspettativa di vita >10-15 anni, l'aggiunta del boost di terapia radiante sul letto tumorale determina un incremento del controllo locale dopo chirurgia conservativa e radioterapia. L'analisi ha il limite principale di essere retrospettiva e, in alcuni sottogruppi (es. casi con margini chirurgici positivi), il campione è limitato. Fatte salve queste considerazioni, i risultati sono convincenti e derivano dalla casistica più numerosa mai analizzata riguardo al ruolo del boost nel DCIS. Da notare che l'entità del beneficio osservato è simile a quella documentata con l'uso del boost nelle forme invasive di carcinoma mammario.

QUESITO CLINICO n. 2 (Figura n. 1)

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

Il rischio assoluto di ricaduta intramammaria dopo sola chirurgia conservativa e' tuttavia molto variabile da caso a caso e dipende principalmente dall' eta', grado nucleare, necrosi, dimensioni del T ed ampiezza dei margini. E' stato calcolato che con beneficio del 50% di riduzione relativa delle ricadute ed un basso profilo di rischio di ricaduta (ad esempio: 10%) dopo sola chirurgia conservativa, il numero di pazienti che devono essere trattate per prevenire una singola ricaduta locale e' alto (N=20)¹³.

Pertanto, si è tentato di classificare le pazienti in base ai fattori di rischio, per identificare le situazioni che potenzialmente potrebbero evitare l'irradiazione.

Il Van Nuys Prognostic Index (USC/VNPI) è una valutazione a punteggio che prende in considerazione età, diametro tumorale, grado e ampiezza dei margini, ed è stata proposta per sostenere o meno l'indicazione alla RT dopo chirurgia conservativa per il carcinoma duttale in situ. Per donne con un basso punteggio (4-6) è stato proposta la possibilità di evitare la radioterapia sulla base di risultati molto simili ottenibili con la sola chirurgia. Ad oggi però, questa esperienza non è stata validata da studi prospettici¹⁴.

Nello studio RTOG 9804 sono state selezionate solo le pazienti con lesione singola identificata alla mammografia o incidentalmente in una biopsia altrimenti benigna, delle dimensioni massime cliniche o anatomopatologiche di 2,5 cm, di grado nucleare basso o intermedio, completamente resecata (almeno 3 mm al margine chinato) e con mammografia postchirurgica negativa. Le pazienti sono state randomizzate, dopo l'escissione chirurgica, a osservazione o radioterapia postoperatoria (senza sovradosaggio sul letto tumorale)¹⁵. Anche se soltanto poco piu' di un terzo delle pazienti pianificate sono state randomizzate (636/1790 pianificate), ad un follow up mediano di 7,2 anni, la percentuale di ricadute locali e' stata dello 0,9% nel gruppo che ha eseguito RT e del 6,7% nel gruppo non trattato con RT (HR 0,11; 95% CI, 0,03 to 0,47; p<0,001). I risultati di questo studio sembrano quindi confermare il beneficio della RT adiuvante anche nel sottogruppo di pazienti a prognosi favorevole.

Oltre allo studio RTOG 9804, altri due studi clinici hanno tentato di selezionare a priori un gruppo di pazienti a basso rischio di ricaduta nelle quali omettere la RT postoperatoria. Nel primo, 158 pazienti con DCIS grading 1-2, di diametro \leq 2,5 cm e con margini liberi \geq 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 previsto¹⁶.

Nel secondo studio prospettico, non randomizzato, sono state arruolate 665 pazienti con DCIS di grado basso/intermedio $\leq 2,5$ centimetri diametro o di alto grado e diametro uguale o inferiore ad 1 cm e a ricevere escissione locale \pm tamoxifene ^{17,18}. Nelle 561 pazienti con DCIS di grado basso o intermedio, il rischio di ripresa nella mammella omolaterale a 12 anni è stato del 14,4% (dimensione mediana del tumore



era 6 mm e ed i margini liberi compresi tra 5 e 10 mm). Le recidive locali sono state molto più elevate nel sottogruppo di 104 pazienti con DCIS piccoli ma di grado elevato (24,6%). La prevalenza delle forme invasive era pari al 50% circa in entrambi i sottogruppi. Si è visto che il rischio di sviluppare una recidiva ed una recidiva invasiva aumentava negli anni, senza raggiungere un plateau¹⁸.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) di basso grado la radioterapia dopo chirurgia conservativa potrebbe essere presa in considerazione rispetto alla sola chirurgia conservativa per ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante) ^{8,15}	Positiva debole

- Per la malattia di Paget senza nodulo è prevista la quadrantectomia centrale seguita dalla RT complementare o la mastectomia totale (in caso di mammella di piccole dimensioni) con o senza ricostruzione mammaria¹⁹.

4.1.2. Terapia sistemica

Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) e recettori estrogenici positivi, dopo chirurgia conservativa e radioterapia può essere preso in considerazione trattamento con tamoxifene (raccomandazione positiva debole). Gli inibitori dell'aromatasi al momento della stesura di queste Linee Guida non sono utilizzabili in Italia con tale indicazione. Non esiste alcuna evidenza a sostegno della chemoterapia nel trattamento sistemico del DCIS.

Tamoxifene

QUESITO CLINICO n. 3 (Figura n. 1)

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

Lo studio NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) B-24 ha arruolato 1.804 donne con DCIS con randomizzazione tra chirurgia conservativa+RT+Tamoxifene per 5 anni versus chirurgia conservativa+ RT + Placebo x 5 anni, riportando un minore numero di eventi mammari a 5 anni con tamoxifene rispetto a placebo (8,2% vs 13,4%; p=0,0009) 20,21. Tale beneficio è stato evidenziato sia in termini di riduzione del rischio di recidiva ipsilaterale invasiva che di carcinoma mammario controlaterale. L'incidenza cumulativa di tutti gli eventi mammari invasivi nel gruppo tamoxifene è stata del 4,1% a 5 anni: 2,1% nella mammella omolaterale, 1,8% nella mammella contro laterale e 0,2% nelle sedi regionali o a distanza. L'analisi più aggiornata dello studio²¹, ad un follow-up mediano di 163 mesi, ha evidenziato una riduzione del tasso di recidiva invasiva ipsilaterale nel gruppo di donne trattate con chirurgia conservativa + RT + tamoxifene (8.5%) rispetto al gruppo di donne trattate con chirurgia conservativa + RT + placebo (10%), con una riduzione del rischio di recidiva pari al 32% (HR = 0,68; 95% CI= 0,49-0,95; p= 0,025). In termini di recidiva non-invasiva, l'aggiunta di tamoxifene al trattamento loco-regionale ha determinato una riduzione non significativa del rischio di evento: 7,5% vs 8,3% (HR = 0,84;95% CI= 0,60-1,19; p= 0,33). Nello studio NSABP B-24, l'incidenza cumulativa a 15 anni di carcinoma mammario controlaterale, sia come primo evento o come evento successivo ad una recidiva controlaterale, è stata del 7,3% fra le pazienti trattate con tamoxifene e del 10,8% fra le pazienti che hanno ricevuto il placebo: il tamoxifene ha prodotto una riduzione del 32% nel rischio di carcinoma mammario controlaterale (HR = 0,68; 95% CI = 0,48-0,95; p = 0.023).



Nello studio NSABP-B24 le pazienti venivano arruolate senza che si conoscesse lo stato dei recettori ormonali ed un'analisi retrospettiva, condotta sul 41% della popolazione originaria dello studio e solo parzialmente centralizzata, ha valutato la relazione tra espressione dei recettori ormonali e beneficio da tamoxifene²² (**Livello di evidenza SIGN 1+, in quanto non era centralizzata la determinazione dello stato di ER).** In presenza di recettori estrogenici positivi (76% della casistica), il trattamento con tamoxifene (verso placebo) ha ridotto significativamente il rischio di carcinoma mammario successivo (definitivo come evento) a 10 anni (HR= 0,49; p<0,001) e a 14,5 anni (HR= 0,60; p=0,003), anche dopo analisi multivariata (HR=0,64; p= 0,003). Risultati simili, sebbene meno significativi, sono stati ottenuti dall'analisi separata degli eventi: carcinomi ipsilaterali e contralaterali, carcinomi invasivi e non-invasivi. Non è stato osservato alcun beneficio dall'impiego del tamoxifene in pazienti con DCIS e assenza di espressione dei recettori estrogenici.

In una recente analisi congiunta dei due studi condotti sul DCIS (studio NSABP B-17 e studio NSABP B-24)²³ la recidiva invasiva ipsilaterale è risultata essere associata ad un aumento del rischio di morte, mentre non è emersa alcuna associazione tra recidiva sotto forma di DCIS e mortalità. Inoltre, non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di sopravvivenza (sia globale che carcinoma mammario-specifica) tra i diversi gruppi di trattamento: chirurgia, chirurgia + RT, e chirurgia + RT + tamoxifene.

Il trial randomizzato di fase III UK/ANZ DCIS ha valutato il ruolo della radioterapia ed il ruolo del tamoxifene o di entrambi nel trattamento delle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa per DCIS, con disegno 2x2 fattoriale. Lo studio ha arruolato 1.701 pazienti operate ed ha analizzato i seguenti approcci terapeutici: sola chirurgia, chirurgia seguita da radioterapia, chirurgia seguita da radioterapia e tamoxifene (20 mg/die per 5 anni), chirurgia seguita da tamoxifene (20 mg/die per 5 anni). Per quanto attiene all'impiego del tamoxifene, ad un follow-up mediano di 12,7 anni, lo studio ha evidenziato un beneficio in termini di riduzione di tutti gli eventi mammari (HR= 0,71; 95% CI 0,58–0,88; p= 0,002), riducendo il rischio di DCIS omolaterale (HR= 0,70; 95% IC 0,51–0,86; p=0,03) e di tumori controlaterali (HR= 0,44, 95% CI 0,25–0,77; p=0,005), ma senza effetto sulla malattia invasiva omolaterale. Tuttavia, all'analisi per sottogruppo è stato evidenziato che il beneficio da tamoxifene si osserva soltanto nelle pazienti trattate con la sola chirurgia e non negli altri sottogruppi compreso quello trattato con chirurgia + RT + tamoxifene. In questo studio non è presente un piano statistico differenziato di analisi per i due endpoints, rappresentati dall'incidenza di carcinoma invasivo omolaterale per quanto riguarda l'utilizzo o meno della radioterapia e dall'incidenza di tutti gli eventi mammari (inclusi i carcinomi controlaterali e DCIS) per quanto riguarda il trattamento o meno con tamoxifene (**Livello di evidenza SIGN 1+**).

Una recente analisi combinata dei trial NSABP-B24 e UK/ANZ²⁵ ha concluso che il trattamento con tamoxifene dopo chirurgia conservativa e radioterapia determina una riduzione del rischio di insorgenza di carcinoma mammario infiltrante ipsilaterale (pooled RR=0,61; 95% CI 0,41-0,92) e di DCIS controlaterale (RR= 0,4; 95% CI 0,16-0,96) e che tale beneficio è indipendente dall'età, ma che il trattamento con tamoxifene non modifica la sopravvivenza globale né la mortalità specifica per carcinoma mammario. (Livello di evidenza SIGN:1++). Da sottolineare una possibile eterogeneità concettuale legata alla diversa durata del follow up e alla conduzione in periodi differenti.

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

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
В	Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) e recettori estrogenici positivi, dopo chirurgia conservativa e radioterapia può essere preso in considerazione il trattamento con tamoxifene ²⁵ .	Positiva debole



Inibitori dell'aromatasi (AI)

Riguardo all'efficacia degli antiaromatasi nel trattamento del DCIS l'evidenza è ancora limitata. Sono stati pubblicati i risultati dello studio di fase III NSABP B35 in cui 3,104 pazienti in stato postmenopausale, con diagnosi di DCIS con recettori ormonali positivi, trattati con chirurgia conservativa più radioterapia, sono state randomizzate a ricevere Tamoxifene 20 mg/die verso Anastrozolo 1 mg/die, per 5 anni totali. Ad un follow up mediano di 8,6 anni il trattamento con anastrozolo ha migliorato in maniera significativa il breast cancer free interval (HR 0,73; p=0,03), endpoint primario dello studio; stratificando sulla base dell'età il vantaggio per anastrozolo si è mantenuto nelle pazienti < 60 anni (HR 0,52; p=0,003)²⁶. Lo studio NCIC CTG MAP.3, randomizzato in doppio cieco verso placebo, ha valutato il ruolo di exemestane 25 mg/die per 5 anni in 4.560 donne in stato postmenopausale e aumentato rischio di carcinoma mammario (età > 60 anni, rischio calcolato secondo Gail superiore a 1,66%, pregressa diagnosi di iperplasia duttale/lobulare atipica, carcinoma lobulare in situ, DCIS trattato con mastectomia)²⁷. Ad un follow-up mediano di 35 mesi, sono stati riportati 11 carcinomi mammari infiltranti nel gruppo exemestane vs 32 nel gruppo placebo, con un beneficio in termini di riduzione relativa pari al 65% (0,19% vs 0,55%; HR=0,35; 95% CI 0,18-0,7; p=0,002) del rischio annuale di insorgenza di carcinoma mammario infiltrante. Tale vantaggio sembra essere confermato anche nelle donne con pregressa diagnosi di DCIS (5% dell'intera popolazione dello studio). Tuttavia, il follow-up breve e l'esiguità del sottogruppo con diagnosi di DCIS non consentono di trasferire i risultati nella pratica clinica.

Chemioterapia

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

4.1.3. Carcinoma lobulare in situ (LCIS)

Il carcinoma lobulare in situ (LCIS) è considerata una lesione benigna²⁸. D'altro canto, è riconosciuta l'associazione tra la presenza di LCIS e un aumentato rischio di insorgenza di carcinoma mammario omo- e contro-laterale. Si considera un marcatore di rischio più che un precursore di neoplasia infiltrante (vedere capitolo 3.4 e Allegato n. 2).

In uno studio NSABP, comprendente 180 pazienti con diagnosi di LCIS, ad follow-up di 12 anni, si è osservata l'insorgenza di carcinoma mammario infiltrante omolaterale nel 5% dei casi e controlaterale nel 5.6% dei casi²⁹.

Nello studio di chemioprevenzione NSABP-P1, comprendente 13.388 donne ad aumentato rischio di carcinoma mammario di cui 826 con riscontro di LCIS, ad un follow-up di 7 anni, si è osservato un tasso/anno di nuove diagnosi di carcinoma mammario infiltrante pari al 1,17 % nel gruppo placebo e dello 0,63% nel gruppo trattato con tamoxifene³⁰.

I dati derivanti dal database del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) in cui fra il 1973 e il 1998 sono stati riportati 4.853 casi di LCIS hanno evidenziato una percentuale pari al 7,1% di nuove diagnosi di carcinoma mammario infiltrante ad un follow-up mediano di 10 anni³¹. Dati più recenti del SEER sono stati pubblicati nel 2017 su 19.562 con LCIS (età media 53.7 anni) e riportano un'incidenza cumulativa di carcinoma mammario a 10 e 20 anni pari all''11.3% e nel 19,8%. Ad un follow up median di 8.1 anni (range 0-30.9) sono stati diagnosticati 1837 carcinomi mammari primari (55.2% omolaterali: la maggior parte furono G1-G2, recettori ormonali positivi in stadio iniziale. All'analisi multivariata, il tipo di trattamento chirurgico non ha influenzato la sopravvivenza a lungo termine. La breast cancer specific survival a 10 e 20 anni per le donne con LCIS è stata del 98.9% e 96.3%³².



Trattamento

Successivamente alla diagnosi di LCIS, le opzioni possibili sono:

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

1.Sorveglianza: consiste in un esame clinico ogni 6-12 mesi ed in una mammografia annuale. Può essere utile l'impiego della RM mammaria nelle pazienti giovani o con parenchima mammario denso o con storia familiare significativa per carcinoma mammario.

2.Chemioprevenzione: vedi capitolo 2.3.

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

In caso di presenza di LIN 1-2 ai margini di una escissione chirurgica per carcinoma, non vi è necessità di ri-escissione.

Variante pleomorfa di LCIS

Nell'ambito del LCIS è stata identificata una variante istologica, denominata LCIS pleomorfo (PLCIS) con comportamento biologico più aggressivo (vedi capitolo 3.1)³³⁻³⁸.

In questi casi la RT post-chirurgica non è raccomandata. Il PLCIS è costituito da cellule con marcato pleomorfismo, nuclei grandi ed eccentrici. Spesso vi è il riscontro di necrosi centrale e calcificazioni. Comune è l'overespressione di HER2³⁹. Rispetto al classico LCIS, la variante pleomorfa sembrerebbe avere una potenzialità di evoluzione verso il carcinoma infiltrante simile a quella del DCIS⁴⁰. Sebbene manchino studi riguardo ai diversi approcci terapeutici, siano pochi i casi riportati in letteratura e manchino dati di follow up a lungo termine, in considerazione delle caratteristiche biologiche e dei possibili problemi di diagnosi differenziale con il DCIS, è stato suggerito da alcuni autori di trattare il PLCIS alla stessa stregua del DCIS di alto grado⁴¹ informando la paziente delle opzioni terapeutiche e delle limitate esperienze al riguardo.

4.1.4. Carcinoma microinvasivo (T1 mic)

L'American Joint Committee on Cancer and the International Union for Cancer Control (AJCC-UICC) definisce il carcinoma mammario microinvasivo (pT1mic) in presenza di una componente infiltrante di dimensioni microscopiche ≤1 mm²8. Il carcinoma microinvasivo spesso si associa al carcinoma duttale in situ (DCIS), rilevando piccoli foci di cellule tumorali che, superata la membrana basale, infiltrano lo stroma.

Morfologicamente, il carcinoma microinvasivo si associa spesso a focolai di DCIS ad alto grado con frequente riscontro di necrosi di tipo comedonico^{42,43}. In questi casi possono insorgere problemi di sovra o sottostadiazione se i focolai di microinvasione sono multipli; vale comunque anche in questi la regola che il focolaio maggiore, su cui viene applicato il TNM, non deve essere >1mm.

In circa il 49% dei casi il carcinoma micro-invasivo presenta una iper-espressione di HER2, ma questo non è stato associato ad un aumento delle recidive.

La prognosi è usualmente molto buona con una sopravvivenza a 5 anni del 97-100% 44.



Trattamento

In considerazione della bassa incidenza (circa l'1% di tutti i carcinomi della mammella) e della bassa numerosità riportata nelle varie casistiche, il trattamento clinico è ancora oggetto di controversia.

Chirurgia

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

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

- positività dei margini chirurgici di resezione⁴⁴;
- dimensioni della componente di DCIS⁴⁵;
- presenza di caratteristiche istologiche sfavorevoli (es alto grading, comedonecrosi nel DCIS)⁴³.

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

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

A livello dei linfonodi ascellari le percentuali di metastasi in presenza di carcinoma microinvasivo variano dallo 0 al 20% nelle le varie casistiche^{42,43,46-48} ma nella maggior parte degli studi è inferiore al 7%, e si associa quasi esclusivamente a micro-metastasi in assenza di malattia linfonodale multipla. La probabilità di metastatizzazione al cavo ascellare sembrerebbe essere maggiore in presenza di infiltrazione stromale sottoforma di cluster di cellule tumorali⁴². La ricerca del linfonodo sentinella in presenza di carcinoma mammario microinvasivo è comunque raccomandabile^{46,48} e segue le indicazioni chirurgiche ascellari medesime della forma infiltrante. A tale proposito, un recente studio riportato dal MSKCC su 414 pazienti ha evidenziato come il numero di foci di microinvasione non sia in relazione con l'incidenza di metastasi linfonodali⁴⁸.

Trattamento sistemico adiuvante

Non ci sono dati riguardo all'impiego di trattamenti sistemici adiuvanti in presenza di carcinoma microinvasivo. Un approccio percorribile è quello di impiegare un trattamento endocrino in presenza di un carcinoma pT1mic con espressione dei recettori ormonali. In tutti gli altri casi, verificata l'assenza di coinvolgimento dei linfonodi ascellari, non si ritiene indicato alcun trattamento adiuvante.

Radioterapia

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

Non vi è, invece, indicazione alla RT complementare dopo intervento chirurgico demolitivo. I dati della letteratura sono limitati^{44,46,50} e non esiste alcuno studio prospettico randomizzato che confronti la chirurgia conservativa seguita da RT con la mastectomia.



5. Trattamento del carcinoma infiltrante operabile

5.1. Trattamenti loco-regionali (Figura n. 2)

5.1.1. Chirurgia mammaria

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) oppure la mastectomia dovrebbero essere considerate come trattamento di prima scelta¹⁻³.

Studi randomizzati hanno infatti dimostrato che nel carcinoma mammario operabile non è evidente un vantaggio in sopravvivenza globale con mastectomia e dissezione ascellare rispetto a chirurgia conservativa con dissezione ascellare associata alla radioterapia della mammella (whole breast irradiation) anche ad un follow-up relativamente lungo¹⁻³.

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

Laddove possibile, la chirurgia conservativa è preferibile, anche mediante resezioni più estese e ricostruzione con tecniche oncoplastiche, se necessario, per garantire un buon risultato estetico. La chirugia oncoplastica è oncologicamente sicura anche per tumori di dimensioni superiori a 2cm di diametro, se la consultazione pre-operatoria permette di valutare la sua applicabilità⁴. Per superare le controversie relative alla adeguatezza dei margini in caso di resezione parziale del carcinoma invasivo, un Panel di Consenso multidisciplinare ha esaminato una metanalisi di 33 studi su 28.126 pazienti ed ha concluso che una politica di "NO INK on tumor" come standard di adeguatezza nella presente era multidisciplinare 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 sanitari^{5,6}. Questa raccomandazione è stata adottata congiuntamente dalla Society of Surgical Oncology e dalla American Society for Radiation Oncology e rappresenta la politica adottata dalla maggior parte dei Centri. Le controindicazioni "generali all'approccio conservativo" includono: impossibilità di accedere ad un centro di radioterapia per problemi logistici; condizioni fisiche generali o psichiche della paziente compromesse; presenza di microcalcificazioni diffuse, sospette o maligne; tumori multicentrici. Le controindicazioni "specifiche alla radioterapia" sono:

- a. Controindicazioni "assolute" alla radioterapia:
 - gravidanza (in alcuni casi tuttavia può essere presa in considerazione la chirurgia conservativa nel III trimestre se il trattamento radiante è previsto dopo il parto);
 - impossibilità di mantenere una posizione di trattamento adeguata per una corretta irradiazione;
 - alcune malattie su base autoimmune del collagene in fase attiva (lupus, sclerodermia dermatomiosite) sono storicamente considerate un limite al trattamento per il rischio di tossicità maggiori. Recenti dati hanno dimostrato la possibilità di irradiare tali pazienti senza ulteriore evidente aumento di tossicità⁷
- b. Controindicazioni "relative" alla radioterapia:
 - precedente RT locale (inclusa l'irradiazione toracica per linfoma di Hodgkin);
 - volume mammario non ottimale per una corretta irradiazione (problema oggi in gran parte superato con le nuove tecniche di trattamento radiante o con la irradiazione parziale della mammella, ove possibile);
 - malattie del collagene in fase non attiva.



In caso di mastectomia, la ricostruzione immediata rappresenta un' opzione per ogni paziente e pertanto una consulenza pre-operatoria dovrebbe essere garantita per valutare collegialmente modalità e definire rischi e benefici.

La mastectomia Skin Sparing o la mastectomia Nipple Sparing sono considerate appropriate quando la ricostruzione immediata è presa in considerazione e presenta evidenti vantaggi estetici e psicologici⁸. Pertanto, una consulenza pre-operatoria del chirurgo plastico è indicata nella maggior parte dei casi e va offerta nell'ambito dell'approccio multidisciplinare della paziente. Sebbene non esistano studi randomizzati, i risultati di studi retrospettivi non hanno evidenziato un aumento delle recidive locali rispetto a procedure chirurgiche non skin-sparing⁹⁻¹². Una metanalisi di nove studi con 3739 pazienti ha recentemente evidenziato che le recidive locali sono comparabili a quelle rilevabili dopo approccio tradizionale¹³.

La Mastectomia Nipple Sparing va considerata oggi oncologicamente sicura sulla base di molteplici esperienze di singoli centri e di una recentemetanalisi che non ha evidenziato un effetto negativo su OS, DFS e LR¹⁴. Recentemente, uno studio ha evidenziato come anche nei casi di malattia localmente avanzata o dopo chemioterapia neoadiuvante la Nipple Sparing Mastectomy può rappresentare un'opzione terapeutica in quanto non è associata ad un aumento significativo di recidive locali¹⁵.

Tale metodica deve essere effettuata in presenza di negatività istologica intraoperatoria del margineretroareolare.

Una Consensus Conference nazionale presentata nel 2012 e il Panel di esperti del Meeting di San Gallen 2013 hanno considerato l'approccio Nipple Sparing accettabile, a condizione che i margini di resezione vicino al capezzolo non siano coinvolti. Inoltre, i risultati di uno studio su 1006 pazienti risultante dall'analisi di un Registro Multicentrico Italiano, hanno evidenziato come questa procedura possa essere effettuata con successo e con una ragionevole incidenza di complicanze 16. Una Review sistematica di 12.358 Nipple Sparing Mastectomy ha inoltre concluso che le complicanze relative a questo approccio sono in diminuzione con l'aumento dell'esperienza nel tempo, e ha mostrato un'incidenza recidive loco-regionali sono del 2,3% 17.

INTERVENTI DI RICOSTRUZIONE MAMMARIA

Dopo un intervento di mastectomia, la ricostruzione mammaria immediata è <u>auspicabile</u> in quanto migliora la qualità della vita delle donne, non è associata a un aumento di recidive loco-regionali, non interferisce con la diagnosi eventuale di queste ultime. Una discussione pre-operatoria con il chirurgo plastico è consigliabile, insieme ad una valutazione multidisciplinare e ad una chiara discussione con la paziente anche in relazione ad i rischi di sequele nel caso la radioterapia post-mastecomia sia contemplata.

5.1.2. Chirurgia ascellare omolaterale

A- Dissezione ascellare

La dissezione ascellare (con asportazione di almeno 10 linfonodi per la valutazione patologica accurata dell'ascella^{18,19}) è indicata:

- in presenza di linfonodi ascellari clinicamente patologici e confermati da studio cito-microistologico preoperatorio:
- in presenza di linfonodo sentinella positivo con macrometastasi all'esame istologico²⁰: secondo le caratteristiche riportate all'interno del QUESITO n° 4 (vedere paragrafo B-1 e QUESITO N°4); donne candidate alla mastectomia con biopsia del LS positiva dovrebbero procedere a svuotamento ascellare (ASCO Guideline Update March 2014).
- nel caso di mancato reperimento del linfonodo sentinella:
- nei tumori T4 e nel carcinoma infiammatorio^{20,21}.

Pur essendo la dissezione ascellare completa (I-II-III livello) considerata uno standard²², l'estensione al III livello deve avvenire in caso di presenza di malattia macroscopica del II livello.



B- Biopsia del linfonodo sentinella (LS)

La biopsia del linfonodo sentinella (LS) è da considerare uno standard terapeutico per le pazienti con carcinoma mammario stadio clinico I-II e linfonodi clinicamente negativi o con linfonodi clinicamente sospetti ma con successivo agoaspirato negativo.

- Le linee guida dell'ASCO indicano che la biopsia del LS è indicata per la stadiazione del cavo ascellare nelle donne con carcinoma mammario iniziale (stadio clinico I-II) con linfonodi ascellari clinicamente negativi²³ e va pertanto preferita perchè comporta una forte riduzione della morbidità del trattamento Ciò è stato confermato dai risultati di diversi studi randomizzati^{20,24-27}.

La biopsia LS può essere considerata non necessaria in pazienti per i quali non è possibile eseguire la terapia adiuvante sistemica e / o radioterapica,pazienti con gravi comorbilità ^{28,29} e nelle donne anziane, in particolare con tumori particolarmente favorevoli biologicamente.

B.1- Metastasi nel linfonodo sentinella

QUESITO CLINICO n. 4 (Figura n. 2)

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1, recettori estrogenici positivi e cN0 con macrometastasi in 1-2 linfonodi sentinella, sottoposte a chirurgia conservativa, è indicato omettere la dissezione ascellare?

La necessità di completare la dissezione ascellare dopo linfonodo sentinella positivo è stata valutata dallo studio ACOSOG Z0011³⁰. In questo trial, le 856 pazienti arruolate con carcinoma mammario cT1-2, con 1 o 2 linfonodi sentinella positivi all'istologia, sono state randomizzate ad essere sottoposte a successiva dissezione ascellare standard oppure a nessuna ulteriore chirurgia ascellare. A 6,3 anni di follow-up mediano, non si è osservata alcuna differenza significativa per quanto riguarda la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da malattia tra le due braccia di trattamento. E' da sottolineare che tutte le pazienti erano state sottoposte ad intervento chirurgico conservativo e successiva radioterapia, che il 96%-97% aveva ricevuto una terapia sistemica adiuvante e che prevalevano le caratteristiche favorevoli della malattia (cT1 nel 70% dei casi, recettori per gli estrogeni positivi nell'83%). Un certo criticismo in Italia deriva dal fatto che vi è stata una chiusura anticipata dello studio per difficoltà di reclutamento dei pazienti: solo il 40% delle pazienti sono state arruolate rispetto al disegno statistico iniziale previsto dallo studio, oltre l'80 % delle pazienti erano a basso rischio (T1, ormonoresponsive) e mancano dati relativi alla radioterapia effettuata³⁰ (Livello di evidenza SIGN: 1+). I dati relativi allo studio ACOSOG Z0011 sono stati recentemente aggiornati ad un follow-up mediano di 9,5 anni che ha confermato l'assenza di un aumento di recidive ascellari e loco-regionali nel braccio trattato con la sola biopsia del linfonodo sentinella 31. L'approccio al cavo ascellare è in continua evoluzione e un apporto importante potrà derivare da uno studio multicentrico Italiano attualmente in corso, lo studio SINODAR ONE, che valuta l'omissione della dissezione ascellare in presenza di metastasi nel linfonodo sentinella con qualsiasi chirurgia mammaria (conservativa e non)³². Nella pratica clinica, in attesa di ulteriori dati, nella chirurgia conservativa, la decisione in merito all'effettuazione della dissezione ascellare dopo linfonodo sentinella positivo dovra' essere discussa ed eventualmente raccomandata in ambito multidisciplinare.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
В	Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1, Recettori Estrogenici positivi e cN0 con macrometastasi in 1-2 linfonodi sentinella, sottoposte a chirurgia conservativa, può essere presa in considerazione l'omissione della dissezione ascellare ^{30,31} .	Positiva debole

B.2- Micrometastasi nel linfonodo sentinella



QUESITO CLINICO n. 5 (Figura n. 2)

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo \leq cT2 e cN0 con micrometastasi nel linfonodo sentinella, è indicato omettere la dissezione ascellare?

Nel 2013 è stato pubblicato un studio multicentrico di fase III (IBCSG 23-01) in cui 934 pazienti con diagnosi di carcinoma mammario \leq cT2 e cN0 e con micrometastasi in uno o più linfonodi sentinella sono state randomizzate a ricevere una dissezione ascellare verso nessuna dissezione ascellare. Ad un follow mediano di 5 anni la sopravvivenza libera da malattia era 87,7% (95% CI 84,4—91,2) nel gruppo non sottoposto a dissezione ascellare e 84,4% (80,7—88,1) nel gruppo trattato con dissezione ascellare (logrank p=0,16; HR per nessuna dissezione ascellare vs dissezione 0,78, 95% CI 0,55—1,11, non-inferiorità p=0,0042)³³ (**Livello di evidenza SIGN: 1+**). Sono state registrate 10 recidive (2%) locali nel gruppo trattato con dissezione ascellare e 8 (2%) nel gruppo senza dissezione ascellare e 1 (<1%) e 5 (1%) recidive regionali, rispettivamente. Gli eventi avversi di grado 3-4 a lungo termine sono stati 1 neuropatia sensoriale (grado 3), 3 casi di linfedema (2 di grado 3 e 1 di grado 4) e 3 neuropatie motorie (grado 3) nel gruppo trattato con dissezione e 1 neuropatia motoria nel gruppo senza dissezione. Lo studio, di non inferiorità, era sotto potenziato (erano infatti stati previste oltre 1.960 pazienti mentre sono state arruolate 934) e quindi il rischio di risultato falsamente positivo era alto.

Alla luce di questi dati, in pazienti con caratteristiche analoghe a quelle dello studio sopra descritto, in presenza di micrometastasi nel linfonodo sentinella non è necessaria la dissezione ascellare indipendentemente dal tipo di chirurgia mammaria³⁴.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo ≤cT2 e cN0 con micro-metastasi nel linfonodo sentinella, l'omissione della dissezione ascellare ³³ dovrebbe essere indicata indipendentemente dal tipo di chirurgia mammaria.	Positiva forte

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

- Pazienti con linfonodi ascellari clinicamente negativi al basale

In pazienti con linfonodi clinicamente negativi al basale la biopsia del linfonodo sentinella è praticabile prima o dopo chemioterapia neoadiuvante³⁶.

- Pazienti con linfonodi ascellari clinicamente positivi al basale

In letteratura è riportato come circa il 40%-70% delle pazienti con linfonodi clinicamente positivi andranno incontro ad una risposta completa ascellare dopo chemioterapia neoadiuvante. La dissezione ascellare espone queste pazienti ad un aumentato tasso di morbidità quali linfedema ed inoltre non è chiaro il potenziale beneficio derivante dall'asportazione di linfonodi patologicamente negativi. Ciò rappresenta il razionale che ha portato alla valutazione dell'applicabilità della dissezione del linfonodo sentinella dopo chemioterapia neoadiuvante in pazienti con linfonodi clinicamente positivi alla diagnosi³⁵.

Tre ampi studi prospettici sono stati condotti per valutare l'accuratezza della dissezione del linfonodo sentinella dopo chemioterapia neoadiuvante in questo sottogruppo di pazienti.

Lo studio SENTINA (**Livello di evidenza SIGN 3**) è uno studio di coorte, prospettico, multicentrico, a quattro-bracci, disegnato con lo scopo di valutare il timing ottimale di esecuzione della biopsia del linfonodo sentinella in pazienti candidate a ricevere chemioterapia neoadiuvante³⁶.



Le pazienti con linfonodi clinicamente negativi (cN0) sono state sottoposte a biopsia del linfonodo sentinella prima della chemioterapia neoadiuvante (braccio A): in caso di positività (pN1), la biopsia del sentinella è stata ripetuta al termine della chemioterapia (braccio B).

Le pazienti con linfonodi clinicamente positivi (cN+) diventati clinicamente negativi al termine della chemioterapia neoadiuvante (ycN0; braccio C) sono state avviate a biopsia del sentinella e dissezione ascellare. Solo le pazienti con linfonodi clinicamente positivi al termine della chemioterapia neoadiuvante (ycN1) sono state sottoposte a dissezione ascellare senza biopsia del sentinella (braccio D).

Delle 1,737 pazienti arruolate, 1,022, cN0, sono state sottoposte alla biopsia del linfonodo sentinella prima della chemioterapia neoadiuvante (bracci A e B), con un tasso di rilevazione del 99,1% (95% CI 98,3 - 99,6). Nelle pazienti cN+ diventate ycN0 dopo chemioterapia neoadiuvante (braccio C), il tasso di rilevazione è stato dell'80,1% (95% CI 76,6 -83,2) e il tasso di falsi negativi del 14,2% (95% CI 9,9 -19 ,4). Nelle pazienti cNO ma con biopsia del linfonodo sentinella positivo prima della chemioterapia neoadiuvante e che hanno ripetuto la biopsia del sentinella dopo chemioterapia neoadiuvante (braccio B), il tasso di rilevazione è stata molto basso, pari al 60,8% (95% CI 55,6 -65,9) ed la percentuale di falsinegativi molto elevato, pari al 51,6% (95% CI 38,7 -64,2). Gli autori concludono che la biopsia del linfonodo sentinella prima della chemioterapia neoadiuvante è una procedura affidabile; quando eseguita al termine della chemioterapia neoadiuvante il tasso di rilevazione è più basso ed il tasso di falsi negativi superiore rispetto a quando eseguita prima della chemioterapia neoadiuvante³⁶. Lo studio ha alcune importanti criticità quali il ridotto numero dei centri che hanno inserito nello studio più di 20 pazienti e lo spessore frequentemente eccessivo delle sezioni del linfonodo sentinella che ha sicuramente reso impossibile l'evidenza di micrometastasi.

Una revisione della letteratura³⁷ condotta per valutare l'affidabilità del linfonodo sentinella eseguito <u>prima</u> della chemioterapia neoadiuvante ha identificato 10 studi condotti tra il 1993 e il 2011 ed ha mostrato un tasso di identificazione variabile dal 97% al 100% con tasso di falsi negativi dello 0%.

Lo studio ACOSOG Z1071 è uno studio multicentrico disegnato con l'obiettivo di valutare il tasso di falsi negativi derivante dalla dissezione del linfonodo sentinella <u>dopo</u> chemioterapia neoadiuvante in pazienti con linfonodi clinicamente positivi al basale³⁸. Dal 2009 al 2011 sono state arruolate 756 pazienti con carcinoma mammario cT0-4, cN1-2 (positività linfonodale confermata mediante biopsia). Delle 663 pazienti valutabili, 649 sono state sottoposte, al termine della chemioterapia neoadiuvante, a biopsia del linfonodo sentinella e a dissezione del cavo ascellare. In 46 pazienti il linfonodo sentinella non è stato identificato (7,1%); in 78 pazienti è stato identificato solo un linfonodo sentinella (12%); in 39 pazienti le metastasi linfonodali sono state rilevate mediante dissezione ascellare a fronte di una negatività del linfonodo sentinella (tasso di falsi negativi pari al 12.6%).³⁸ Nelle pazienti cN1 con almeno 2 linfonodi sentinella asportati, il tasso di falsi negativi è risultato pari al 12.6%. Questa percentuale era superiore al 20% per le pazienti con soltanto 2 linfonodi sentinella asportati (n=90), ed era pari al 9% per le pazienti con almeno 3 linfonodi sentinella asportati (n=220).

Nello studio prospettico multicentrico SN FNAC sono stati arruolati 153 pazienti T0-3 N1-2 (positività linfonodale determinata mediante biopsia)³⁹. <u>Dopo</u> chemioterapia neoadiuvante il tasso di identificazione della biopsia del linfonodo sentinella era dell'87,6% e il tasso di falsi negativi dell'8,4%.

Una metanalisi comprendente 15 studi ha esaminato la fattibilità e l'accuratezza diagnostica della biopsia del lindonodo sentinella <u>dopo</u> chemioterapia neoadiuvante in pazienti con linfonodi clinicamente positivi prima della chemioterapia ed ha mostrato un tasso di identificazione dell'89% e di falsi negativi del 14%⁴⁰. Analogamente una seconda metanalisi recentemente pubblicata condotta su 72 studi ha mostrato un tasso di identificazione dell'89,6% e un tasso di falsi negativi del 14,2%⁴¹. Alcuni studi hanno riportato un'incidenza di falsi negativi ancora più bassa (2-4%) quando, in aggiunta al linfonodo sentinella, viene asportato anche il linfonodo risultato positivo alla biopsia pre chemioterapia neoadiuvante ed identificato con una clip⁴²⁻⁴⁴.

In uno studio retrospettivo, Galimberti et al hanno valutato la fattibilità del linfonodo sentinella <u>dopo</u> chemioterapia neoadiuvante: sono state analizzate 396 pazienti cT1-4 cN0 o cN1-2 sottoposte a chemioterapia neoadiuvante, diventate post-terapia cN0, trattate chirurgicamente con biopsia del linfonodo sentinella e dissezione ascellare in caso di linfonodo sentinella positivo⁴⁵. Di 147 paziente inizialmente cN1/2, dopo chemioterapia neoadiuvante, in 70 (47,6%) il linfonodo sentinella è risultato negativo e in 77 (52.4%) è risultato positivo; ad un follow up mediano di 61 mesi la sopravvivenza globale è stata del 93,3%



nelle pazienti cN0 e 86.3% in quelle cN1/2 pre-chemioterapia. Dopo 5 anni, nell'ambito delle pazienti cN1/2 diventate cN0 dopo chemioterapia neoadiuvante, è stato riscontrato un solo caso (0,7%) di recidiva ascellare. Questi dati retrospettivi sembrerebbero evidenziare che la sola effettuazione della biopsia del linfonodo sentinella nelle pazienti che, pur essendo cN1/2 alla diagnosi, diventano cN0 dopo chemioterapia neoadiuvante, non comporti differenze a livello di recidiva ascellare. Uno studio osservazionale prospettico condotto al MSKCC su 288 pazienti con diagnosi di carcinoma mammario e conferma micro-istologica di metastasi linfonodali, trattate con chemioterapia neoadiuvante, ha evidenziato che il 68% delle pazienti era eligibile per la biopsia del linfonodo sentinella e che tale procedura ha permesso di evitare lo svuotamento ascellare nel 48% dei casi. La risposta patologica completa linfonodale era evidente nel 97% dei casi ERnegativi/ HER2+, nel 70% dei casi ER+/HER2+, nel 47% dei tumori triplo negativi e nel 21% dei ER+/HER2-46. I dati analizzati su oltre 20.000 pazienti del National Cancer Database con stadio cN1-3 alla diagnosi e trattati con chemioterapia neoadiuvante, hanno evidenziato una risposta patologica completa linfonodale nel 61,3% dei tumori ER-negativi/HER2-positivi, 47,3% dei tumori triplo negativi e 47,7 dei tumori ER-positivi/HER2-posi

Uno studio analogo condotto con 528 pazienti ha mostrato che la risposta patologica completa linfondale è statisticamente più frequente nelle donne con tumori ER- ed in quelle con risposta completa a livello della mammella⁴⁸.

Nelle pazienti con carcinoma invasivo e linfonodi ascellari clinicamente positivi candidate a chemioterapia neoadiuvante, l'effettuazione della biopsia del linfonodo sentinella <u>dopo</u> il completamento della chemioterapia neoadiuvante si associa ad un tasso di falsi negativi variabile nei vari studi. ^{36,38,40,41} Il tasso di falsi negativi si riduce all'8-10% analizzando almeno 3 linfonodi sentinella ³⁸.

Nelle pazienti con carcinoma invasivo e linfonodi ascellari clinicamente positivi al basale, divenute cN0 dopo chemioterapia neoadiuvante, se il linfonodo sentinella post-chemioterapia risulta negativo, l'omissione della dissezione ascellare è ancora oggetto di studio. Può essere discussa e valutata in ambito multidisciplinare³⁵.

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo e positività del linfonodo sentinella alla biopsia eseguita <u>dopo</u> chemioterapia neoadiuvante, il trattamento prevede lo svuotamento ascellare di routine, in quanto non vi sono dati a supporto della non effettuazione della dissezione ascellare.

Rimane controverso e da definire l'atteggiamento chirurgico nei confronti dei pazienti con carcinoma invasivo e linfonodi ascellari clinicamente positivi al basale, in cui la biopsia del linfonodo sentinella, dopo chemioterapia neoadiuvante, evidenzia ITC o micrometastasi⁴⁹.

Questo è argomento di valutazione di nuovi studi recentemente attivati. Il Trial ALLIANCE A11202 randomizza donne, in caso di LS positivo dopo chemioterapia neoadiuvante, a svuotamento ascellare o RT sulla mammella/parete toracica e stazioni linfonodali inclusa l'ascella.

5.1.3. Radioterapia

Il trattamento radiante sull'intero corpo mammario residuo dovrebbe essere preso in considerazione nella maggior parte delle pazienti affette da carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa perché riduce il rischio di recidiva locale e di mortalità⁵⁰ (Figura 2).

E' possibile proporre a pazienti selezionate (a basso rischio) una irradiazione parziale della mammella (PBI) cioè un trattamento radiante limitato al solo letto tumorale e al tessuto mammario immediamente limitrofo. La PBI può essere considerata una opzione di trattamento accettabile al di fuori di studi clinici, come specificato nelle Raccomandazioni GEC-ESTRO 2010^{51} e ASTRO 2016^{52} , come riportato nel Paragrafo sull'Irradiazione Parziale della Mammella, nei casi seguenti: pazienti con età ≥ 50 anni concarcinoma invasivo duttale o con istologia favorevole, unicentrico, unifocale, pT1 pN0 per l'ASTRO e pT1-2 (≤ 30 mm) pN0 per il GEC-ESTRO, senza presenza di estesa componente intraduttale e invasione linfo-vascolare e con margini indenni con distanza ≥ 2 mm. L'ASTRO include anche il DCIS purchè non



rilevabile clinicamente, G1-2, con diametro $\leq 2,5$ cm e margini negativi ≥ 3 mm, escludendo la IORT nell'esecuzione della PBI⁵¹.

L'irradiazione dei linfonodi regionali (III-IV livello ascellare) è indicata nelle pazienti con tumori pT3-T4 e nei pT1-2 con 4 o più linfonodi ascellari positivi. Tuttavia si sta estendendo l'indicazione anche alle pazienti con tumori pT1-2 con 1-3 linfonodi ascellari positivi soprattutto in presenza di parametri biologici sfavorevoli (tale indicazione non rappresenta lo standard e andrebbe discussa per singolo caso).. Dopo trattamento con chemioterapia neoadiuvante, si ritiene opportuna una irradiazione estesa alle stazioni linfonodali (III-IV livello ascellare) in caso di presentazione localmente avanzata o in presenza di linfonodi patologici dopo chemioterapia, mentre nelle pazienti con risposta linfonodale patologica completa il tasso di ricadute regionali sembra sufficientemente basso per cui il trattamento radiante sulle stazioni linfonodali può essere omesso.

Le neoplasie localmente avanzate rappresentano un gruppo eterogeneo di tumori che comprendono sia T3-4 con o senza linfonodi interessati, sia N2-N3 (con ogni T), tutte ad alto rischio di ripresa di malattia. Pertanto è indicato il trattamento radiante, dopo la mastectomia, sulla parete toracica e sulle stazioni linfonodali regionali (III-IV livello ascellare) perché impatta positivamente sul controllo loco-regionale e a distanza, migliorando sia la sopravvivenza globale sia quella libera da malattia. Nei T3N0, in presenza di fattori di rischio favorevoli, il trattamento potrebbe essere somministrato sulla sola parete toracica o non essere effettuato.

RADIOTERAPIA DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

QUESITO CLINICO n. 6 (Figura n. 2)

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

L'aggiornamento dei risultati della metanalisi sui dati individuali di 10.801 pazienti dell'Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG)⁵⁰ ha evidenziato che la RT adiuvante su tutta la mammella residua, riduce il rischio di ogni ricaduta di malattia a 10 anni dal 35% al 19,3% (p<0,00001) (25% locoregionali e 10% a distanza nel gruppo che non ha eseguito RT, 8% locoregionali e 12% a distanza nel gruppo che ha eseguito RT), , con un rischio proporzionale di ricaduta ridotto di circa il 50% ed una riduzione in termini assoluti pari al 15,7%. Inoltre la RT e' associata ad una riduzione assoluta di mortalita' a 15 anni per ca mammario del 3,8% (p=0,00005) e per ogni causa del 3% (p=0,03). In pratica 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. (Livello di evidenza SIGN 1++).

In caso di margini di resezione positivi e` ragionevole prendere in considerazione la re-escissione chirurgica o la mastectomia soprattutto quando l'interessamento del margine non e` soltanto focale. Se non è possibile eseguire il re-intervento (comunque raccomandato), è pratica corrente la sommistrazione di un supplemento di dose sul letto tumorale (15-20 Gy), pur in mancanza di studi che ne supportino la non-inferiorità nel confronto con la chirurgia.

Ad oggi non ci sono conferme sulla possibilità di omettere il trattamento radiante dopo chirurgia conservativa, sebbene alcune esperienze iniziali mostrino una fattibilità. Infatti, un recente studio randomizzato multicentrico italiano su 749 donne di età compresa tra 55 e 75 anni con tumori unifocali fino a 2,5 cm di diametro e senza componente intraduttale estesa ha suggerito che la radioterapia può essere omessa in pazienti selezionate con solo un modesto aumento dell'incidenza di recidive locali ma senza una significativa diminuzione della sopravvivenza a 9 anni di follow-up mediano⁵³.



Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	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 ⁵⁰ .	Positiva forte

Dose, frazionamento e tecnica

- Sebbene il tipo di frazionamento "standard" preveda una somministrazione di 50 Gy in 25-28 frazioni/ 5 volte alla settimana (1,8/2 Gy/frazione), uno studio canadese⁵⁴ ha dimostrato che, per pazienti selezionate (margini di resezione indenni e linfonodi ascellari negativi), uno schema ipofrazionato (42,5 Gy/16 frazioni/22 giorni) può essere un'accettabile alternativa sia in termini di controllo locale di malattia sia in termini di risultati cosmetici. Altri due studi randomizzati su 4451 pazienti hanno mostrato, ad un follow up mediano di oltre dodici anni, risultati sovrapponibili in termini di controllo locale tra il frazionamento standard (50 Gy in 25 frazioni) e schemi ipofrazionati (42 Gy in 13 frazioni⁵⁵ oppure 40 Gy in 15 frazioni⁵⁶). Le recenti raccomandazioni ASTRO suggeriscono di utilizzare il trattamento ipofrazionato indipendentemente dall'età della paziente, anche se nelle donne giovani (<50 anni), in considerazione del follow-up di circa 10 anni degli studi randomizzati sull'ipofrazionamento, si potrebbe preferire il frazionamento standard⁵⁷. Il trattamento standard è da preferire rispetto all' ipofrazionato nelle istologie rare, nelle pazienti con DCIS, nelle pazienti con malattie autoimmuni. L'aggiunta di un supplemento di dose (boost di 10-16 Gy) sul letto tumorale riduce il rischio di ricaduta locale: l'incidenza cumulativa a 20 anni di recidiva locale è stata del 16,4 % nel gruppo senza boost contro il 12 % nel gruppo con boost senza generalmente aggiungere tossicità al trattamento, e con un modesto impatto sul risultato estetico.⁵⁸ La riduzione del rischio assoluto è stata significativa in tutti i gruppi suddivisi per età, ma era più evidente nel gruppo della pazienti più giovani : il rischio a 20 anni era del 36,0% (99% CI 25,8-46,2) nel gruppo no boost contro il 24,4% (14,9-33,8) nel gruppo con boost per pazienti di età inferiore 40 anni ; 19,4% (14,7-24,1%) rispetto a 13,5 % (9,5-17,5) per le pazienti di età compresa tra 41-50 anni ; 13,2% (9,8-16,7) contro 10,3 % (6,3-1,3) per le pazienti di età compresa tra 51-60 anni; e 12,7 % (CI 7,4-18,0) contro il 9,7% (5-14,4) per le pazienti di età superiore a 60 anni.
- Secondo le recenti raccomandazioni ASTRO, per i tumori infiltranti, il boost dovrebbe essere previsto nei seguenti casi: età ≤50 anni con qualsiasi grado di malattia, nelle pazienti con età 51-70 anni in caso di malattia G3 e margini positivi o <2 mm, nelle pazienti con età superiore ai 70 in caso di malattia G3 e/o margini <2 mm⁵⁷. Il boost è un`opzione da valutare soprattutto in relazione al rischio di ricaduta locale e alla possibilita` tecnica di confinare l`irradiazione al solo letto tumorale. La tecnica piu` adeguata di irradiazione deve essere definita e pianificata individualmente, considerando la morfologia della paziente e dei volumi da irradiare nonché le risorse disponibili (fasci di elettroni, di fotoni, metodiche IORT o di Brachiterapia).
- Uno studio randomizzato suggerisce che evitare zone di sovradosaggio (volume ≥2 cm³ di tessuto mammario che riceve > 107% della dose di prescrizione) all'interno del target (mammella) con tecnica adeguata e ottimizzata migliora il risultato cosmetico globale e riduce il rischio di teleangectasie. Si raccomanda pertanto di ricercare l'omogeneità della dose con le tecniche disponibili nel Centro e comunque di applicare le tecniche di IMRT in casi selezionati qualora la morfologia del CTV o degli organi sani lo richieda, come recentemente segnalato anche da ASTRO⁵⁹ allo scopo di ridurre gli effetti collaterali acuti e tardivi⁶⁰. Le recenti raccomandazioni ASTRO definiscono la tecnica 3D Field in field come primo approccio per la definizione del piano terapeutico radiante per ottenere un'omogeneità di dose, qualora la tecnica field in field non dovesse garantire l'omogeneità, tecniche di modulazione di intensità possono essere utilizzate garantendo rispario degli organi sani, soprattutto a livello cardiaco⁵⁷. Recentemente sono stati pubblicati i risultati a 10 anni di uno studio randomizzato che ha arruolato 358 pazienti, analizzandone 241, a ricevere o il trattamento confenzionale o il trattamento con tecnica IMRT. Gli autori affermano che, nonostante gli effetti collaterali tardivi siano correlati agli acuti e che il trattamento con tecnica IMRT migliori la conformazione della dose al target e riduca gli effetti



collaterali acuti, ad oggi questa tecnica non ha dimostrato un vantaggio nè in termini di rischio di effetti tardivi né di controllo locale di malattia⁶¹.

IRRADIAZIONE PARZIALE DELLA MAMMELLA

Per irradiazione parziale della mammella (PBI) si intende il trattamento radiante limitato al solo letto tumorale e al tessuto mammario immediamente limitrofo. La PBI è stata esplorata negli ultimi 15 anni sulla spinta della ricerca scientifica sulla radiobiologia del tumore, delle esigenze delle pazienti e dei centri di Radioterapia, e il suo suo sviluppo è stato facilitato dalla diffusione e disponibilità di innovazioni tecnologiche.

- I vantaggi offerti dalla PBI sono rappresentati essenzialmete dalla riduzione del numero di sedute e quindi della durata del trattamento (quando accelerata), con vantaggi logistici per le pazienti; si facilita inoltre il decongestionamento delle liste di attesa dei centri di radioterapia, con possibile ottimizzazione dell'accesso dei pazienti al trattamento.
- La PBI non è una semplice evoluzione tecnologica ma una strategia terapeutica differente rispetto alla tradizionale 'whole breast irradiation (WBI)', con differenze significative non solo nei volumi di trattamento ma anche nelle dosi e nel frazionamento⁶²⁻⁶⁴; come tale, pertanto, richiede adeguata evidenza clinica e studi di fase III sono in corso per testarne l'efficacia rispetto alla classica irradiazione di tutta la mammella

L'irradiazione parziale della mammella può essere attuata con diverse metodiche: brachiterapia interstiziale (*sia low dose rate* che *high dose rate*), radioterapia a fasci esterni, brachiterapia endoluminale, e radioterapia intraoperatoria (IORT). Il volume irradiato e la dose somministrabile variano considerevolmente da una tecnica all'altra ed ogni metodica presenta vantaggi e problematiche differenti.

- Il Rapid Trial ha arruolato più di 2000 donne di età >40 anni con carcinoma mammario invasivo o intraduttale ≤3 cm. Dopo chirurgia conservativa, le pazienti erano sottoposte a trattamento radiante PBI con RT esterna conformazionale (38.5 Gy in 10 frazioni due volte al giorno) o WBI (42.5 Gy in 16 o 50 Gy in 25 frazioni ± sovradosaggio). Ad un follow-up mediano di 36 mesi, i pochi eventi di recidiva locale (*ipsilateral breast tumor recurrence*, IBTR) non hanno ancora permesso un'analisi di efficacia. PBI è stata significativamente associata ad un più alto tasso di tossicità (Grado 1 - 2)⁶⁵. Alcune possibili cause di questo inaspettato esito sfavorevole potrebbero essere l'elevato volume di seno che ha ricevuto il 50% della dose prescritta ed alla schedula di trattamento bigiornaliera che non ha favorito il recupero cellulare⁶⁶.

Un'altra modalità di esecuzione del trattamento PBI è la radioterapia ad intensità modulata (IMRT). Questa tecnica ha il vantaggio di una migliore conformazione della dose rispetto alle tecniche di RT a fasci esterni conformazionali. Ad oggi, solo uno studio ha riportato i risultati del trattamento PBI IMRT rispetto al WBI⁶⁷: 520 donne con età superiore a 40 anni, affette da tumore mammario in stadio iniziale, con dimensione massima <25 mm, sono state assegnati in modo casuale a ricevere WBI (50 Gy in 25 frazioni ed a seguire sovradossaggio sul letto tumorale di 10 Gy in 5 frazioni) o PBI IMRT (30 Gy sul letto tumorale in 5 frazioni giornaliere). Ad un follow-up mediano di 5 anni, nessuna differenza significativa in termini di IBTR è emersa tra i due gruppi (p=0.86). Il gruppo PBI ha presentato risultati significativamente migliori in termini di tossicità acuta (p=0,0001), tardiva (p=0.004), e risultato cosmetico (p=0,045). I risultati di questo studio suggeriscono che la PBI IMRT presenta un migliore profilo di tossicità, ma sicuramente un follow up più lungo e l'arruolamento di più pazienti sono necessari per confermare questa ipotesi.

In uno studio multicentrico randomizzato di fase III (TARGIT-A), 3451 donne trattate con chirurgia conservativa sono state randomizzate tra IORT (X-ray 50 Kv, 20 Gy in singola frazione) versus radioterapia standard sulla mammella. Nel 15.2% delle pazienti randomizzate alla IORT è stata somministrata, in base ai dati disponibili dall'esame istologico, anche RT esterna su tutta la mammella residua⁶⁸.

Circa 1/3 delle pazienti ha ricevuto IORT in un tempo successivo a quello dell'intervento (con conseguente riapertura della ferita chirurgica). Il follow up mediano dello studio è breve (29 mesi). Il rischio a 5 anni di recidiva locale è risultato essere del 3.3% nel braccio TARGIT vs 1.3% dopo radioterapia esterna su tutta la mammella (p=0.042), ma entro il limite prefissato di non-inferiorità del 2,5%. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due bracci in termini di sopravvivenza globale o causa specifica. La tossicità da radioterapia è stata invece inferiore nel gruppo di pazienti trattate con la IORT. I risultati di questo studio suggeriscono che l'irradiazione parziale non è inferiore (in termini di ricadute



locali) a quella di tutta la mammella (1) nelle situazioni a basso rischio, (2) quando la radioterapia intraoperatoria è somministrata durante l'intervento chirurgico e (3) quando la radioterapia esterna rimane un'opzione sulla base dei risultati dell'esame anatonomopatologico definitivo. Le pazienti erano eleggibili se ≥ 45 anni ed idonee all'intervento chirurgico conservativo per un carcinoma duttale invasivo unifocale; in particolare, l'età mediana delle pazienti era di 63 anni e nella maggioranza dei casi le dimensioni del T erano ≤ 2 cm (86%), i linfonodi ascellari negativi (83%) e i recettori estrogenici positivi (90%)^{52,70}. Il breve follow up mediano (2.5 anni) e le caratteristiche delle pazienti arruolate (generalmnte a basso rischio) rappresentano importanti limiti dello studio.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati (ad un follow up mediano di 5.8 anni) dello studio ELIOT che confronta IORT (21 Gy con elettroni in singola frazione) e radioterapia a fasci esterni dopo chirurgia conservativa⁶⁹. 1305 pazienti di età compresa tra i 48 e 75 anni con tumore primitivo fino a 2.5 cm di diametro, indipendentemente dallo stato linfonodale, recettoriale e molecolare sono state incluse nello studio. La frequenza a 5 anni di ricadute mammarie ipsilaterali è risultata essere 4.4% dopo IORT e 0.4% dopo RT esterna (HR 9.3, 95% CI 3.3-26.3, p<0.0001), ma entro il margine prefissato di equivalenza. Delle pazienti avviate a IORT, quelle con almeno uno dei seguenti fattori (diametro T> 2 cm; pN+ ≥ 4; G3; 'triple negative') hanno avuto un rischio di ricaduta intramammaria superiore al 10% a 5 anni mentre nelle pazienti a basso rischio locale l'incidenza della stessa recidiva si attesta intorno all'1,5% a 5 anni (BIB 98). Il limite maggiore dello studio ELIOT è rappresentato da una inadeguata selezione dei pazienti, con una quota significativa di casi con caratteristiche ad alto rischio di ricaduta.Sia l'ELIOT sia il TARGIT sembrano suggerire una minore efficacia della PBI rispetto alla irradiazione mammaria completa in pazienti non adeguatamente selezionate in base ai criteri suggeriti dall'ESTRO e dall'ASTRO, ma l'incidenza delle ricadute locali potrebbe essere clinicamente trascurabile nelle pazienti a basso rischio di ricaduta.

Altra modalità per eseguire la PBI è la brachiterapia multicatetere. Sono stati recentemente pubblicati i risultati di uno studio randomizzato di fase III che ha arruolato 1184 pazienti con carcinoma mammario a basso rischio (età >40 anni, pTis o pT1-2, con lesioni inferiori a 3 cm, pN0 / pNmic, M0), sottoposte a chirurgia conservativa (margini chirurgici negativi <2 mm), le quali venivano randomizzate a ricevere PBI con brachiterapia multicatetere versus WBI. A 5 anni di follow - up, 9 pazienti trattate con PBI e 5 pazienti trattate con WBRT hanno presentato una recidiva locale: 1.44% (95 % CI 0.51-2.38) con PBI e 0.92% (0.12-1.73) con WBI (differenza 0.52%, 95% CI – 0.72-1.75; p=0.42). La recidiva locale intramammaria non ha dimostrato essere correlata con l'età (<50 anni, 50-60, 60-70, >70 anni). Il rischio a 5 anni di effetti collaterali di Grado 2-3 per la cute era del 3.2 % nel gruppo PBI contro il 5.7% della WBI (p=0.08), per il tessuto sottocutaneo era 7.6 % rispetto al 6.3% (p=0.53). Attualmente, sono disponibili i dati riguardanti gli effetti collaterali tardivi di questo studio. Solo l'incidenza cumulativa di tossicità tardiva cutanea di grado G2-3 è risultata significativamente più elevata nel gruppo sottoposto a radioterapia sull'intero corpo mammario: 10.7% (95% CI 8.0–13.4) versus 6.9% (4.8–9.0) p=0.020. Non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi in termini di mastodinia, tossicità tardiva del tessuto sottocutaneo e cosmesi⁷¹.

Un fondamentale studio a supporto della PBI, trial di non inferiorità multicentrico, randomizzato, controllato, di fase 3 (IMPORT LOW) è stato pubbicato recentemente. Donne di età pari o superiore a 50 anni sottoposte a chirurgia conservativa per carcinoma duttale invasivo unifocale G 1-3, con una dimensione del tumore di 3 cm o meno (pT1-2), fino a tre linfonodi ascellari positivi (pN0-1) e margini chirurgici liberi (>2 mm) sono state randomizzate (1:1:1) a ricevere RT sull'intera ghiandola mammaria 40 Gy (controllo), RT sull'intera ghiandola mammaria 36 Gy radioterapia (gruppo a dose ridotta) o PBI 40 Gy (gruppo PBI) in 15 frazioni di trattamento giornaliere. 674 pazienti sono state analizzate nel gruppo di controllo, 673 nel gruppo a dose ridotta e 669 nel gruppo PBI. I risultati mostrano la non inferiorità del trattamento PBI. Il follow-up mediano è stato di 72.2 mesi (IQR 61.7-83.2) e le stime a 5 anni di incidenza cumulativa di recidiva locale sono state pari a 1.1% (95% CI 0.5-2.3) nel gruppo di controllo, 0.2% (0.02-1.2) nel gruppo a dose ridotta e 0.5% (0.2-1.4) nel gruppo PBI⁷². Il trial IMPORT LOW ha dimostrato come la PBI possa rappresentare approccio di elezione in caso di pazienti adeguatamente selezionate. In definitiva, alla luce dei sopracitati dati, dei limiti e dei bias degli studi prospettici randomizati, le evidenze scientifiche più robuste e mature in termini di metodica per la PBI sono significativamente in favore della brachiterapia e della radioterapia a fasci esterni.



In conclusione, la PBI può essere considerata una opzione di trattamento in pazienti a basso rischio di ricaduta locale adeguatamente selezionate, che seguono i criteri di inclusione degli studi di fase 3 IMPORT LOW⁷² e GEC-ESTRO⁷⁰, come peraltro specificato nelle Raccomandazioni GEC-ESTRO 2010⁵¹ e ASTRO 2016⁵² (pazienti con età ≥50 anni con carcinoma invasivo duttale, unicentrico, unifocale, pT1 pN0 e con RE positivi, senza presenza di estesa componente intraduttale e invasione linfo-vascolare, con margini indenni con distanza ≥2 mm., con qualsiasi grading ed in assenza di chemioterapia neoadiuvante e di mutazione BRCA 1-2).

La paziente deve essere adeguatamente informata sul rischio e sulle implicazioni di tale scelta.

Al di fuori dei sopracitati criteri di inclusione la PBI non rappresenta ad oggi uno standard terapeutico, in quanto gli studi non danno ancora indicazioni definitive a causa del numero delle pazienti arruolate, dei pochi eventi riscontrati e del follow up ancora limitato.

RADIOTERAPIA DELLA PARETE TORACICA DOPO MASTECTOMIA

Dopo mastectomia, la radioterapia della parete toracica e` indicata per tumori primitivi >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 ascellari⁷⁴ (Figura n.2). Un recente documento di consenso dell'ASTRO, ASCO e SSO ha evidenziato che anche per tumori pT1-2 con 1-3 linfonodi positivi la PMRT riduce le recidive e la mortalità da cancro della mammella. Tuttavia, per alcuni subset di pazienti il rischio è talmente basso che i rischi e le potenziali tossicità possono sconsigliare questo approccio, e pertanto è necessario giudizio clinico in questo setting. Pazienti con residuo linfonodale neoplastico dopo chemioterapia neoadiuvante dovrebbeso ricevere PMRT⁷⁵.

RADIOTERAPIA DELLE STAZIONI LINFONODALI

Il rapido sviluppo e la progressiva applicazione della biopsia del linfonodo sentinella, grazie alla verifica della sua accuratezza diagnostica, ha modificato l'approccio chirurgico allo studio e al trattamento dei linfonodi ascellari. Malgrado l'ausilio offerto dai fattori biologici della neoplasia, che rivestono un ruolo cardine nelle decisioni terapeutiche, viene comunque a mancare l'apporto offerto soprattutto al radioterapista, dal numero dei linfonodi coinvolti. Inoltre non è ancora certo quale ruolo debba avere la RT nel trattamento dell'ascella in presenza di fattori biologici sfavorevoli, in caso di astensione dalla dissezione ascellare.

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

Due recenti Consensus italiane (Consensus Senonetwork $\underline{2014}$ e Consensus AIRO sul trattamento delle stazioni linfonodali mammarie $\underline{2016}$) ed un aggiornamento delle Linee Guida americane⁷¹ hanno affrontato le suddette problematiche al fine di ricercare una omogeneità decisionale e terapeutica.

Pertanto dopo mastectomia e dissezione linfonodale, l'irradiazione dei linfonodi regionali (III-IV livello ascellare ± catena mammaria interna) è indicata nelle pazienti con tumori pT3-T4 (indipendentemente dallo stato linfonodale) e nei pT1-2 con 4 o più linfonodi ascellari positivi⁷⁵. Nei pT3 N0, in base ai fattori di rischio, il trattamento potrebbe essere somministrato sulla sola parete toracica o non essere effettuato. Tuttavia si sta estendendo l'indicazione anche alle pazienti con tumori pT1-2 con 1-3 linfonodi ascellari positivi soprattutto in caso di parametri biologici sfavorevoli⁷⁶. Una recente metaanalisi di dati individuali su 8.135 pazienti arruolate in 22 studi tra il 1964 e il 1986 dimostra che l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali conferisce un vantaggio in termini di controllo loco- regionale e mortalità causa specifica anche nelle pazienti (N=1314) con 1-3 linfonodi positivi, pure in presenza di terapia sistemica⁷⁷.



Dopo chirurgia conservativa, una analoga irradiazione dei linfonodi regionali (in aggiunta alla mammella) viene generalmente sempre indicata nei casi con 4 o più linfonodi ascellari positivi e può essere considerata in casi con 1-3 linfonodi ascellari positivi in rapporto ai fattori di rischio. Recentemente sono stati presentati i risultati dello studio MA.20 del NCIC-CTG, che ha randomizzato 1.832 pazienti con linfonodi ascellari sia negativi ma ad alto rischio sia positivi dopo chirurgia conservativa, a RT solo sulla mammella o su mammella e linfonodi regionali (apice ascella, sopraclaveari, mammari interni)⁷⁸.

Con un follow up di 10 anni la OS non differiva significativamente tra i due gruppi (82,8% nel gruppo trattato sulle stazioni linfonodali regionali e 81,8% nel gruppo di controllo; HR:0,91; 95% CI: 0,72-1,13; p = 0,38), mentre la DFS era superiore nel gruppo che aveva ricevuto RT sulle stazioni linfonodali (82,0% vs 77,0%; HR: 0,76; 95% CI:0,61-0,94; p = 0,01). Nelle pazienti trattate sulle stazioni linfonodali è stata riscontrata un'incidenza più elevata di polmonite acuta di grado \geq 2 (1,2% vs. 0,2%, p = 0,01) e di linfedema (8,4% vs. 4,5%, p = 0,001).

In base ai dati di letteratura disponibili, spesso non ottimali (studi non prospettici, che valutano pazienti avviate a protolli chemioterapici diversi da quelli recentemente applicati, disegnati per definire l'efficacia di schemi chemioterapici e non l'utilità della RT) si ritiene opportuna una irradiazione estesa alle stazioni linfonodali (III-IV livello ascellare) non trattate chirurgicamente in caso di presentazione localmente avanzata o in presenza di linfonodi patologici dopo chemioterapia adiuvante.

Nelle pazienti con risposta linfonodale patologica completa il tasso di ricadute regionali sembra sufficientemente basso per omettere la radioterapia delle stazioni linfonodali, ma in relazione alle incertezze, ai diversi pareri, alla assenza di studi randomizzati, si ritiene opportuna una discussione collegiale multidisciplinare con analisi dei fattori prognostici della paziente e sua adeguata informazione.

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

L'irradiazione di tutte le stazioni linfonodali ascellari è prevista nello studio EORTC multicentrico di fase III (AMAROS) che ha confrontato il controllo loco-regionale ottenuto dalla dissezione ascellare rispetto a quello ottenuto dalla radioterapia diretta ai 3 livelli ascellari e alla parte mediale della fossa sopraclaveare in 1425 pazienti T1-T2 con linfonodi clinicamente negativi, sottoposte a chirurgia conservativa o mastectomia, ma con successiva positività del linfonodo sentinella⁷⁹.

Con 6.1 anni di follow-up, la frequenza di recidiva ascellare a 5 anni è estremamente bassa in entrambi i bracci (0,43% vs 1,19%)⁸⁰. Non c'è stata differenza statisticamente significativa tra i due gruppi sia per sopravvivenza libera da malattia sia per sopravvivenza globale, ma la linfadenectomia è risultata essere associata ad un tasso significativamente maggiore di linfedema rispetto alla radioterapia. Purtroppo i dati sulla biologia tumorale (ad esempio stato recettoriale, invasione linfovascolare, estensione extranodale) non sono stati raccolti, non permettendo analisi esplorative per sottogruppi. Sebbene il numero estremamente limitato di eventi, secondo alcuni, riduca l'attendibilità dell'analisi statistica, tali risultati-suggeriscono che la radioterapia potrebbe essere considerata una alternativa alla dissezione ascellare con minori effetti collaterali. Tali dati dovranno essere confermati nel tempo.

-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) va attentamente valutato in rapporto ai benefici e alle possibili tossicità (soprattutto in caso di mammella sinistra) nonostante le attuali tecniche radioterapiche consentano la modulazione personalizzata dei volumi di irradiazione e la sincronizzazione con gli atti respiratori (IMRT e IGRT). L'indicazione è ad oggi dibattuta, nonostante il recente risultato dello studio EORTC che ha arruolato 4004 pazienti randomizzate a ricevere RT solo su mammella o parete toracica versus RT su mammella/ parete e linfonodi (ascellari e mammari interni)⁷⁹. A 10 anni, la sopravvivenza globale è stata 82,3 % nel gruppo RT linfonodale e 80,7 % nel gruppo di controllo (HR per la morte con irradiazione linfonodale, 0,87; intervallo di confidenza al 95%



[CI], 0,76-1,00; p=0.06). Il tasso di sopravvivenza libera da malattia è stato 72,1% nel gruppo RT linfonodale e 69,1 % nel gruppo di controllo (hazard ratio per la progressione della malattia o la morte, 0.89; 95 % CI, 0,80-1,00; p = 0.04), il tasso di sopravvivenza libera da malattia a distanza è stato 78,0 % contro il 75,0 % (hazard ratio, 0.86; 95 % CI, 0,76-0,98; p=0,02), e la mortalità cancro specifica è stata del 12,5 % contro il 14,4 % (hazard ratio, 0.82; 95 % CI, 0,70-0,97; p = 0.02). Gli effetti collaterali acuti dell'irradiazione linfonodale regionale sono stati modesti

-L'irradiazione incidentale del cuore durante radioterapia per tumore della mammella aumenta il rischio di cardiopatia ischemica. Tale aumento del rischio e' proporzionale alla dose ricevuta dal cuore, aumenta a partire da pochi anni dopo l'esposizione e prosegue per almeno 20 anni⁸⁰. Questi dati pubblicati di recente hanno mostrato che i tassi di eventi coronarici maggiori aumento linearmente con la dose media cardiaca. E' da sottolineare però che in questo studio, i pazienti considerati sono stati trattati dal 1958 al 2001 con vecchie tecniche di RT ed inoltre, la dose di radiazione erogata al cuore è stata approssimativamente stimata e non calcolata in base all'anatomia delle pazienti.

La preesistenza di fattori di rischio di cardiopatia, amplifica il rischio assoluto di cardiopatia ischemica. La tecnologia oggi disponibile (IGRT, Breath-control, etc) può consentire una netta riduzione di tale rischio tanto da rendere più sicura l'irradiazione. E' quindi necessario che la pianificazione del trattamento radiante per carcinoma della mammella includa la stima e l'eventuale minimizzazione della dose di radiazioni al tessuto cardiaco e alle arterie coronarie, in particolare all'arteria discendente anteriore sinistra (LAD) se necessario mediante l'utilizzo di tecniche radioterapiche speciali.

TIMING

E' 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. R1,82 Comunemente si ritiene che la radioterapia dovrebbe iniziare, dopo la guarigione della ferita chirurgica, e entro le 8-20 settimane. Un ritardo oltre tale termine potrebbe comportare un aumentato rischio di ricaduta locale R2-85.
- -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 cardiotossicità. È consigliabile che il trattamento radiante venga avviato entro un mese dal termine della chemioterapia.
- -La radioterapia non dovrebbe essere somministrata in concomitanza a trattamenti sistemici contenenti antracicline e/o taxani per l'aumentato rischio di effetti collaterali sui tessuti cutanei e sottocutanei, e sui parenchini polmonare e cardiaco⁸⁶⁻⁸⁸.
- -La radioterapia può essere somministata in concomitanza con CMF.
- -La radioterapia può essere somministrata in concomitanza con il Trastuzumab: ciò non sembra incrementare la tossicità acuta. Non vi sono dati conclusivi per quanto riguarda la tossicità tardiva⁸⁹.

RADIOTERAPIA NELLE NEOPLASIE LOCALMENTE AVANZATE

Le neoplasie localmente avanzate rappresentano un gruppo eterogeneo di tumori che comprendono sia T3-4 con o senza linfonodi interessati, sia N2-N3 (con ogni T), tutte ad alto rischio di ripresa di malattia sia a livello loco-regionale sia a distanza⁹⁰. La malattia che si presenta potenzialmente operabile con mastectomia può essere candidabile ad un trattamento sistemico primario a scopo citoriduttivo al fine di ricercare la possibilità di una chirurgia conservativa, mentre le forme non operabili devono comunque essere avviate alla terapia sistemica per consentire la chirurgia.

Dopo il completamento della terapia primaria e in rapporto al suo esito e al tipo di presentazione iniziale e di chirurgia eseguita, si pone l'indicazione alla radioterapia. Esiste indicazione al trattamento radiante anche nel caso di impossibilità a procedere all'intervento chirurgico. La RT infatti continua a rappresentare un importante complemento al trattamento sistemico e alla chirurgia⁹⁰. Tuttavia è difficile dare indicazioni



basate sull'evidenza poichè queste sono spesso derivate da risultati di studi retrospettivi, mentre gli studi prospettici di terapie primarie non sono stati disegnati per valutare il ruolo della radioterapia⁹¹⁻⁹³.

- La RT impatta positivamente sul controllo loco-regionale e a distanza: migliora infatti sia la sopravvivenza globale sia quella libera da malattia^{94,95}.
- In caso di intervento conservativo, il trattamento radiante successivo è sempre indicato sia sul parenchima residuo sia sulle stazioni linfonodali regionali.
- In caso di mastectomia, l'indicazione alla radioterapia è conforme alle linee guida relative a tale situazione.
- Nello stadio III, pur in presenza di risposta patologica completa alla terapia sistemica (condizione di probabile miglior prognosi), la RT sulla parete toracica e le aree linfonodali regionali consente un ulteriore beneficio clinico in termini di controllo locoregionale, rispetto alle pazienti non radiotrattate^{96,100}.

Anche nei dati di uno studio cumulativo su 3088 donne arruolate nei trials NSABP B18 e B27, in cui solo 42 pazienti erano cT3 e di queste 25 erano cT3 N1 (stadio III), si osserva che l'età, lo stadio clinico prima della chemioterapia e la risposta patologica ottenuta su T ed N possano essere utilizzati per predire il rischio di ricaduta loco-regionale e per ottimizzare conseguentemente l'uso della radioterapia adiuvante⁹⁷.

Alcune analisi più recenti hanno invece evidenziato percentuali di ricaduta locoregionale ridotte ma non statisticamente significative nelle pazienti con risposta clinica completa (4% vs 8%)⁹⁸⁻¹⁰⁰.

Attualmente, pertanto, non vi è parere unanime sulla necessità di una radioterapia delle stazioni linfonodali nelle pazienti con confermata risposta patologica completa dopo ALND. Non si può pertanto prescindere da una valutazione individualizzata del singolo caso in ambito multidisciplinare per la formulazione della strategia terapeutica da condividere con la paziente adeguatamente informata⁹⁹.

- Nel carcinoma infiammatorio, la RT deve sempre essere prevista, a livello della parete toracica e dei linfonodi loco-regionali (secondo molti Autori anche dei mammari interni). Secondo una recente Consensus è consigliabile raggiungere dosi totali superiori allo standard (fino a 66 Gy) in sottogruppi di pazienti a rischio particolarmente alto (età <45 anni, margini close o positivi, 4 o più linfonodi positivi residui dopo la chemioterapia neoadiuvante, o per le non-responder¹⁰¹).
- Per quanto attiene al timing della radioterapia e alla scelta delle stazioni linfonodali non altrimenti specificate, si rimanda ai paragrafi relativi.

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

5.2. Trattamenti sistemici adiuvanti

5.2.1. Strategia terapeutica sistemica adiuvante

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

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

- Fattori prognostici, che definiscono l'entità del rischio di ripresa di malattia (Tabella 5.1);
- Fattori predittivi di risposta a specifici trattamenti (ER, HER2) (Tabella 5.1);
- Benefici attesi dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi;
- Comorbidità della paziente;
- Preferenza della paziente.





Tabella 5.1. Carcinoma mammario infiltrante in fase iniziale: fattori prognostici e predittivi

FATTORI PROGNOSTICI

- DIAMETRO DEL TUMORE
- STATO E NUMERO DI LINFONODI METASTATICI
- ISTOLOGIA (NST; lobulare; mucinoso, tubulare, papillare; midollare, adenoido-cistico, apocrino)
- GRADO ISTOLOGICO
- ATTIVITA' PROLIFERATIVA (Ki67/MIB-1)
- STATO DEI RECETTORI ORMONALI E LIVELLO DI ESPRESSIONE DEI RECETTORI ORMONALI
- STATO DI HER2
- Invasione vascolare
- ETA' DELLA PAZIENTE
- Profili di espressione genica

FATTORI PREDITTIVI

- STATO DEI RECETTORI ORMONALI E LIVELLO DI ESPRESSIONE DEI RECETTORI ORMONALI
- STATO DI HER2

(NST= Carcinoma invasivo non di istotipo speciale)

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

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

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

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

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

Di seguito alcune considerazioni che si applicano nella decisione in merito alla terapia sistemica adiuvante nei casi Luminali HER2 negativi.

Si può decidere di non somministrare alcun trattamento adiuvante nei tumori microinvasivi e nei pT1a se pN0, in base ai fattori biologici favorevoli associati (G1, bassi livelli di Ki-67 ed alti livelli di ER), età (avanzata) della paziente e presenza di comorbidità. Un altro fattore da considerare è l'istologia; i tumori ad istologia tubulare/cribriforme, mucinosa o papillare (a prognosi migliore rispetto ai



duttali^{5,6}), soprattutto se pN0 possono essere trattati con la sola terapia ormonale e possono anche non ricevere alcun trattamento adiuvante se pN0 e pT≤1cm. L'aggiunta della chemioterapia all'ormonoterapia adiuvante deve essere valutata prendendo in considerazione fattori di rischio di ricaduta (pT, pN), fattori biologici associati (G3, elevati livelli di Ki-67, bassi livelli di ER e/o PgR), istologia (duttale vs lobulare: vedere paragrafo 4.2.2.a), età e comorbidità della paziente. Se disponibile, la categoria di rischio in base ai profili di espressione genica, può essere utilizzata come fattore prognostico da integrare nella decisione terapeutica. I tumori pN2-pN3 dovrebbero in genere ricevere chemioterapia. Va considerata la chemioterapia in aggiunta all'ormonoterapia anche nell'istologia lobulare, quando associata ad elevato rischio di ripresa sulla base del T (pT3/pT4) e dell'N (pN2/pN3).

- Luminali B (HER2 positivi): (Figura n.5) il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia più trastuzumab in aggiunta alla ormonoterapia adiuvante; tale trattamento è in genere indicato nei tumori con dimensioni del T superiore ad un centimetro oppure con linfonodi ascellari positivi; nei tumori piccoli (pT1a e pT1b) e pN0/pN1mi non esistono ad oggi dati prospettici derivanti da studi randomizzati relativi al beneficio del trastuzumab adiuvante. Si può prendere in considerazione l'aggiunta della chemioterapia e del trastuzumab all'ormonoterapia, tenendo presenti nella scelta anche il G, il Ki-67, l'età e le comorbidità della paziente (vedere paragrafo 4.2.2.d).
- HER2-positivi (non luminali): (Figura n. 6) il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia più trastuzumab; tale trattamento è in genere indicato nei tumori con dimensioni del T superiore ad un centimetro oppure con linfonodi ascellari positiviNei tumori piccoli (pT1a e pT1b), pN0/pN1mi non esistono dati prospettici relativi al beneficio del trastuzumab adiuvante. Si può prendere in considerazione la chemioterapia e il trastuzumab tenendo presenti nella scelta anche il G, il Ki-67, l'età e le comorbidità della paziente (vedere paragrafo 4.2.2.d).
- Triplo- negativi: (Figura n.7) Il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia. Nei tumori pT1a con pN0/pN1mi la chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione se G3 o Ki-67 elevato. Alcuni tipi istologici di tumore «triplo negativo» quali il carcinoma midollare e l'adenoidocistico hanno una prognosi favorevole e se a linfonodi ascellari negativi, possono non richiedere trattamenti sistemici adiuvanti in assenza di ulteriori fattori di rischio. Tuttavia in considerazione della difficoltà diagnostica dei carcinomi midollari e della possibilità di varianti aggressive del carcinoma adenoideo-cistico è opportuna una attenta valutazione dei singoli casi⁵⁻⁷. Per i tumori di diametro superiore ad un centimetro o per i tumori N+, è indicata chemioterapia adiuvante.

NOTE

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

5.2.2. Ormonoterapia adiuvante

L'ormonoterapia è indicata per le pazienti con tumori ormonoresponsivi, intendendo per questi la presenza di almeno ER-positivo ($\geq 1\%$) oppure PgR-positivo ($\geq 1\%$); nessuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi (ER e PgR negativo: <1%).

Nel caso di tumori microinvasivi, l'eventuale prescrizione di ormonoterapia deve basarsi sulla determinazione dei recettori ormonali sulla componente invasiva.

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



Lo stato di menopausa dovrebbe essere definito da uno dei seguenti criteri¹²:

- Annessiectomia bilaterale;
- *Età* > 60 anni;
- Età < 60 anni e amenorrea da almeno 12 mesi in assenza di chemioterapia, tamoxifene, toremifene e valori di FSH e estradiolo nei range di menopausa;
- In caso di assunzione di tamoxifene o toremifene e età < 60 anni, amenorrea da almeno 12 mesi, e valori di FSH e estradiolo nei range di menopausa;
- Non è possibile stabilire lo stato menopausale delle pazienti in trattamento con LHRHa.

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

Ormonoterapia adiuvante in donna in premenopausa

TAMOXIFENE

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

TAMOXIFENE + SOPPRESSIONE OVARICA

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

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

INIBITORE DELL'AROMATASI + SOPPRESSIONE OVARICA

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

TERAPIA EXTENDED CON TAMOXIFENE PER 10 ANNI

Dopo 5 anni di tamoxifene, la prosecuzione di tamoxifene per ulteriori 5 anni può essere presa in considerazione nelle donne con carcinoma mammario infiltrante operato con ER-positivi e/o PgR-positivi ancora in premenopausa o perimenopausa, in base ai risultati degli studi ATLAS¹³ e aTToM¹⁴ valutando comunque il rapporto benefici/danni ed il rischio di ripresa nella singola paziente (Raccomandazione clinica: POSITIVA DEBOLE).

TERAPIA EXTENDED CON INIBITORI DELL'AROMATASI PER 5 ANNI DOPO 5 ANNI DI TAMOXIFENE

Nelle donne in premenopausa alla diagnosi di carcinoma mammario infiltrante, trattate con tamoxifene per 5 anni, le quali durante il trattamento adiuvante con chemioterapia o con tamoxifene sono andate in menopausa, il trattamento con letrozolo <u>dopo</u> 5 anni di tamoxifene potrebbe essere valutato considerando il rapporto beneficio/danno ed il rischio di ripresa della singola paziente¹⁵⁻¹⁸.

TERAPIA EXTENDED DOPO SOPPRESSIONE OVARICA IN AGGIUNTA A TAMOXIFENE O AI



Non esistono dati a supporto della prosecuzione delle terapia ormonale oltre il quinto anno in pazienti in premenopausa trattate con 5 anni di soppressione ovarica + tamoxifene o exemestane. In queste pazienti la prosecuzione della terapia ormonale con tamoxifene o AI potrebbe essere considerata sulla base del rapporto rischio/beneficio e previa verifica dello stato menopausale. Nelle pazienti candidate a proseguire terapia ormonale con AI si rende necessaria una valutazione completa dello stato menopausale con dosaggi ripetuti di FSH ed estradiolo per accertarsi nel modo più accurato possibile dello stato di postmenopausa.

Ormonoterapia adiuvante in donna in postmenopausa

Nelle donne in postmenopausa con carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivi e/o PgR-positivi candidate ad ormonoterapia adiuvante, dovrebbe essere presa in considerazione una terapia che comprenda antiaromatasici (Raccomandazione clinica: POSITIVA FORTE)³.

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

Nelle donne in postmenopausa con carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivi e/o PgR-positivi che hanno completato 5 anni di tamoxifene adiuvante, l'utilizzo di antiaromatasici per 5 anni dovrebbe essere preso in considerazione, previa valutazione del rapporto rischio beneficio ¹⁵⁻¹⁸ (Raccomandazione clinica: POSITIVA FORTE).

Nelle donne in postmenopausa con carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivi e/o PgR-positivi, l'estensione della terapia con inibitori dell'aromatasi dopo il quinto anno potrebbe essere presa in considerazione, previa valutazione del rapporto rischio/beneficio¹⁹.

5.2.2.1 Farmaci utilizzati nell'ormonoterapia adiuvante del carcinoma mammario

1-TAMOXIFENE

Nelle pazienti in premenopausa o perimenopausa con diagnosi di carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivo e/o PgR positivo indipendentemente dalle altre caratteristiche della neoplasia, Tamoxifene 20 mg/die per 5 anni dovrebbe essere considerato in prima intenzione ². Nelle pazienti in premenopausa ad alto rischio di recidiva dovrebbe essere presa in considerazione l'aggiunta della soppressione ovarica al Tamoxifene (vedere paragrafo su soppressione ovarica)²⁰⁻²¹.

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

In postmenopausa tamoxifene può essere somministrato upfront per 5 anni, o per 2-3 anni seguito dagli inibitori dell'aromatasi di terza generazione (AI) per 3-2 anni²²⁻²⁹ In postmenopausa tamoxifene è alternativo agli AI:

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

TERAPIA EXTENDED CON TAMOXIFENE

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



La prosecuzione di tamoxifene oltre il quinto anno per un durata complessiva di 10 anni riduce significativamente il rischio di recidiva, di mortalità per cacrinoma mammario, e di mortalità globale ¹³⁻¹⁴. La riduzione del rischio di recidiva e di morte è tempo-dipendente e diventa clinicamente rilevante dopo i 10 anni dalla diagnosi: la rate ratio [RR] per recidiva a 10 anni è di 0,75 nello studio ATLAS e di 0,86 nello studio aTTom , mentre la RR a 10 anni per mortalità per carcinoma mammario è rispettivamente di 0,71 e 0,77. La prosecuzione del tamoxifene determina un aumento del rischio cumulativo di carcinoma dell'endometrio, con un aumento assoluto della mortalità per carcinoma endometriale che va dallo 0,2% allo 0,5%.

- FARMACOGENOMICA: TAMOXIFENE E CYP2D6 - CYP2C19

- Gli antidepressivi SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors), utilizzati anche per il trattamento delle vampate di calore nelle pazienti che assumono tamoxifene o per sindrome depressiva, possono interferire con il metabolismo del farmaco attraverso l'inibizione del CYP2D6. In uno studio è stata dimostrata un'interazione clinicamente significativa tra tamoxifene ed inibitori di CYP2D6 (paroxetina e fluoxetina) con un aumento del rischio di recidiva di carcinoma mammario nelle pazienti che facevano un uso concomitante dei due farmaci (HR=1,92; p<0,001)³⁰.

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

2-INIBITORI DELL'AROMATASI

Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario operato ER-positivo e/o PgR-positivo candidate ad ormonoterapia adiuvante dovrebbe essere considerata in prima intenzione una terapia che comprenda antiaromatasici ³(forza della raccomandazione clinica: POSITIVA FORTE).

QUESITO CLINICO n. 7 (Figura n. 8)

Numerosi studi randomizzati hanno confrontato l'efficacia degli AI vs tamoxifene con diverse schedule di somministrazione. Sui dati individuali delle 31920 pazienti postmenopausali arruolate in tali studi è stata effettuata una metanalisi EBCTCG: gli AI in postmenopausa riducono il rischio di eventi di DFS e la mortalità correlata a carcinoma mammario, sia quando vengono somministrati per 5 anni (stratgia upfront), sia quando vengono somministrati per 3-2 anni dopo 2-3 anni di tamoxifene (strategia switch). 5 anni di AI riducono la breast cancer mortality a 10 anni di circa il 15% rispetto a 5 anni di Tamoxifene (12,1% vs 14,2%; RR 0,85; 0,75-0,96; 2p=0,009)³, mentre il passaggio a 3-2 anni di AI dopo 2-3 anni di Tamoxifene riduce la breast cancer mortality a 10 anni dell'1,4% rispetto ai 5 anni di Tamoxifene (8,7% vs 10,1%; 2p=0.015) (Livello di Evidenza SIGN 1+).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario operato ER-positivo e/o PgR-positivo candidate ad ormonoterapia adiuvante una terapia che comprenda antiaromatasici dovrebbe essere considerata in prima intenzione ¹²⁵	Positiva forte

- La modalità di trattamento prevede la monoterapia per 5 anni oppure la sequenza tamoxifene somministrato per 2-3 anni seguito da antiaromatasico per 3-2 anni. L'estensione della terapia con inibitori dell'aromatasi dopo il quinto anno è stata valutata nell'ambito dello studio MA.17R (vedere paragrafo su STRATEGIA EXTENDED).
- Alla luce dei dati degli studi MA27³¹ e FATA³², gli AI non steroidei (anastrozolo, letrozolo) e steroidei (exemestane) devono essere considerati sovrapponibili in termini di efficacia.



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

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

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

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

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

RISULTATI DEGLI STUDI CON INIBITORI DELL'AROMATASI: STRATEGIA UPFRONT

Due studi randomizzati di fase III hanno confrontato tamoxifene per 5 anni vs AI per 5 anni (anastrozolo nello studio ATAC, letrozolo nello studio BIG 1-98)³³⁻³⁵. I risultati di questi studi sono stati raccolti in una metanalisi: l'utilizzo degli AI ufront per 5 anni rispetto a 5 anni di Tamoxifene determina un vantaggio assoluto in DFS del 2,9% a 5 anni e del 3,9% a 8 anni (p<0,00001), senza vantaggio né in OS né in mortalità per carcinoma mammario. Il vantaggio in DFS è più evidente in termini di riduzione del rischio di sviluppare un tumore controlaterale (HR=0,59; p=0,0009) e una recidiva locale (HR=0,70; p=0,003), meno evidente in termini di riduzione del rischio di recidiva a distanza (HR=0,82; p=0,002)³⁶.

RISULTATI DEGLI STUDI CON INIBITORI DELL'AROMATASI: STRATEGIA SEQUENZIALE

Efficacia della strategia switch rispetto a tamoxifene upfront

Cinque studi randomizzati hanno confrontato tamoxifene per 5 anni con una strategia sequenziale di tamoxifene per 2-3 anni seguito da AI per 3-2 anni (IES, ABCSG-8, ARNO 95, N-SAS BC03, ITA)²²⁻²⁷. Sui risutati di questi studi è stata condotta una metanalisi: la strategia sequenziale rispetto a tamoxfiene upfront determina un vantaggio in DFS a 5 e a 8 anni rispettivamente del 3,1% e del 3,6%, (p<0,00001), in OS dell' 1.1% e del 2.2% (p=0.004) e in mortalità per carcinoma mammario del 0,7% e 1,7% (p=0,02).

Efficacia della strategia switch rispetto ad AI upfront

Il confronto diretto tra terapia con inibitore dell'aromatasi upfront e terapia switch è stato valutato in tre studi randomizzati: lo studio BIG 1-98^{34,35}, lo studio TEAM³⁷, e lo studio FATA³². In nessuno di questi studi sono emerse differenze statisticamente significative in DFS ed OS. Inoltre, non sono emerse differenze significative in termini di eventi avversi. Nello studio FATA l'incidenza di fratture patologiche è risultata sovrapponibile tra il gruppo di pazienti che ha ricevuto la terapia switch (4%) e il gruppo che ha ricevuto gli AI upfront (5%)³².

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

RISULTATI DEGLI STUDI CON INIBITORI DELL'AROMATASI: STRATEGIA EXTENDED

La decisione di estendere la terapia ormonale oltre il quinto anno deve essere presa dopo valutazione del rischio residuo di ripresa di malattia. Nelle donne in postmenopausa con carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivi e/o PgR-positivi che hanno completato 5 anni di tamoxifene adiuvante, l'utilizzo di



antiaromatasici per 5 anni dovrebbe essere preso in considerazione in relazione alla riduzione del rischio di ripresa evidenziato a favore del letrozolo nello studio MA-17^{15,17} e alla riduzione del rischio di morte nelle donne con tumori linfonodi positivi(Raccomandazione clinica: POSITIVA FORTE).

Una analisi per sottogruppi non pianificata ha evidenziato un vantaggio in DFS, DDFS e OS significativamente superiore per le pazienti che erano in premenopausa al momento della diagnosi e che sono andate in menopausa in corso di trattamento adiuvante rispetto alle pazienti che erano già in menopausa alla diagnosi¹⁶.

AI per 10 anni

Nelle donne in postmenopausa con carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivi e/o PgR-positivi, l'estensione della terapia con inibitori dell'aromatasi dopo il quinto anno dovrebbe essere presa in considerazione sulla base dei dati dello studio MA.17R che ha mostrato un vantaggio in DFS derivante dall'estensione per ulteriori 5 anni della terapia ormonale adiuvante con Letrozolo dopo 5 anni di inibitori dell'aromatasi upfront o preceduti da Tamoxifene¹⁹. Non è invece emerso alcun vantaggio in OS. Da notare come circa il 70% delle pazienti arruolate in entrambi i bracci dello studio avesse ricevuto Tamoxifene per una durata superiore a 4.5 anni, e quindi fosse già stata sottoposta ad una ormonotarapia adiuvante extended di Tamoxifene per 5 anni + AI per ulteriori 5 anni.

3-SOPPRESSIONE OVARICA

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

Lo studio SOFT e lo studio TEXT^{20,21,38} sono i due principali studi randomizzati ad aver valutato il ruolo della soppressione ovarica (OFS) nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario ormonoresponsivo. Lo studio SOFT ha valutato il ruolo dell'OFS in aggiunta a tamoxifene o exemestane vs la sola terapia con tamoxifene (randomizzazione:1) tamoxifene, 2) soppressione ovarica +tamoxifene, 3) soppressione ovarica + exemestane). Lo studio TEXT ha invece confrontato OFS + tamoxifene vs OFS + exemestane.

Nello studio SOFT ad un follow mediano di 5.6 anni l'aggiunta dell'OFS al tamoxifene non ha determinato un vantaggio significativo in DFS nella popolazione globale dello studio, mentre un trend a favore della soppressione ovarica è emerso nel gruppo di pazienti a maggior rischio di recidiva: 1) le pazienti che avevano ricevuto chemioterapia adiuvante (HR=,78; 95% CI, 0,60-1,02), 2) e le pazienti con età inferiore ai 35 anni, il 94% delle quali aveva ricevuto chemioterapia adiuvante (DFS a 5 anni 78,9%, 95% CI 69,8-85,5 vs 67,7%, 95% CI 57,3-76)²⁰.

Recentemente è stato pubblicato l'update dello studio ad un follow-up mediano di 7.4 anni²¹: l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene ha determinato un vantaggio in DFS statisticamente significativo in tutta la popolazione di studio, con una riduzione del rischio di recidiva del 24% (HR=0,76; 95% CI 0,62-0,93; p=0,009), e un beneficio assoluto del 4,1% (83,2% vs 78,9%). Anche la sopravvivenza globale è risultata sigificativamente migliore nelle donne sottoposte a soppressione ovarica rispetto alle donne trattare con solo tamoxifene (HR =0.67; 95% CI, 0.48 to 0.92; P=0.01). Permane l'assenza di differenza significativa in DFS e OS nel gruppo di pazienti non trattate precedenmente con chemioterapia. Pertanto, la votazione del QUESITO GRADE N.1 (QUESITO CLINICO n 8). è stata ripetuta alla luce dei dati aggiornati, ma la raccomandazione è rimasta invariata.



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

Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo, a basso rischio, è raccomandabile l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo, <u>a basso rischio</u> , l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene non dovrebbe essere presa in considerazione	Negativa Debole

Leggere capitolo 14- Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

QUESITO CLINICO n. 9 (RIFERIRSI AL quesito GRADE n. 2) (Figura n. 8)

Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo, ad alto rischio, è raccomandabile l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo, <u>ad alto rischio</u> , l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene dovrebbe essere presa in considerazione in prima intenzione	Positiva forte

Leggere capitolo 14- Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

La combinazione LHRHa + AI è stata valutata rispetto a LHRHa + tamoxifene in due studi randomizzati. Nello studio austriaco (ABCSG-12), 1803 donne in premenopausa con tumori ormonoresponsivi in stadio I-II sono state randomizzate a ricevere goserelin e tamoxifene o goserelin ed anastrozolo per 3 anni. Ad un follow-up mediano di 62 mesi non sono state evidenziate differenze tra i due bracci di ormonoterapia per la DFS mentre la OS è stata significativamente inferiore per le pazienti trattate con anastrozolo forse per differenze nei trattamenti effettuati alla ripresa di malattia^{39,40}.

E'stata pubblicata l'analisi congiunta di due studi randomizzati di fase III, denominati rispettivamente SOFT e TEXT, che hanno coinvolto più di 5700 donne con carcinoma mammario ER e/o PgR positivo per rispondere al quesito circa il ruolo degli agenti antiaromatasi in premenopausa. Nel 2011 lo Steering Committee ha deciso di effettuare una analisi congiunta dei due trial al fine di favorire una più precoce maturazione dei risultati³⁸. Tale analisi ha incluso 4690 pazienti. I trial TEXT e SOFT prevedevano l'assegnazione ad uno dei seguenti trattamenti: 1. Tamoxifen con soppressione della funzione ovarica (T+OFS), 2. Exemestane con soppressione della funzione ovarica è stata ottenuta mediante l'impiego di uno dei seguenti approcci: LHRH analogo (triptorelina), ooforectomia, irradiazione delle ovaie.

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



Di recente è stato pubblicato l'aggiornamento ad un follow up mediano di 9 anni²¹: permane un vantaggio in DFS statisticamente significativo a favore delle donne trattate con exemestane + soppressione ovarica (HR=0,77, 95% CI 0,67-0,90; p<0,001). La DFS a 8 anni è risultata essere dell'86,8% nel braccio exemestane + soppressione ovarica vs 82,8% del braccio tamoxifene + soppressione ovarica. Analogalmente, anche il BCFI e la DDFS sono risultati significativamente migliori nel braccio exemestane + OS, mentre la sopravvivenza globale continua ad essere paragonabile nei due bracci di trattamento. In termini di effetti collaterali, nel gruppo E+OFS è stata osservata una maggiore incidenza di artromialgie, osteoporosi, fratture ossee e sintomi menopausali (secchezza vaginale, perdita della libido, dispareunia). Di contro, fra le donne trattate con T+OFS vi è stato un maggiore riscontro di eventi tromboembolici, vampate di calore, sudorazione e incontinenza urinaria.

Le pazienti arruolate all'interno dello studio completavano un questionario di qualità di vita (QoL) comprendente vari indicatori globali e relativi ai sintomi a diversi intervalli (al basale, ogni 6 mesi per 24 mesi, e annualmente negli anni da 3 a 6)⁴¹. Le differenze in termini di variazione della QoL dal basale tra i due trattamenti sono state valutate a 6, 24 e 60 mesi. Al momento dell'analisi, il *follow-up* mediano era di 5.7 anni. Il trattamento con tamoxifen + soppressione ovarica ha generato più *hot flushes* e sudorazione durante il periodo di 5 anni rispetto al trattamento con exemestane + soppressione ovarica, sebbene sia stato osservato un miglioramento progressivo di tali sintomi. Le pazienti che hanno ricevuto exemestane + soppressione ovarica hanno riportato maggiore secchezza vaginale, perdita dell'interesse sessuale e difficoltà nel raggiungere l'eccitazione. Tali differenze si sono mantenute nel tempo. Una maggiore incidenza di dolore osseo o articolare è stata osservata, specie a breve termine, tra le pazienti che hanno ricevuto exemestane + OFS. Alterazioni degli indicatori globali di QoL dal basale sono risultate modeste e simili tra i due regimi terapeutici nei 5 anni.

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

QUESITO CLINICO n. 10 (RIFERIRSI AL quesito GRADE n. 3) (Figura n. 8)

Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo, ad alto rischio candidate a ricevere soppressione ovarica, il trattamento con inibitore dell'aromatasi è raccomandabile rispetto a quello con tamoxifene?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo, ad alto rischio candidate a ricevere soppressione ovarica, il trattamento con inibitore dell'aromatasi può essere preso in considerazione.	Positiva Debole

Leggere capitolo 14- Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

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

Gli analoghi di LHRH sono stati utilizzati nelle donne in premenopausa durante la chemioterapia per proteggere la funzione ovarica in diversi studi di fase III con risultati in parte contrastanti⁴²⁻⁴⁸. Il meccanismo con cui gli analoghi proteggono la funzione gonadica non è noto.



Recentemente è stata condotta una metanalisi sui dati individuali delle pazienti arruolate nei prinicpali studi di fase III randomizzati che hanno valutato l'effetto protettivo di LH-RHa in corso di CT su funzione ovarica e fertilità⁴⁹. La metanalisi ha incluso i dati individuali delle pazienti arruolate negli studi PROMISE, POEMS, OPTION, GBG-37 ZORO, e nello studio Moffitt-led. Gli end-point primari erano l'insufficienza ovarica prematura (come da definizione specifica di ciascun trial) e l'incidenza di gravidanze post-trattamento. L'incidenza di insufficienza ovarica prematura è risultata significativamente diminuita nelle pazienti che hanno ricevuto LHRHa (14,1% vs 30,9%; OR=0,38, 95% CI 0,26-0,57; p<0,001), e l'incidenza di gravidanze è risultata significativamente aumentata (10,3% vs 5,5%; incidence rate ratio=1.83; 95% CI, 1.06 to 3.15; P = 0.03).

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

5.2.3. Chemioterapia adiuvante

CONSIDERAZIONI GENERALI: TIMING E DURATA

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

1- <u>l'intervallo ottimale tra l'intervento chirurgico e l'avvio della chemioterapia adiuvante</u> non è attualmente definito con certezza⁵⁰⁻⁵¹. Una recente analisi condotta su 24843 pazienti mostra che l'intervallo tra chirurgia ed avvio della chemioterapia influenza l'outcome clinico, con un significativo effetto detrimentale per un intervallo superiore a 90 giorni, specialmente per pazienti con tumore triplo negativo⁵². Resta valida la raccomandazione ad avviare il trattamento chemioterapico adiuvante non appena la paziente abbia completato il decorso operatorio e comunque non oltre i 90 giorni dall'intervento.

2- <u>la durata ottimale della chemioterapia adiuvante è da 4 a 8 cicli</u>.

SCHEMI DI CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato candidate a trattamento chemioterapico adiuvante, dovrebbe essere presa in considerazione una polichemioterapia, in quanto i dati derivanti dalle metanalisi e dagli studi clinici evidenziano che la polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia in termini di DFS e $OS^{1.53}$.

Nella Tabella 5.2 sono riportati i principali regimi chemioterapici adiuvanti.

Tabella 5.2. TERAPIA SISTEMICA ADIUVANTE. PRINCIPALI REGIMI CHEMIOTERAPICI E SCHEMI CON TRASTUZUMAB

Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
Schemi CMF Like				
	Ciclofosfamide	100 mg/die per os giorni 1→14 -ogni 28 giorni	6	
CMF classico	Metotrexate	40 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
	5-Fluorouracile	600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
CME and aware	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni	6	
CMF endovena	Metotrexate	40 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		



Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
	5-Fluorouracile	600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
Schemi con antracicline e senza taxani				
<u>AC</u>	Adriamicina oppure Epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60 mg/mq giorno 1- ogni 21 giorni	4	
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
A/E → CMF	Adriamicina oppure Epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	75 mg/mq giorno 1- ogni 21 giorni	4	
	Epirubicina	90 mg/mq giorno 1- ogni 21 giorni		
	CMF	Come CMF classico o endovena	4	
	Ciclofosfamide	100 mg/die per os, giorni 1→14- ogni 28 giorni	6	
CAF	Adriamicina	30 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
	5-fluorouracile	500 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
	Ciclofosfamide	75 mg/die per os giorni 1 → 14- ogni 28 giorni	6	
CEF Canadese	Epirubicina	60 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
	5-fluorouracile	600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
	5-fluorouracile	500-600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	-	
FAC	Adriamicina	50-60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	6	
	Ciclofosfamide	500-600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
FEC	5-fluorouracile	500-600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	_	
	Epirubicina	75-100 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	6	
	Ciclofosfamide	500-600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
Schemi con Taxani con o senza antracicline				



Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
AC/EC → paclitaxel settimanale	Adriamicina oppure Epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	
	Epiribicina	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	5-fluorouracile	600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	
settimanale	Epirubicina	90 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Paclitaxel	100 mg/mq/settimana ev	8	
AC → docetaxel	Adriamicina	60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Docetaxel	100 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	
FEC 100 → docetaxel	5-fluorouracile	500 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	3	
	Epirubicina	100 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Ciclofosfamide	500 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Docetaxel	100 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	3	
TAC	Docetaxel	75 mg/mq ev,giorno 1- ogni 21 giorni	6	Con il supporto
	Adriamicina	50 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		del G-CSF come profilassi primaria
	Ciclofosfamide	500 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		(per rischio di neutropenia febbrile >20 %
тс	Docetaxel	75 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
AC/EC → paclitaxel dose dense	Adriamicina oppure Epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60 mg/mq ev, giorno 1-ogni 15 giorni	4	G-CSF dal giorno + 3 al giorno +10 oppure G-CSF peghilato a 24 ore dalla



Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
	Epiribicina	90 mg/mq ev, giorno 1- ogni 15 giorni		chemioterapia
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorni 1- ogni 15 giorni		
	Paclitaxel	175 mg/mq ev, giorno 1- ogni 15 giorni	4	

Schemi di polichemioterapia

Nota introduttiva: Uno strumento di sintesi di tutta l'evidenza scientifica disponibile in merito alla chemioterapia adiuvante nel carcinoma mammario è rappresentato dalle metanalisi periodiche dei dati raccolti dagli studi randomizzati, metanalisi condotte dall'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Laddove non altrimenti specificato, si farà riferimento in questa sezione alle metanalisi EBCTCG^{1,53}.

È possibile classificare i regimi polichemioterapici disponibili per il carcinoma mammario in regimi di prima, seconda e terza generazione.

1- Regimi di 1a generazione: sono basati sulla combinazione di ciclofosfamide, methotrexate, fluorouracile (CMF) che, se somministrati x 6-12 cicli, riducono mediamente il rischio di recidiva a 10 anni del 30% (RR=0,70; 95%:0,63-0,77) e di mortalità globale del 16% (RR=0,84;95%:0,76-0,93). Sono oggi poco utilizzati.Ad esempio, lo schema CMF può essere utilizzato in pazienti con controindicazioni ad uso di antracicline (considerare in tali pazienti come alternativa lo schema con Docetaxel e Ciclofosfamide x4) oppure in pazienti che rifiutano in modo assoluto un'alopecia completa.

Le pazienti anziane hanno una scarsa tollerabilità a CMF, come riportato nel capitolo 10.4. In fase adiuvante si consiglia la somministrazione effettuata nei giorni 1 e 8, ogni 28 giorni rispetto alla somministrazione ogni 21 giorni, in quanto non esiste alcun studio che abbia confontato 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)⁵⁴.

- **2- Regimi di 2a generazione**: sono regimi contenenti antracicline. Questi regimi sono mediamente più efficaci dei regimi CMF-like. Tuttavia è chiaro che non tutti i regimi contenenti antracicline sono ugualmente efficaci. Ed è possibile distinguere tra :
 - -regimi a bassa efficacia (AC/EC x 4 cicli). Questi regimi sono sostanzialmente equivalenti al CMF in termini di efficacia terapeutica ma hanno diverso profilo di tossicità inducendo minor tossictà gonadica ma maggior alopecia e cardiotossicità;
 - -regimi ad alta efficacia: FEC/CEF; FAC/CAF somministrati di solito per 6 cicli.
 - Questi regimi sono più efficaci del CMF, producendo una ulteriore riduzione del rischio di recidiva (RR=0.89) dell'11% e di mortalità (RR=0.84) del 16%.
 - Tuttavia tali schemi sono gravati da una maggior tossicità acuta e tardiva (rara ma comprendente lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia e di leucemia mieloide acuta)⁵⁵. La frequenza di questi effetti tossici comunque, per quanto probabilmente sottostimata, non incide in modo rilevante sulla riduzione della mortalità globale dimostrata con l'utilizzo di trattamenti contenenti antracicline rispetto a CMF nella metanalisi del 2012¹.
- **3-** Regimi di 3a generazione: comprendono regimi contenenti antracicline e taxani somministrati in sequenza (AC/EC/FEC x 3-4 cicli seguiti da taxano) oppure in combinazione (TAC/TEC). I principali studi randomizzati che hanno confrontato regimi con taxani verso regimi senza taxani nella terapia adiuvante delle pazienti con malattia ad alto richio di ricaduta (linfonodi ascellari positivi o negativi) sono stati inclusi nell'ultima metanalisi dell'EBCTCG¹ (Livello di evidenza SIGN 1++)



Questi regimi di terza generazione sono mediamente superiori a quelli di seconda generazione e producono una ulteriore riduzione del rischio di recidiva (RR=0,87) del 13% e di morte (RR=0,89) del 11%

I regimi sequenziali sono associati ad un profilo di tossicità migliore rispetto ai regimi in comibazione. Inotlre, i regimi sequenziali permettono di ridurre la dose totale di antracicline (e di ridurre quindi l'incidenza di cardiotossicità). Questi regimi costituiscono gli schemi terapeutici più utilizzati nelle donne a rischio moderato-alto.

Considerazioni relative agli schemi chemioterapici contenenti taxani

Il paragone tra l'utilizzo dei taxani in concomitanza o in sequenza con le antracicline, tra diverse schedule di somministrazione e tra i due taxani è stato effettuato nell'ambito dei cosiddetti studi di II generazione.

-Utilizzo sequenziale o concomitante di antracicline e taxani

I risultati dello studio BIG 2-98⁵⁶ indicano che l'associazione sequenziale di antracicline e taxani ma non quella concomitante sia superiore ad una chemioterapia con antracicline senza taxani. A questi risultati si sono aggiunti recentemente quelli dello studio BCIRG 005 che ha paragonato lo schema concomitante TAC (Docetaxel, adiamicina 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)⁵⁷. A differenza dello studio BIG2-98, non sono state registrate differenze significative in outcome clinico. Lo schema TAC è risultato maggiormente associato a neutropenia febbrile e piastrinopenia, mentre lo schema AC→T ha comportato una maggiore probabilità di neuropatia sensoriale, alterazioni ungueali, mialgia e ritenzione di fluidi. Globalmente questi risultati supportano la preferenza per i regimi in cui il taxano è somministrato in maniera sequenziale rispetto alle antracicline.

-Schemi sequenziali: schedula settimanale verso trisettimanale e confronto tra paclitaxel e docetaxel

Per quanto riguarda la scelta del migliore taxano e della migliore schedula, lo studio americano North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199 ha confrontato dopo quattro cicli di AC, il docetaxel con paclitaxel entrambi somministrati settimanalmente o ogni 3 settimane⁵⁸.

La prima analisi pubblicata per esteso, ad un follow-up di 63,8 mesi, non evidenziava differenze statisticamente significative tra i due taxani né tra le due schedule (settimanale o trisettimanale). Considerando però il paclitaxel trisettimanale come il trattamento standard e confrontandolo con gli altri bracci, si è evidenziato un vantaggio in DFS con il paclitaxel settimanale e con il docetaxel ogni 3 settimane ed un vantaggio in OS con il paclitaxel settimanale (HR=1,32; p=0,01). Per quanto riguarda la tossicità, una incidenza più elevata di neutropenia febbrile, di neutropenia ed infezioni è stata osservata con il docetaxel, mentre la neurotossicità è stata più frequente con il paclitaxel settimanale. Un aggiornamento dello studio R1199 ad oltre di 12 anni di follow-up mediano è stato recentemente pubblicato⁵⁹. Mentre in generale anche questa analisi mostra una superiorità del paclitaxel settimanale o del docetaxel trisettimanale nei confronti del paclitaxel ogni 3 settimane in termini di DFS (statisticamente significativa) e solomarginale di OS, un'analisi per sottogruppi evidenzia un particolare vantaggio del paclitaxel settimanale sia in termini di DFS che di OS nelle pazienti con tumore a fenotipo triplo-negativo.

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

-Schemi contenenti Taxani senza Antracicline

Allo scopo di ridurre al minimo il rischio di cardiotossicità sono stati sviluppati regimi contenenti taxani, senza antracicline. Lo studio dell'US Oncology⁶⁰ è l'unico che in fase adiuvante ha confrontato un regime contenente antracicline (AC: adriamicina 60 mg/mq, ciclofosfamide 600 mg/mq ogni 21 giorni, per 4 cicli) con un regime contenente taxani ma senza antracicline (TCiclo: ciclofosfamide 600 mg/mq, docetaxel 75



mg/mq ogni 21 giorni per 4 cicli), evidenziando un beneficio in DFS e, ad un follow up di 5 anni, anche in OS per lo schema contenente Docetaxel. Lo schema TCiclo può essere preso in considerazione nelle pazienti con controindicazioni non candidabili a terapia con antracicline e in alternativa allo schema CMF. Una recente analisi combinata di 3 studi di chemioterapia adiuvante (USOR 06-090, NSABP B-46/USOR 07132 e NSABP B-49) che hanno confrontato TCiclo x 6 vs schemi di combinazione contenenti AC e taxano (TAC x 6 in due studi, vari schemi di combinazione nello studio NSABP B-49) per un totale di 4242 pazienti, ha dimostrato, ad un follow up mediano di 3.3 anni, che TCiclo x 6 è inferiore agli schemi contenenti antracicline e taxani. Tuttavia, la differenza in termini assoluti è limitata e le analisi esploratorie suggeriscono che i maggiori benefici dell'inclusione delle antracicline siano per i pazienti a recettori ormonali negativi e i pazienti a recettori ormonali posiviti con linfonodi positivi⁶¹.

-Chemioterapia adiuvante dose-dense

Nella revisione sistematica e metanalisi condotta da Bonilla et al. sono stati valutati 10 studi randomizzati che confrontavano la chemioterapia dose dense con la chemioterapia secondo schedula standard nel setting neoadiuvante o adiuvante. La chemioterapia dose dense è risultata associata ad un miglioramento significativo nella disease free survival e nella overall survival, più evidente nel sottogruppo di pazienti con recettori ormonali negativi⁶².

Lo studio GIM 2 ha confrontato una sequenza di FEC o EC X 4 e taxolo 175 mg/mq X 4 somministrati con riciclo convenzionale (ogni 3 settimane) o a riciclo accelerato (ogni 2 settimane) con supporto di fattore di crescita peghilato in circa 2.000 pazienti con carcinoma mammario con linfonodi ascellari positivi. Ad un follow-up mediano di 7 anni, la terapia dose dense è risultata associata a migliore DFS ed OS indipendentemente dallo stato recettoriale ormonale⁶³.

QUESITO CLINICO n. 11 (RIFERIRSI AL quesito GRADE n. 4) (Figura n. 4, Figura n. 7)

Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2-negativo e linfonodi positivi, candidate a chemioterapia, gli schemi a base di antracicline e taxani dose-dense sono raccomandabili rispetto alla modalità di trattamento convenzionale?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nelle donne con carcinoma mammario operato linfonodi positivi, HER2-negative candidate a chemioterapia gli schemi a base di antracicline e taxani dose dense dovrebbero essere presi in considerazione in prima intenzione	Positiva Forte

Leggere capitolo 14- Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

-Ruolo degli antimetaboliti in schemi con antracicline e taxani

Un possibile passo successivo nel potenziamento degli schemi di chemioterapia adiuvante è quello di aggiungere un antimetabolita alla sequenza antraciclina \rightarrow taxano. Vari studi hanno valutato l'aggiunta della capecitabina ad uno schema contenente antracicline e taxani taxano. $^{64-68}$

Globalmente, nessuno di questi studi ha dimostrato un vantaggio a favore del braccio con la capecitabina associata al taxano in termini di DFS e, solo in uno studio, è stato osservato un potenziale vantaggio nel sottogruppo di pazienti con tumore triplo negativo⁶⁴. Inoltre, l'aggiunta della capecitabina ha comportato un incremento delle tossicità legate al trattamento.

Neppure l'aggiunta della gemcitabina al paclitaxel dopo antraciclina e ciclofosfamide dose-dense ha evidenziato un vantaggio in DFS e in OS⁶⁹.

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



Lo studio GIM2 ha valutato, oltre che al ruolo della dose density, anche quello del fluorouracile in aggiunta all'epirubicina e alla ciclofosfamide (FEC vs EC). Ad un follow-up mediano di 7 anni, non sono state riscontrate differenze significative tra FEC ed EC in termini di outcome, mentre l'EC è risultato associato ad una riduzione dell'incidenza di neutropenia, febbre e vomito⁶³. **Questi risultati suggeriscono l'omissibilità del 5-fluorouracile da schemi tipo FEC quando utilizzati in sequenze contenenti paclitaxel**.

5.2.4. Terapia adiuvante con agenti anti-HER2

Nella Tabella 5.3 sono riportati i principali schemi di terapia adiuvante contenenti trastuzumab.

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo candidate a chemioterapia adiuvante, in aggiunta alla chemioterapia dovrebbe essere preso in considerazione in prima intenzione il trastuzumab, anticorpo monoclonale per il dominio extracellulare di HER2 per la durata di 1 anno $^{4,70-75}$. Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo candidate ad un regime con antraciclina seguito da un taxano (es. $AC \rightarrow Paclitaxel$), il trastuzumab dovrebbe essere iniziato in concomitanza con il taxano e poi in monoterapia fino al completamento di un anno complessivo di trattamento.

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo candidate ad un regime di chemioterapia adiuvante quali regimi contenenti antracicline o regimi contenenti antracicline e taxani non sequenziali, il trastuzumab dovrebbe essere somministrato dopo il completamento della chemioterapia⁷².

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo non candidate a trattamento con antracicline, può essere considerato uno schema di chemioterapia con docetaxel e carboplatino (ogni 21 giorni) con trastuzumab concomitante. (Il trastuzumab dovrebbe essere proseguito poi fino al completamento di un anno di trattamento)⁷⁶.

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo, il trastuzumab può essere somministrato contemporaneamente alla radioterapia adiuvante⁷⁷.

Tabella 5.3. Schemi di chemioterapia in associazione a trastuzumab

Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
AC/EC → paclitaxel e trastuzumab	Adriamicina <u>oppure</u> Epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	
	Epiribicina	90 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Paclitaxel	80 mg/mq/settimana	12	
	Trastuzumab settimanale <u>oppure</u> trisettimanale (vedi sotto)	4 mg/kg dose di carico, 2 mg/kg/settimana	A completare un anno	Trastuzumab avviato in concomitanza con il taxolo
	Trastuzumab trisettimanale	6 mg/kg ogni 3 settimane	A completare 1 anno	
AC/EC → docetaxel e trastuzumab	Adriamicina <u>oppure</u> Epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	



	Epiribicina	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
ТСН	Docetaxel	75 mg/mq ev, giorno 1 - ogni 21 giorni	6	
	Carboplatino	AUC 6, ev ogni 21 giorni		
	Trastuzumab	8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trastuzumab avviato insieme alla chemioterapia
T-Ciclo H	Docetaxel	75 mg/mq ev ogni 21 giorni	4	
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev ogni 21 giorni		
	Trastuzumab	8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trastuzumab avviato insieme alla chemioterapia
Paclitaxel-Trastuzumab	Paclitaxel	80 mg/mq/settimana ev	12 settimane	
	Trastuzumab	4 mg/kg dose di carico, 2 mg/kg ogni settimana. Dalla 13 settimana, possibilità di passaggio a 6 mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trastuzumab avviato insieme alla chemioterapia
Antracicline o antracicline + taxani non sequenziali → trastuzumab	Dopo 4-6 di chemioterapia, iniziare Trastuzumab	8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trattamento avviato al termine della chemioterapia

Il trastuzumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato con specificità per il dominio extracellulare dell'HER2.

Sei studi randomizzati hanno valutato l'utilizzo del trastuzumab somministrato in sequenza o in concomitanza alla chemioterapia adiuvante rispetto alla sola chemioterapia nelle pazienti con HER-2 positivo (IHC 3+ oppure FISH/CISH amplificato)^{70-76,78-80}.

La metanalisi Cochrane, che ha incluso anche i dati dello studio NOAH di chemioterapia preoperatoria +/-trastuzumab seguita o meno da tarstuzumaba diuvante, ha confermato che l'inclusione del trastuzumab nei regimi chemioterapici per il carcinoma mammario HER2-positivo in stadio precoce comporta una riduzione del rischio di recidiva del 40% (HR 0.60, 95% CI 0.50-0.71) e di morte del 34% (HR 0.66, 95% CI 0.57-0.77)⁴.

Uno degli studi pivotali di trastuzumab adiuvante, lo studio NCCTG 9831, ha inoltre consentito di chiarire in merito alla migliore schedula di somministrazione. Lo studio prevedeva il confronto tra 3 bracci di trattamento: AC→paclitaxel, AC→ paclitaxel + trastuzumab somministrato in concomitanza a paclitaxel e proseguito per 1 anno, AC→ paclitaxel→ trastuzumab somministrato sequenzialmente alla chemioterapia. Il confronto tra i due bracci contenenti trastuzumab ha mostrato un vantaggio a favore della schedula



concomitante rispetto alla sequenziale (tassi di DFS a 5 anni 84,4% e 80,1%, differenza assoluta del 4.3%)⁷².

Dati tratti dallo studio 9831 indicano che la somministrazione concomitante di Trastuzumab e radioterapia non aumenta il rischio di eventi avversi acuti⁷⁷.

CARDIOTOSSICITÀ' DI TRASTUZUMAB

La metanalisi Cochrane ha riportato un aumentato rischio di cardiotossicità (scompenso congestizio) per i pazienti trattati con trastuzumab, con un RR pari a 5.41 (95% CI 3.00-8.72), con un'incidenza assoluta del 2.5% vs 0.4%⁴. Un recente studio retrospettivo condotto in 14 Istituzioni negli Stati Uniti ha coinvolto circa 12.500 donne che avevano ricevuto trattamenti adiuvanti⁸¹. Lo studio ha riportato un'incidenza cumulativa di cardiotossicità significativa (scompenso cardiaco e/o cardiomiopatia) a 5 anni del 12,1% e del 20,1% nelle donne trattate con trastuzumab senza (0,9% delle donne nel campione) e con (3,5% del campione) antracicline, rispettivamente. Al di là di considerazioni riguardo quanto effettivamente questi elevati tassi di tossicità cardiologica siano rappresentativi della realtà, essi pongono ancora una volta l'accento sulla necessità di un'attenta valutazione del rapporto tra beneficio e rischio del trattamento con trastuzumab specie in pazienti a minor rischio di ricaduta e/o a maggior rischio di cardiotossicità. Questa è anche una delle ragioni che hanno portato al disegno di studi clinici volti a valutare trattamenti potenzialmente meno tossici per queste pazienti, soprattutto se a basso rischio di recidiva.

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

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

La maggior parte dei principali studi che hanno valutato l'aggiunta del trastuzumab alla chemioterapia consentiva l'inclusione di pazienti con linfonodi ascellari negativi (HERA⁷³ e BCIRG 006⁷⁶ e un gruppo limitato di pazienti nello studio NCCTG N98-31⁷² e FinHer⁷⁸), 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 (pT1c, N0) hanno ottenuto benefici dall'aggiunta del trastuzumab simili a quanto osservato per le pazienti di stadio più elevato^{73,76}. Per quanto riguarda i tumori con diametro uguale o inferiore ad un centimetro (pT1a e pT1b) e linfonodi ascellari negativi (pN0), il 6-10% dei quali presenta iperespressione e/o amplificazione di HER2, non esistono dati prospettici derivanti da studi randomizzati circa un'eventuale beneficio del trastuzumab adiuvante, ma solo dati retrospettivi ⁸²⁻⁸⁶.

QUESITO CLINICO N. 12 (Figura n. 5, Figura n. 6)

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo di diametro uguale o inferiore a 1 cm pN0, una terapia adiuvante comprendente trastuzumab rispetto alla sola terapia adiuvante è raccomandabile?

Studi retrospettivi hanno evidenziato che questi tumori hanno una prognosi peggiore rispetto alle controparti HER2 negative^{87,88}. Inoltre, 5 studi retrospettivi con casistiche limitate suggeriscono che pazienti con linfonodi ascellari negativi con tumori piccoli (pT≤1 cm) e HER2 positivi possono ottenere benefici con

l'utilizzo di una terapia adiuvante comprendente trastuzumab, anche se la stima di tale beneficio varia da studio a studio e non è sempre significativa⁸²⁻⁸⁶(**Livello di evidenza SIGN 3**).

In base a queste considerazioni, pur essendo ragionevole considerare l'uso del trastuzumab adiuvante nei tumori piccoli (pT1a/b), occorre valutare con scrupolo anche altri fattori quali il grado di differenziazione, l'attività proliferativa, l'età della paziente e le comorbidità eventualmente presenti. Il valore dello stato dei recettori ormonali è invece più controverso⁸⁹.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
----------------------------------	-------------------------	---



Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo di diametro uguale o inferiore a 1 cm pN0, una terapia adiuvante comprendente trastuzumab può essere oggetto di considerazione ⁸²⁻⁸⁶ .	Positiva debole

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 chemitoerapici privi di antracicline + trastuzumab

Uno degli studi pivotali di tarstuzumab adiuvante, lo studio BCIRG 006, ha confrontato un regime contenente antracicline e docetaxel in sequenza vs lo stesso regime in associazione a trastuzumab somministrato contemporaneamente a docetaxel vs un regime non contenente antracicline (carboplatino e docetaxel) con trastuzumab somministrato in concomitanza⁷⁶. Nello studio sono state arruolate sia pazienti con linfonodi ascellari negativi ad alto rischio (30% circa) che con linfonodi positivi. Ad un follow-up mediano di 65 mesi, un vantaggio significativo in DFS ed in OS è stato osservato con entrambi i regimi contenenti trastuzumab (con o senza antraciclina) rispetto alla sola chemioterapia e con una differenza non significativa tra i due bracci contenenti trastuzumab, tuttavia . il disegno dello studio non prevedeva una valutazione di non inferiorità del regime non contenente antracicline verso il regime con antracicline. Peraltro, il regime TCH è stato meglio tollerato con una minore incidenza di effetti collaterali sia acuti (scompenso cardiaco) che cronici (leucemia acuta, sindrome mielodisplastica).

Di più recente pubblicazione sono invece altri due studi di fase II a singolo braccio, affrontati nel QUESITO CLINICO N.13.

QUESITO CLINICO N. 13 (Figura n. 5, Figura n. 6)

Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2 positivo, diametro tumorale <3 cm, con linfonodi ascellari negativi o con al massimo un linfonodo ascellare micrometastatico confermato dopo dissezione ascellare completa, uno schema con paclitaxel 80 mg/mq/settimana con trastuzumab concomitante, proseguito poi fino al completamento di un anno di trattamento è raccomandabile rispetto a regimi simili comprendenti antracicline?

Uno studio di fase II recentemente presentato dal gruppo cooperativo US oncology ha arruolato complessivamente 493 donne con malattia operata, HER2 positiva in stadio <IIIA/B. Il regime chemioterapico somministrato era il TCiclo (Docetaxel 75 mg/mq e Ciclofosfamide 600 mg ogni 3 settimane) + Trastuzumab 90 . Ad un follow-up mediano di 3 anni, la 3y-DFS e la 3y-OS sono state del 96,9% e del 98,7% rispettivamente. Il disegno non randomizzato ed il breve follow-up non consentono di assegnare a questo studio un alto livello di evidenza (**Livello di evidenza SIGN 3**). Tuttavia, il regime TCiclo con trastuzumab potrebbe essere utilizzato in caso di pazienti con carcinoma della mammella a basso rischio (T \leq 2 cm, N0) e/o non candidabili per un trattamento con regimi con antracicline o più tossici.

Considerazioni analoghe valgono per un altro studio di fase II in cui sono state arruolate 410 pazienti con tumori HER2 positivi di diametro inferiore a 3 cm e linfonodi ascellari negativi o con un singolo linfondo micrometastatico confermato dopo dissezione ascellare ⁹¹ (Livello di evidenza SIGN 3). In questo studio è stato utilizzato paclitaxel settimanale alla dose di 80 mg/mq/settimana in concomitanza a trastuzumab settimanale (4 mg/kg dose di carico seguito da dosi settimanali di 2 mg/kg) per un totale di 12 somministrazioni. Al termine del trattamento combinato, è stata lasciata agli sperimentatori la possibilità di proseguire il trastuzumab settimanale o di passare alla modalità trisettimanale (6 mg/kg ogni 3 settimane) a completare un anno di terapia con questo anticorpo monoclonale. Sebbene fossero ammesse pazienti con un



linfonodo micrometastatico, la maggior parte era N0 (400 su 406 pazienti valutabili). Ad un follow-up mediano di 4 anni, solo 12 pazienti hanno presentato eventi di ricaduta o sono decedute. La sopravvivenza libera da malattia invasiva a 3 anni (Invasive disease-free survival) è risultata del 98,7%. Da notare che nello studio il 50% circa delle pazienti si presentava con tumori di diametro ≤ 1 cm. Il basso numero di eventi non consente tuttavia di effettuare analisi per sottogruppi informative. 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 $93.3\%^{92}$.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	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 ^{91,92} .	Positiva debole

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^{70-73,76,80}. Ad oggi, la durata di 1 anno di trastuzumab rimane lo standard. Lo studio HERA⁷³ includeva anche un terzo braccio di trattamento con trastuzumab per la durata di 2 anni. I risultati finali a 11 anni di follow-up mediano del confronto tra le due diverse durate di trastuzumab non hanno mostrato nessuna differenza statisticamente significativa in termini di DFS (HR 1.02, 95% CI 0.89-1.17). A 10 anni i tassi di DFS erano del 69% per entrambi i bracci contenenti tarstuzumab⁹³.

Nello studio FINHER^{78,79}, un altro degli studi pivotali di trastuzumab adiuvante, 1010 pazienti con linfonodi positivi o linfonodi negativi ad alto rischio sono state randomizzate a ricevere 3 cicli di vinorelbina o docetaxel, seguiti da (in entrambi i gruppi) 3 cicli di FEC.

Il sottogruppo di 232 donne con tumore HER-2 positivo veniva ulteriormente randomizzato a ricevere o meno trastuzumab per complessive sole nove settimane in contemporanea a vinorelbina o decetaxel. Ad un follow-up mediano di 62 mesi, nel sottogruppo di 232 pazienti con malattia HER-2 positiva, è stato evidenziato un vantaggio non statisticamente significativo in sopravvivenza libera da recidiva a distanza, con un HR del 0.65 (95% CI 0.38-1.12). in un' analisi esploratoria il vantaggio era statisticamente significativo nel sottogruppo di pazienti trattate con docetaxel concomitante a trastuzumab. Nel sottogruppo esploratorio di pazienti trattate con docetaxel, l'aggiunta di trastuzumab per 9 settimane determinava una significativa riduzione del rischio di recidiva a distanza 8HR 0.32, p=0.029).

L'equivalenza di efficacia della somministrazione di trastuzumab per uno o due anni ed il segnale di potenziale equiefficacia di una somministrazione di più breve durata evidenziato dallo studio FINHER pongono la valutazione del trattamento con trastuzumab per meno di un anno come importante obiettivo di ricerca. Degli studi condotti per valutare questa ipotesi, il primo che ha fornito risultati è lo studio PHARE⁹⁴. In questo studio, disegnato per valutare la non inferiorità di 6 *vs* 12 mesi di trattamento con trastuzumab aggiunto alla chemioterapia (approccio sequenziale o concomitante), la somministrazione di trastuzumab per 6 mesi è risultata associata ad un incremento del 28% del rischio di ricaduta (HR=1,28; 95% CI 1,05-1,56). Pur non essendo conclusivo nei confronti dell'ipotesi di non inferiorità perché l'intervallo di confidenza include il valore 1.15 scelto dagli autori come limite al di sotto del quale 6 mesi potrebbero essere considerati non inferiori a 12, questi risultati consolidano i 12 mesi di trastuzumab come



standard terapeutico. Analoghe sono le conclusioni di un altro studio⁹⁵ recentemente in cui 481 pazienti con diagnosi di carcinoma mammario operato con linfonodi ascellari positivi o negativi ad alto rischio sono state randomizzate a ricevere 12 o 6 mesi di Trastuzumab adiuvante concomitante a 4 cicli di Docetaxel dose dense (75 mg/mq ogni 14 giorni) con supporto di GCSF. Tutte le pazienti avevano ricevuto upfront 4 cicli secondo schema FEC dose dense (5-fluorouracile 700 mg/m², epirubicina 75 mg/m², cyclophosphamide 700 mg/m² ogni 14 giorni) con supporto di GCSF. L'endopoint primario dello studio era la disease free survival a 3 anni. Dopo 47 e 51 mesi di follow up mediano, sono state registrate 17 (7,1%) e 28 (11,7%) ricadute rispettivamente nel gruppo di 12 e 6 mesi (P = 0,08). La DFS a 3 anni era del 95,7% verso 93,3% a favore del gruppo 12 mesi (hazard ratio = 1,57; 95% confidence interval 0,86-2,10; P = 0,137). Non sono state osservate differenze in termini di overall survival e tossicità cardiaca tra i due gruppi²¹³.

Al Congresso ASCO 2017 è stato presentato lo studio di fase III Short-HER⁹⁶ che ha confrontato un trattamento adiuvante standard (AC o EC per 4 cicli seguiti da Docetaxel trisettimanale e Trastuzumab per 4 cicli seguiti da Trastuzumab trisettimanale per 14 cicli) con un trattamento breve che prevedeva Docetaxel trisettimanale per 3 cicli piu trastuzumab settimanale per 9 settimane seguiti da FEC per 3 cicli. Lo studio era disegnato come studio di non inferiorità. Il piano statistico dello studio è stato emendato con una modifica del piano statistico e della numerosità del campione. Dal 2007 al 2013 lo studio ha arruolato 1,254 pazienti con età mediana 55 anni e malattia stadio I (37,3%), IIA (40%), IIB 20,6% e III (2,1%); il 30% delle pazienti aveva da 1 a 3 linfonodi coinvolti, il 16% ≥ 4 linfonodi; il 76% aveva una malattia con recettori ormonali positivi. Ad un follow mediano di 5.2 anni la 5-yrs DFS è stata dell'87,5% nel braccio standard e dell' 85,4% nel braccio di controllo (HR 1,15; 90% CI, 0,91-1,46). I risultati hanno mostrato il superamento del limite di non-inferiorità fissato (<1,29) da parte dei limiti superiori dell'intervallo di confidenza e pertanto ad oggi lo studio non è riuscito a dimostrare la non inferiorità del trattamento breve (trastuzumab per 9 settimane) rispetto al trattamento standard. È stata osservata un'interazione significativa tra braccio di trattamento e stadio: vi era un beneficio statisticamente significativo a favore di 1 anno di trastuizumab per le pazienti con 4 o più linfonodi positivi, mentre nel sottogruppo di pazienti con massimo 3 linfonodi positivi, l'HR tra i dua trattamenti era 0.92 (95% CI 0.69-1.23) con DFS rate a 5 anni sovrapponibile. L'incidenza di tossicità cardiaca è risultata significativamente più bassa nel braccio di trattamento breve (HR 0,32, 95% CI 0,21-0,50: p<0,0001).

È stato recentemente pubblicato lo studio SOLD⁹⁷, che ha randomizzato un totale di 2174 pazienti a ricevere Docetaxel trisettimanale + Trastuzumabs etttimanale per 9 settimane concomitante seguito da FEC x 3 cicli oppure lo stesso regime, seguito da trastuzumab a completamento di 1 anno. Anche lo studio SOLD, pur dimostrando una differenza assoluta di DFS a 5 anni di solo il 2.5% tra i bracci (90.5% 1 anno, 88% 9 settimane) non dimostra la non-inferiorità del trattamento breve, in quanto l'intervallo di confidenza dell'HR comprende il margine di non-inferiorità (HR 1.39, 95% CI 1.12-1.72, margine di non-inferiorità 1.385). Analogamente agli altri studi, una durata più breve di trastuzumab è risultata essere associata ad una minore tossicità cardiaca.

Infine, al congresso ASCO 2018 sono stati presentati i risultati dello studio PERSEPHONE⁹⁸, altro studio di non-inferiorità randomizzato tra chemioterapia + trastuzumab per 6 mesi o chemitoerapia + tarstuzumab per 12 mesi. Lo studio ha arruolato 4088 pazienti ed è il primo studio a dimostrare in modo statisticamente significativo la non-inferiorità di trastuzumab somministrato per una durata inferiore ad 1 anno. Ad un follow up mediano di 5.4 mesi, i tassi di DFS a 4 anni sono risultati pari a 89.8% nel braccio di trattamento di 12 mesi e 89.4% nel braccio di trattamento breve, HR 1.07 (95% CI 0.93-1.24, margine di non-inferiorità 1.29, p=0.01). L'incidenza di eventi cardiaci è risultata del 4% nel braccio di terapia breve vs l'8% nel braccio di trastuzumab pe r 1 anno (p<0.0001).

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE E DOPPIO BLOCCO ANTI-HER2

Lo studio ALTTO⁹⁹, internazionale, open-label, randomizzato di fase III ha confrontato, in pazienti con carcinoma mammario operato Her2+, i seguenti bracci di trattamento, tutti della durata di un anno: Trastuzumab (loading dose di 4 mg/kg e, a seguire, 2mg/kg/settimana durante la chemioterapia oppure loading dose di 8 mg/kg e, a seguire, 6 mg/kg q21 quando impiegato da solo), Lapatinib (750 mg die durante la chemioterapia e, a seguire, 1500 mg die quando impiegato da solo), la sequenza dei due



agenti (trastuzumab → lapatinib), iniziando con 12 dosi di trastuzumab seguite, dopo 6 settimane di washout, da 34 settimane di lapatinib alla dose di 1500 mg die e la combinazione dei due agenti con il trastuzumab alle dosi citate e il lapatinib alla dose di 750 mg die durante la chemioterapia (ridotto rispetto alla dose iniziale di 1000 mg die, a seguito della tossicità osservata, specie in termini di diarrea)²³¹. Gli sperimentatori potevano adottare una delle seguenti strategie terapeutiche: avvio della terapia anti-HER2 al completamento della chemioterapia (disegno 1) oppure avvio della terapia anti-HER2 in concomitanza con la chemioterapia nella fase di trattamento con paclitaxel o docetaxel (disegno 2) oppure un regime senza antracicline con 6 cicli di docetaxel e carboplatino e terapia anti-HER2 somministrata in concomitanza alla chemioterapia (disegno 2B, introdotto verso la fine del periodo di arruolamento per i Centri nordamericani). Tra giugno 2007 e luglio 2011, sono state arruolate 8381 pazienti. Nel 2011, a seguito della futilità nel poter dimostrare la non inferiorità del lapatinib rispetto al trastuzumab, il braccio con il solo lapatinib è stato chiuso e alle pazienti libere da malattia è stata offerta la possibilità di ricevere il trastuzumab. In accordo a quanto specificato da protocollo, l'analisi prevista dopo un follow-up mediano di 4.5 anni, ha evidenziato una riduzione del 16% del rischio di recidiva confrontando Lapatinib+Trastuzumab verso Trastuzumab (555 eventi DFS; HR 0.84; 97.5% IC, 0.70-1.02; P = 0.048, risultato non significativo in base al disegno statistico che prevedeva un valore di p ≤0,025). Una riduzione del 4% è stata osservata confrontando Trastuzumab→Lapatinib verso Trastuzumab (HR 0,96; 97,5% IC 0,80-1,15; p = 0,61).Le pazienti trattate con Lapatinib hanno sperimentato più effetti collaterali, in termini di diarrea, rash cutaneo e tossicità epatica. L'incidenza di cardiotossicità è stata bassa in tutti i bracci di trattamento. Lapatinib non è approvato per l'utilizzo nel setting adiuvante.

Lo studio di fase III APHINITY¹⁰⁰ ha valutato il ruolo dell'aggiunta del pertuzumab al trattamento adiuvante standard con chemioterapia e trastuzumab nelle donne con carcinoma mammario operato HER2 positivo²³². Erano eleggibili pazienti con linfonodi ascellari positivi o con linfonodi ascellari negativi con tumore di diametro uguale o superiore ad 1 cm oppure con tumore tra 0.5 ed 1 cm ed almeno uno dei seguenti fattori di rischio: G3, recettori ormonali negtaivi, età inferiore a 35 anni L'end point primario dello studio era la sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS) a 3 anni. Circa il 40% delle pazienti arruolate aveva linfonodi ascellari negativi ed oltre il 60% aveva un tumore con recettori ormonali positivi. Lo studio ha raggiunto l'end point pre-specificato, con una differenza a 3 anni statisticamente significativa a favore del gruppo trattato con pertuzumab in aggiunta al trattamento standard (HR 0,81; 95% CI, 0,66-1,00; p=0,045) ma con una differenza in termini assoluti in IDFS a tre anni dello 0,9 % (94,1% e 93,2% con pertuzumab e placebo rispettivamente). La differenza a 3 anni è stata maggiormente evidente nel gruppo di pazienti con linfonodi ascellari positivi (HR 1,13; 95% CI, 0-68-1,86; p=0,02), anche se in termini assoluti la differenza non raggiungeva il 2% (DFS a 3 anni 92% con pertuzumab vs 90.2% senza pertuzumab). Non sono state evidenziate differenze in termini di cardiotossicità. Il trattamento con Pertuzumab ha determinato una maggiore incidenza di diarrea.

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

5.2.5. Ruolo dei Bifosfonati e di Denosumab

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

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

Per quanto riguarda la prevenzione della perdita minerale ossea tre studi (Z-FAST n= 602, ZO-FAST n=1065, E-ZO-FAST n=527) hanno confrontato l'efficacia dell'acido zoledronico 4 mg ev ogni 6 mesi, somministrato dall'inizio del trattamento adiuvante con AI o al raggiungimento di BMD < -2/frattura spontanea¹⁰¹. L'update a 61 mesi dello studio Z-FAST ha mostrato che ritardare l'inizio del trattamento con bifosfonati si traduce in una perdita in BMD alla colonna lombare e al femore rispetto al basale (p < 0,0003) mentre l'inizio immediato porta ad un guadagno in BMD che si protrae per tutta la durata del trattamento (p < 0,0003). Analoghi risultati sono stati raggiunti dall'analisi a 36 mesi degli studi ZO-FAST e E-ZO-FAST. La capacità dei bifosfonati di ridurre l'incidenza di fratture non traumatiche è stata oggetto



come endpoint secondario o nell'ambito di analisi esploratorie di studi sottopotenziati per dimostrare differenze. Lo studio ABCSG18 è uno studio di fase III prospettico, multicentrico, in doppio cieco in cui 3.425 pazienti postmenopausali con carcinoma mammario operato HR+ candidate ad AI sono state randomizzate 1:1 a ricevere Denosumab 60 mg o placebo ogni 6 mesi s.c¹⁰². L'endpoint primario era il tempo alla prima frattura. Denosumab ha mostrato di ridurre in maniera significativa il tempo alla prima frattura rispetto a placebo (HR = 0,5, 95% CI 0,39-0,65, p < 0,0001). I risultati aggiornati di DFS ad un follow up mediano di 72 mesi sono stati presentati al Congresso ASCO 2018 e mostrano un tasso di DFS a 5 anni dell'89.2% con denosumab e dell'87.3% nel braccio di controllo (HR0.823, 95% CI 0.69-0.98, p=0.026)¹⁰³.

Un ulteriore studio (D-CARE) ha randomizzato 4509 pazienti con carcinoma mammario in stadio precoce ad alto rischio (linfonodi positivi, 93.5%, recettori per l'estrogeno positivo 77%, chemitoerapia con antracicline e/o taxani 95.9%) a ricevere trattamento standard associato o meno a Denosumab. Non è stata osservata nessuna differenza in termini di sopravvivenza libera da metastasi ossee, DFS o OS¹⁰⁴.

Due studi randomizzati di fase III, i cui risultati sono stati pubblicati per esteso, hanno valutato l'efficacia di acido zoledronico in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivanza globale. Nello studio ABCSG-12 il farmaco è stato somministrato alla dose di 4 mg ogni 6 mesi per 5 anni in pazienti in premenopausa con carcinoma mammario endocrino-sensibile sottoposte a tamoxifene oppure anastrozolo associati a LHRH-analogo (trattamento somministrato per 3 anni). Ad un follow-up di circa 48 mesi questo studio ha dimostrato un vantaggio relativo del 35% (assoluto: 3,2%) in sopravvivenza libera da malattia a favore del gruppo di pazienti che ricevevano anche acido zoledronico¹⁰⁵. Un aggiornamento recente di questo studio evidenzia anche un beneficio in SG solo nel sottogruppo di donne di età >40 anni, con una riduzione proporzionale del rischio di morte del 43%. Lo studio AZURE¹⁰⁷ ha randomizzato più di 3.000 pazienti a ricevere o meno acido zoledronico alla dose di 4 mg ogni 3-4 settimane per le prime sei somministrazioni, seguito da 8 dosi ogni 3 mesi e infine 5 dosi ogni 6 mesi per completare 5 anni di trattamento.

Ad un follow-up mediano di 59 mesi non si è assistito a nessun beneficio in termini di sopravvivenza libera da evento (obiettivo principale dello studio). L'analisi per sottogruppi non pianificata non ha evidenziato nessun beneficio di acido zoledronico nel gruppo di pazienti con carcinoma mammario ER-positivo in premenopausa. Lo studio ha invece evidenziato un vantaggio in sopravvivenza libera da evento e in sopravvivenza globale nel sottogruppo di pazienti in postmenopausa con età >60 anni oppure in postmenopausa da almeno 5 anni.

A questi studi si sono aggiunti anche i risultati dello studio NSABP B-34 (clodronato vs placebo, pazienti in pre e post menopausa)¹⁰⁸, dello Zo-FAST (zoledronato da subito vs zoledronato alla comparsa di osteoporosi conclamata, pazienti in menopausa)¹⁰⁹, e del studio GAIN (ibandronato vs osservazione, pazienti esposte a chemioterapia)¹¹⁰. Le analisi per sottogruppi di questi studi forniscono risultati che, in linea con quanto osservato nello studio ABSCG 12 e nello studioAZURE, suggeriscono un potenziale beneficio dei bisfosfonati sull'outcome del carcinoma mammario operato dipendenti dal milieu ormonale della paziente.

Una metanalisi ha raccolto i dati individuali di circa 18.000 delle 23.000 donne arruolate negli studi randomizzati con bisfosfonati vs controllo in donne operate per carcinoma della mammella^{111.} In questo studio l'uso dei bisfosfonati è risultato associato ad una riduzione del 34% del rischio di sviluppare metastasi ossee nelle donne in post-menopausa, corrispondente ad un aumento del 3% circa della sopravvivenza senza metastasi ossee a 10 anni. Questo effetto non è stato osservato nelle donne in premenopausa e per le ricadute metastatiche esclusivamente extraossee. Sempre nel setting post-menopausale, i bisfosfonati sono risultati associati ad una riduzione del rischio di morte per cancro della mammella del 17%, corrispondente ad una riduzione assoluta a 10 anni del 3,1%, e della mortalità da qualunque causa del 2,3%. L'effetto è stato osservato sia per gli aminobisfosfonati come l'acido zoledronico che per il clodronato e sia per schedule da "malattia metastatica" che da "prevenzione dell'osteoporosi/osteopenia. Lo studio SWOG S0307 ha confrontato l'efficacia di 3 bifosfonati; 6,097 pazienti con carcinoma mammario operato stadio I-III sono state randomizzate a ricevere clodronate (1600 mg po qd), ibandronate (50 mg po qd) o acido zoledronico (4 mg IV mensile x 6, quindi q3 mesi x 2,5 anni) per una durata totale di 3 anni. Lo studio non ha mostrato differenze per quanto riguarda l'endpoint primario con una DFS a 5 anni dell'88% per clodronato e acido zoledronico e dell'87% per ibandronato¹¹². L'incidenza di ONJ è stata più



alta per acido zoledronico (1,2%), rispetto a ibandronato (0,6%), e clodronato (0,3%). Le fratture non differivano tra i bracci.

Secondo la nota 79 (determina n. 589 della GU n.115 del 20-05-2015) Alendronato (± vitD), Risedronato, Zoledronato e Denosumab sono prescrivibili a carico del SSN come farmaci di prima scelta nella prevenzione primaria delle fratture osteoporotiche in donne in menopausa a rischio elevato a causa di blocco ormonale adiuvante per carcinoma mammario. Lo zoledronato è prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate. Per il denosumab la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, rinnovabile, della durata di 12 mesi da parte di medici specialisti, Universitari o delle Aziende Sanitarie.

Secondo la determina 1490 della GU n.279 del 30-11-2015 si evidenzia che anche gli oncologi rientrano tra specialisti accreditati per la prescrizione di Denosumab 60 mg semestrale.

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

(Figura n.9)

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

OBIETTIVI

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

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

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

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



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

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

LA RISPOSTA PATOLOGICA COMPLETA - Oltre agli obiettivi clinici, la terapia neoadiuvante rappresenta un formidabile modello per la ricerca traslazionale e clinica, grazie alla disponiblità di campioni tissutali pre e post terapia e grazie alla precoce evidenza di efficacia di cura, valutata in base alla risposta e in particolare al conseguimento della risposta patologica completa (pCR). A questo proposito, va ricordato che la definizione più ampiamente accettata di pCR osservabile dopo terapia neoadiuvante, prevede l'assenza di malattia invasiva residua a livello mammario e l'assenza di malattia misurabile in qualsiasi linfonodo ascellare (ypT0ypN0). Poiché l'eventuale persistenza di carcinoma in situ non influisce sul rischio di recidiva a distanza, il caso di esclusiva malattia intraduttale residuale continua a corrispondere alla definizione di pCR (ypT0/is ypN0).

La pCR documentata alla chirurgia dopo NACT riveste un significato prognostico rilevante¹⁹⁻²¹. Nel 2014 una metanalisi per singola paziente che ha analizzato 11.955 pazienti incluse in 12 studi clinici randomizzati di neoadiuvante (CTneoBC): l'eradicazione del tumore dalla mammella e dai linfonodi (ypT0ypN0 o ypT0/is ypN0) era associata ad una migliore EFS (ypT0ypN0: HR 0,44, 85%CI 0,39-0,51; ypT0/is ypN0: HR 0,48, 95% CI 0,43-0,54) e OS (HR 0,48, 95% CI 0,33-0,69) rispetto all'eradicazione del tumorw invasivo dalla sola mammella. L'associazione tra pCR (ypT0/is ypN0) ed outcome a lungo termine è risultata più forte nelle pazienti con tumori a rapida crescita, tra cui i sottotipi TNBC (EFS: HR 0,24, 95% CI 0,18-0,33; OS: HR 0,16, 95% CI 0,11-0,25) e HER2-positivi (EFS: HR 0,39, 95%CI 0,31-0,50; OS: HR 0,34, 95% CI 0,24-0,47)¹⁹. La metanalisi ha permesso di confermare questo effetto prognostico a livello individuale ("per paziente") ma non a livello di protocollo chemioterapico ("per trial").

VALUTAZIONE PRE-TRATTAMENTO

<u>Valutazione del tumore</u> – Prima di iniziare il trattamento neoadiuvante è richiesta un'adeguata diagnosi istopatologica di malattia tramite biopsia, con determinazione dello stato recettoriale ormonale e di HER2. Nei casi indirizzati a NACT, dovrebbe essere sempre incoraggiato il posizionamento di clip radiopache intratumorali o di reperi dermatografici di superficie per facilitare la successiva chirurgia, specialmente quando è attesa una significativa riduzione/eradicazione della massa tumorale.

<u>Valutazione di immagine</u> - Nella maggior parte dei casi, la mammografia e l'ecografia mammaria sono considerati accertamenti sufficienti per documentare in modo accurato l'estensione di malattia prima della terapia neoadiuvante. E' stato dimostrato come la risonanza magnetica (MRI) mammaria rappresenti lo strumento più accurato per la valutazione della risposta di malattia in corso e al termine della terapia neoadiuvante e pertanto può essere considerata in tutti i casi indirizzati a NACT. Inoltre la MRI può fornire informazioni rilevanti circa l'estensione tumorale in caso di sospetta malattia multicentrica, in caso di mammella densa all'Rx mammografia, in caso di adenopatie mammarie interne e/o profonde o ancora in caso di sospetta invasione dei muscoli e della parete toracica sottostante. Per maggior dettaglio circa il ruolo della MRI si rimanda al capitolo dedicato alla stadiazione di malattia (vedi Cap 3.6).

<u>Valutazione dei linfonodi</u> – L'esame obiettivo dell'ascella è raccomandato in tutti i casi di nuova diagnosi di carcinoma mammario. Per i casi in cui siano identificate adenopatie ascellari all'esame fisico è suggerita l'agospirato o l'agobiopsia per la conferma cito-istologica. Nei casi negativi alla valutazione obiettiva



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

<u>Stadiazione di malattia</u> - Per i pazienti in stadio clinico I o II di malattia non è necessario procedere con stadiazione strumentale per la ricerca di lesioni a distanza, mentre è suggerita nei casi di malattia clinica in stadio III o nei casi di carcinoma infiammatorio o ancora in pazienti con sintomi sospetti (compresi anormali valori di laboratorio) che potrebbero essere riferiti a metastasi occulte.

OPZIONI DI TRATTAMENTO

La chemioterapia

I regimi chemioterapici comunemente utilizzati nel contesto adiuvante sono efficaci anche come trattamenti neoadiuvanti. I regimi comunemente usati per i pazienti con malattia HER2-negativa includono regimi a base di antraciclina (A) e ciclofosfamide (C) seguiti o preceduti da un taxano (docetaxel o paclitaxel), accanto ai regimi senza antracicline, come per esempio la combinazione di docetaxel e ciclofosfamide (TC), ragionevolmente proposti nei casi in cui le antracicline siano controindicate.

Regimi con antracicline - Nelle pazienti HER2-negative sono tipicamente proposti 4 cicli di antraciclina e ciclofosfamide, eventualmente secondo schema a "dose-dense" (EC o AC ogni due settimane), seguiti dai taxani nello schema che considera paclitaxel settimanale per 12 cicli ovvero paclitaxel o docetaxel bi/trisettimanale per 4 cicli. Altri schemi, meno utilizzati, prevedono combinazioni concomitanti di antracicline e taxani (TAC).

La preferenza per schemi di combinazione di Antraciclina e Taxano (sequenziale o concomitante) deriva primariamente dalla meta-analisi di Oxford condotta sui dati di chemioterapia adiuvante ²³.

Inoltre, diversi studi di neoadiuvante hanno dimostrato come l'aggiunta di un taxano a un regime a base di antracicline, in modo concomitante o sequenziale, sia associato a maggiori tassi di risposta^{12,24-29}. Ad esempio, nello studio NSABP-B27, 2.411 pazienti hanno ricevuto 4 cicli di AC neoadiuvante e quindi sono state randomizzate a non ricevere altra chemioterapia ovvero a ricevere ulteriori 4 cicli di docetaxel neoadiuvante (100 mg/m2 q3w) o ancora a ricevere chirurgia seguita da 4 cicli di docetaxel adiuvante¹². A un follow-up di 8 anni, rispetto a solo AC, l'incorporazione di docetaxel nel setting neoadiuvante ha portato a tassi più elevati di risposta clinica (91% contro 86%) e pCR (26% contro 13%) e nessuna differenza in sopravvivenza (OS: 75% vs. 74%; DFS: 62% e 59%).

Regimi senza antraciclina - Come nel setting adiuvante, anche nel setting neoadiuvante un regime senza antracicline può essere un'opzione ragionevole in pazienti selezionate, in particolare nei casi di malattia cardiaca, età avanzata, fattori di rischio cardiaco (i.e. ipertensione e diabete mellito). La combinazione TC (docetaxel e ciclofosfamide) è ampiamente utilizzata nel contesto adiuvante per la malattia HER2-negativa e l'impiego di questo regime in neoadiuvante è accettabile, anche se riportato in limitate esperienze^{32,33}.

Incorporazione di altri agenti chemioterapici - Quanto l'aggiunta di ulteriori agenti chemioterapici agli schemi a base di Antraciclina e Taxano possa migliorare i tassi di risposta, è ancora oggetto di ricerca. Nello studio GBG GeparQuattro, non sono stati osservati benefici dall'aggiunta di capecitabina al trattamento standard a base di A-T, sia in termini di incremento della chirurgia conservativa che di incremento del tasso di pCR³⁴. Analogamente, nello studio NSABP B-40, non è stato osservato alcun beneficio dall'aggiunta di gemcitabina o capecitabina a docetaxel (T) seguita da doxorubicina e ciclofosfamide (AC), sia in termini di risposta clinica completa (cCR) o pCR che di chirurgia conservativa. Allo stesso modo, la sopravvivenza (OS e DFS) non è stata influenzata dall'aggiunta di capecitabina o gemcitabina^{35,36}.



<u>Regimi contenenti platino</u> –L'aggiunta di carboplatino ai regimi di chemioterapia neoadiuvante a base di antracicline e taxani in caso di carcinoma mammario triplo negativo è stata valutata in diversi studi.

QUESITO CLINICO N. 14 (RIFERIRSI AL quesito GRADE n. 5) (Figura n. 9)

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

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nelle donne con carcinoma mammario triplo negativo (recettori ormonali negativi ed HER2 negativo) candidate a ricevere chemioterapia primaria/neoadiuvante, l'aggiunta del platino ad uno schema standard con antracicline e taxani può essere preso in considerazione.	Positiva debole

Leggere capitolo 14- Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

Una recente revisione sistematica e metanalisi ha incluso 9 studi randomizzati (n=2109) che hanno confrontato regimi chemioterapici neoadiuvanti contenenti platino vs regimi privi di platino per pazienti con carcinoma mamamrio triplo negativo³⁷. Dei 9 studi inclusi, 7 confrontavano carboplatino + antracicline e taxani vs antracicline e taxani, di cui 5 (GEICAM/2006-3, GeparSixto GBG66, CALGB 40603 Alliance, UMIN000003355 and BrighTNess) presentavano lo stesso backebone chemioterapico con antracicline e taxani nei due bracci di randomizzazione. La metanalisi di questi 5 studi ha mostrato come l'aggiunta di platino si associ ad un'aumentata probabilità di ottenere una risposta patologica completa (54.2% vs 37.1% OR 2.04; 95% CI 1.39-3.00). Tuttavia, l'utilizzo del platino non è risultato associato ad una significativamente migliore sopravvivenza in termini di event-free survival o overall survival.

Nel CALGB 40603, l'aggiunta di carboplatino ogni tre settimane a paclitaxel settimanale seguita da AC "dose-densa" non ha dimostrato a distanza di 3 anni alcun beneficio in EFS³⁸; al contrario, nello studio GeparSixto l'aggiunta di carboplatino, a uno schema chemioterapico non convenzionale, ha permesso di osservare un miglioramento assoluto del 10% in termini di sopravvivenza (EFS)³⁹. Infine, dall'analisi di tutti e 9 gli studi inclusi, il trattamento con platino è risultato associato ad un maggior rischio di tossicità ematologiche di grado 3-4.

La terapia biologica

<u>Incorporazione dei farmaci antiHER2</u> - Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2+ candidate a terapia sistemica primaria, il trastuzumab associato a chemioterapia dovrebbe essere considerato in prima intenzione.

Nelle pazienti con tumori operabili HER2-positivi (stadio II-IIIA), uno studio randomizzato di fase II ha valutato l'aggiunta concomitante di trastuzumab a una chemioterapia con paclitaxel per 4 cicli e FE(75)C per 4 cicli^{40,41}. Lo studio che prevedeva l'arruolamento di 164 pazienti è stato chiuso prematuramente dopo



solo 42 pazienti randomizzate per il riscontro di un significativo incremento del tasso di pCR con l'utilizzo del trastuzumab (65% vs 26%). La cardiotossicità è stata modesta alle dosi somministrate. L'analisi aggiornata (con ulteriori 22 pazienti) ha confermato l'elevata percentuale di pCR, l'assenza di riprese di malattia e l'assenza di tossicità significative. Nelle pazienti con tumori HER2+ localmente avanzati o infiammatori uno studio randomizzato (studio NOAH) ha confrontato la sola chemioterapia (doxorubicinapaclitaxel x 3 cicli seguita da paclitaxel x 4 cicli seguita da CMF x 3 cicli) con la stessa chemioterapia in combinazione con il trastuzumab, prima del trattamento chirurgico. L'aggiunta del trastuzumab ha aumentato significativamente la percentuale di pCR sia nella popolazione complessiva che nel sottogruppo di pazienti con la mastite carcinomatosa (38% verso 20%). Lo studio ha inoltre dimostrato un vantaggio assoluto del 15% in EFS a 5 anni a favore di trastuzumab^{42,43}. Complessivamente, da un a metanalisi di 5 studi, l'aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia neoadiuvante è risultata associata ad una maggiore probabilità di ottenere una pCR (38% vs 21%, RR 1.85, 95% CI 1.39-2.46, p<0.001)⁴⁴. Sebbene non sia emerso un rischio clinicamente significativo di cardiotossicità con i regimi che prevedevano trastuzumab concomitante ad antracicline nel trattamento neoadiuvante del carcinoma HER2+40-43,45, lo schema più diffuso rimane la sequenza di antracicline e taxani con il trastuzumab somministrato in concomitanza con i taxani.

Studi recenti hanno valutato il ruolo di altri farmaci anti-HER2 (lapatinib e pertuzumab) nel trattamento neoadiuvante del carcinoma HER2+, evidenziando come la combinazione di chemioterapia con due agenti anti-HER2 (doppio blocco) produca i tassi di pCR più elevati mai finora osservati (sino al 65%)⁴⁶⁻⁴⁹. Tuttavia, In particolare le evidenze di efficacia di pertuzumab in fase neoadiuvante provengono dagli studi Neosphere e Tryphaena^{48,49}.

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

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

La terapia endocrina

I primi studi di terapia endocrina neoadiuvante (NET) hanno valutato il ruolo del tamoxifene come trattamento di scelta per le donne anziane con diagnosi di carcinoma mammario, evidenziando tassi di risposta clinica superiori al 30% e una sopravvivenza globale simile a quella ottenuta con la sequenza chirurgia-tamoxifene, a scapito di un peggior controllo loco-regionale di malattia⁵⁰. Lo studio IMPACT ha confrontato l'efficacia di anastrozolo vs. tamoxifene vs. la combinazione di anastrozolo e tamoxifene nel setting neoadiuvante⁵¹. La conversione a chirurgia conservativa per le pazienti candidate a mastectomia è stata maggiore nel braccio con anastrozolo rispetto a quello con tamoxifene e rispetto alla combinazione (rispettivamente: 46%, 22% e 26%). Similmente, nello studio PROACT, che ha valutato 3 mesi di trattamento preoperatorio con anastrozolo vs. tamoxifene, la conversione a chirurgia conservativa per le pazienti non immediatamente operabili è stata maggiore nel braccio con anastrozolo (44% vs. 31%)⁵². Risultati analoghi sono stati ottenuti con letrozolo vs. tamoxifene (studio PO24)⁵³. Nel 2016 una metanalisi di dati individuali⁵⁴ ha valutato l'impatto della Nterapia endocrina neoadiuvante in 20 studi randomizzati (3490 pazienti), osservando come nella malattia HR-positivi il trattamento endocrino pre-operatorio ottenga risultati simili per risposte cliniche, radiologiche e patologiche, nonché per conversioni a chirurgia conservativa, rispetto a quanto ottenga la chemioterapia neoadiuvante nello stesso setting ma con evidenti vantaggi in termini di tollerabilità. Sebbene non sia stato definito uno standard per quanto riguarda la durata della terapia endocrina neoadiuvante, gli studi disponibili suggeriscono una durata di almeno 3-4 mesi, monitorando regolarmente la risposta clinica e considerando l'approccio chirurgico nel momento in cui intercorrano segni di progressione⁵⁰⁻⁵⁵. Nelle pazienti sottoposte a terapia endocrina neoadiuvante il tasso di pCR è molto basso, per lo più intorno all'1%⁵⁶: pertanto, la valutazione della pCR quale fattore predittivo



di beneficio terapeutico non è utile in tale setting. Vari studi hanno esaminato il ruolo di Ki67 con l'obiettivo di identificare un end-point biologico surrogato capace di informare circa l'impatto clinico. In particolare, lo studio POETIC ha valutato, in 4.350 pazienti post-menopausali affette da carcinoma mammario HR-positivi, l'impatto del trattamento endocrino peri-operatorio, con particolare riguardo alla riduzione del livello di Ki67 dopo 2 settimane di terapia ormonale con antiaromatasi. L'effetto della riduzione di Ki67 al disotto della soglia del 10% (con valore di partenza superiore) è risultato un consistente predittore di sopravvivenza e un possibile strumento per la scelta dell'ottimale terapia post-chirurgica⁵⁷.

VALUTAZIONE POST-TRATTAMENTO

Le pazienti che ricevono un trattamento neoadiuvante devono sottoporsi a periodiche valutazioni cliniche durante il periodo di cura per valutare la risposta e assicurarsi che il tumore non progredisca. Per le pazienti in progressione durante il trattamento neoadiuvante, e che sono giudicate comunque operabili, è suggerito l'anticipo della fase chirurgica. Diversamente, le pazienti giudicate inoperabili, dovrebbero essere proposte per una nuova linea di chemioterapia, con farmaci non cross-resistenti, con l'obiettivo di ricreare eventuali opportunità di chirurgia mammaria e/o di radioterapia.

La chirurgia mammaria - La chirurgia definitiva dovrebbe essere programmata al recupero dalle tossicità del trattamento neoadiuvante e in genere entro 3-8 settimane dal termine della terapia sistemica. Una volta che la paziente ha completato la chemioterapia neoadiuvante (NACT), nella maggior parte dei casi è sufficiente un esame fisico, eventualmente associato all'esame ecografico mammario e dell'ascella omolaterale. La risonanza magnetica (MRI) è raccomandata quale controllo strumentale di malattia al termine della NACT in tutti i casi in cui fosse disponibile la valutazione basale. Inoltre, la MRI può essere utile nei casi in cui il tumore non fosse stato ben visualizzato o se una migliore definizione dell'estensione di malattia post-NACT fosse in grado di modificare l'approccio chirurgico. Diversamente, la FDG-PET non è adeguata per la rilevazione della malattia residuale post-NACT⁵⁸. Nonostante l'accuratezza degli strumenti di rilevazione, va segnalato che la correlazione tra le misurazioni del tumore mediante esame fisico e/o imaging (mammografia, US o MRI) e le dimensioni del tumore alla rilevazione patologica finale rimane piuttosto modesta⁵⁹⁻⁶¹. In genere, le dimensioni della neoplasia residua guidano la resezione parenchimale, e una resezione completa di tutto il letto tumorale iniziale non è necessaria. Sebbene la raccomandazione sui margini "NO INK ON TUMOR" sia adottabile anche dopo chemioterapia neoadiuvante, un recente Panel di esperti suggerisce margini più ampi in caso di malattia residua multifocale⁶².

<u>La chirurgia ascellare</u> - Le pazienti senza evidenza clinica e/o strumentale di coinvolgimento linfonodale prima o durante la NACT, che non abbiano già subito SLNB, possono essere sottoposte a SLNB post-NACT, al fine di orientare l'ottimale approccio chirurgico.

Deve essere tenuto presente che, rispetto ai casi di chirurgia upfront, il tasso di falsi negativi (FN) alla valutazione SLNB post-NACT appare più elevato e può essere ridotto analizzando più di un linfonodo sentinella (almeno 3), come prima descritto (vedi Cap 5.1.2).

Per le pazienti che hanno ricevuto una valutazione SLNB prima di intraprendere la NACT, le decisioni circa la scelta della chirurgia ascellare si baseranno sui risultati di tale biopsia. Queste pazienti non dovrebbero essere sottoposte ad ulteriore analisi di SLNB al termine di NACT.

Per le pazienti con evidenza clinica e/o strumentale di coinvolgimento ascellare pre-NACT (basale), confermato da un agoaspirato/agobiopsia ovvero per i casi di evidente esteso interessamento clinico linfonodale (cN2-N3), l'ottimale chirurgia definitiva dovrebbe considerare la dissezione ascellare omolaterale. In casi selezionati, per le pazienti che diventano cN0 post-NACT, l'opzione del SLNB può essere considerata, specialmente con procedure che riducano il rischio di falsi-negativi (i.e. > 2 SLNB). Per le pazienti che diventano cN0 post-NACT e risultano SLNB-negative, l'opzione di omettere la dissezione ascellare è ancora oggetto di studio e rappresenta un'opportunità da discutere singolarmente in ambito



multidisciplinare. Per i dettagli circa l'ottimale approccio chirurgico ai linfonodi ascellari si rimanda al Cap 5.1.2.

<u>La terapia post-chirurgica</u> - Di norma, non vi è necessità di un ulteriore trattamento chemioterapico adiuvante se è stata completata una precedente chemioterapia per 6-8 cicli. Nel caso di una mancata risposta al trattamento chemioterapico neo-adiuvante, la strategia post-chirurgica va comunque individualizzata. In particolare se la paziente non ha ricevuto antracicline e/o taxani in fase pre-chirurgica potrebbe ricevere questi farmaci in fase adiuvante. Uno studio di fase 3 ha mostrato come un trattamento adiuvante con capecitabina, nelle pazienti che non avevano ottenuto pCR post-NACT contenente antracicline e texani, sia in grado di migliorare la sopravvivenza libera da malattia (74,1% vs 67,6%, p= 0,01) e la sopravvivenza globale a 5 anni rispetto al gruppo di controllo senza capecitabina (89,2% vs 83,6% p= 0,01). Nell'analisi per sottogruppi il beneficio è risultato maggiore nel sottogruppo con recettori ormonali negativi⁶³.

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

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

La radioterapia è indicata dopo la chirurgia mammaria sulla base delle caratteristiche cliniche iniziali del tumore (cT e cN) e delle informazioni acquisite dopo l'intervento chirurgico (ypT e ypN).

7. Gestione del follow up

Esame clinico	Anamnesi ed esame obiettivo dovrebbero essere eseguiti ogni 3-6 mesi nei primi tre anni dal trattamento primario, ogni 6-12 mesi nei successivi 2 anni e poi annualmente ¹ .
Mammografia	La mammografia dovrebbe essere eseguita entro un anno dalla mammografia che ha diagnosticato la neoplasia (nelle donne sottoposte a chirurgia conservativa, una mammografia dopo almeno 6 mesi dalla fine della radioterapia), poi una volta all'anno ²⁻³
Monitoraggio degli effetti collaterali dei trattamenti	In caso di terapia con <i>inibitori dell'aromatasi</i> è raccomandabile un controllo periodico dei livelli ematici di colesterolo e trigliceridi, così come della densitometria ossea. In caso di terapia con <i>tamoxifene</i> , una valutazione ginecologica annuale (visita ed eventuale ecografia pelvica) può essere presa in considerazione, pur riconoscendo l'assenza di evidenza a sostegno della utilità clinica ⁴ Nelle pazienti asintomatiche a rischio di cardiotossicità è raccomandabile un ecocardiogramma a 6 - 12 mesi dal termine di un trattamento con antracicline e/o trastuzumab ⁵
Promozione di corretti stili di vita	Tutte le pazienti dovrebbero essere incoraggiate ad adottare uno stile di vita sano (limitazione del consumo alcolico, astensione dal fumo se fumatrici, attività fisica regolare, riduzione del peso corporeo con opportuno programma nutrizionale se obese o in sovrappeso) ⁴
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche i seguenti esami non sono raccomandati: RMN della mammella; TC encefalo-torace-addome; TC-PET con FdG; esami del sangue; radiografia del torace; ecografia addominale, scintigrafia ossea; determinazione dei marcatori tumorali (CEA, CA 15.3, CA 125 ecc.)

- 1. Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al: Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. Oxford, United Kingdom, Cochrane Library, CD001768, 1, 2005.
- 2. Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, et al: Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: A systematic review. Breast 11:228-235, 2002.
- 3. Lash TL, Fox MP, Buist DS, et al. Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors. J Clin Oncol 2007;25:3001-3006.
- 4. Senkus E, Kyriakidesn S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 (S5): v8-v30



- 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. <u>J Clin Oncol 35:893-911</u>, 2017.
- 6. The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. JAMA 1994; 271:1587-1592.
- 7. Palli D, Russo A, Saieva C, et al. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-up. JAMA 1999;281:1586.
- 8. Hurria A, Leung D, Trainor K, et al. Screening chest imaging studies are not effective in the follow-up of breast cancer patients. J Oncol Manag 2003;12:13-15.
- 9. Wickerham L, Fisher B, Cronin W. The efficacy of bone scanning in the follow-up of patients with operable breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1984;4:303-307.
- 10. Kokko R, Holli K, Hakama M. Ca 15-3 in the follow-up of localised breast cancer: a prospective study. Eur J Cancer. 2002;38:1189-1193.

INTRODUZIONE - Secondo il rapporto AIRTUM 2017, complessivamente in Italia vivono 767.000 donne che hanno avuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 43% di tutte le donne che convivono con una precedente diagnosi di tumore e pari al 23% di tutti i casi prevalenti. Questi dati sono in linea con l'epidemiologia di malattia che si registra anche negli altri paesi occidentali (1-3). Le pazienti che vivono decenni oltre la diagnosi di tumore al seno sperimentano i normali problemi dell'invecchiamento, che sono spesso aggravati dagli effetti tardivi della patologia e delle terapie oncologiche ricevute. Per questo le pazienti meritano una particolare attenzione e sorveglianza post-trattamento. Non vi è una chiara evidenza di ciò che costituisca la migliore pratica nella gestione delle pazienti in follow up e questo contribuisce a determinare una certa variabilità nelle proposte assistenziali e di sorveglianza post-trattamento [4,5].

OBIETTIVI – Nel corso del 2015 sono state pubblicate le linee-guida dell'ACS/ASCO sulla gestione del follow-up del paziente dopo neoplasia della mammella [5-6]. L'obiettivo principale della sorveglianza dopo il trattamento primario del carcinoma mammario è il tempestivo riconoscimento di recidive di malattia potenzialmente suscettibili di trattamento con intento radicale, in particolare la recidiva loco-regionale ovvero i secondi tumori mammari. Inoltre, il follow-up deve essere volto all'identificazione e al trattamento di eventuali sequele fisiche e/o psicosociali indotte dal tumore e/o dai trattamenti oncologici, alla valutazione dell'aderenza alla terapia antiormonale, alla promozione e al mantenimento di uno stile di vita sano, alla definizione del rischio eredo-familiare, alla prevenzione secondaria di altri tumori.

GESTIONE DEL FOLLOW-UP

Il tumore della mammella deve essere considerato una condizione cronica, anche nelle pazienti che rimangono libere da malattia e che pertanto devono ricevere le cure e le attenzioni riservate a tutte le altre condizioni croniche note alla medicina di base. Al termine del follow up specialistico oncologico (in genere dopo 5 anni) la paziente può essere affidata al Medico di Medicina Generale (MMG), con indicazione a proseguire controlli mammografici e visita clinica annuali. In realtà, le linee-guida della Società Americana di Clinical Oncology (ASCO) suggeriscono che le pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale (tumore <5 cm e un numero di linfonodi positivi < 4) possano passare precocemente a un programma di sorveglianza oncologica esclusivamente presso il MMG, eventualmente dopo il primo anno di sorveglianza specialista [6]. Questo approccio deve ottenere l'accordo del MMG e della paziente e deve essere inserito in contesto di sorveglianza di rete, con la possibilità dell'intervento specialistico ogni qualvolta necessario.

ESAMI UTILI AL FOLLOW-UP

Anamnesi ed esame fisico

Anamnesi - La raccolta anamnestica e l'esame fisico sono due strumenti decisivi per rilevare una recidiva di tumore al seno [6-10]. E' suggerito che le pazienti vengano visitate ogni 3-6 mesi durante i primi tre anni dopo la fine della terapia, ogni 6-12 mesi per i successivi due anni, e quindi ogni anno secondo le raccomandazioni delle società scientifiche internazionali [11]. Tuttavia, questo programma è arbitrario; nessuno studio ha valutato il beneficio di visite cliniche meno frequenti in pazienti con malattia a basso rischio o visite più frequenti in pazienti con malattia ad alto rischio [12].



Imaging mammario

Mammografia - Sebbene le evidenze siano limitate, la sorveglianza mammografica sembra associarsi a una riduzione di mortalità tra le donne con pregressa neoplasia mammaria, indipendentemente dall'età [13-18]. Quest'osservazione è stata meglio confermata in uno studio caso-controllo che ha confrontato l'utilizzo della mammografia nelle donne di età superiore ai 65 anni, sopravviventi oltre 30 mesi dalla diagnosi di tumore al seno [17], dimostrando un vantaggio di sopravvivenza a favore della sorveglianza mammografica (odds ratio [OR] 0,83, 95% CI 0,72-0,95). Considerato il tasso di recidiva locali pari al 4% [19], uno degli scopi della sorveglianza mammografica post-trattamento è esattamente quello di intercettare tempestivamente le ricorrenze locali di malattia dopo chirurgia conservativa. Inoltre, la sorveglianza mammografica può contribuire alla tempestiva diagnosi di secondi tumori mammari. Va osservato che manca una solida evidenza circa i tempi ottimali della sorveglianza mammografica nelle donne operate [16,20], anche se di norma è suggerita una cadenza annuale. Nonostante la prassi consolidata, va rilevato che tanto per la recidiva locale, quanto per il tumore controlaterale, mancano solidi studi controllati capaci di definire con certezza l'impatto della mammografia di sorveglianza in termini di sopravvivenza nell'intera popolazione di pazienti operate per tumore al seno [21-27].

RMN mammaria - La risonanza magnetica mammaria (RMN) non è raccomandata quale esame di routine nel follow up del tumore mammario. Una revisione sistematica della letteratura ha incluso 10 studi (n = 494) che indagavano il ruolo della RMN nell'individuazione di recidive [28] senza dimostrare vantaggi rispetto alla mammografia. Eventualmente, la RMN mammaria può essere considerata nel sospetto clinico di recidiva, quando l'indagine mammografia fosse inconcludente [29]. Diversamente, la RMN mammaria è indicata nel follow-up di donne ad alto rischio di malattia in presenza di mutazione BRCA nota o di una storia familiare fortemente suggestiva.

Ecografia mammaria - L'uso routinario dell'ecografia mammaria come parte integrante della sorveglianza post-chirurgica non è raccomandato. L'aggiunta dell'ecografia mammaria alla mammografia di screening è stata valutata in uno studio in cui 2809 donne ad alto rischio di carcinoma mammario senza la dimostrazione che l'ecografia fosse capace di una migliore resa diagnostica (da 8 a 12 per 1000 donne, CI 95% 1,1-7,2), a fronte di un aumentato tasso di falsi positivi (4,4 contro 10,4%) [30].

Sospensione dell'imaging mammario – Non esiste una soglia d'età delle pazienti tale da suggerire l'eventuale sospensione dell'imaging mammario di sorveglianza. Infatti, la mammografia di screening è raccomandata per tutte le pazienti sopravviventi con una ragionevole aspettativa di vita [31]. Infatti, i dati disponibili suggeriscono come la mammografia sia in grado di ridurre il rischio di morte anche tra le pazienti anziane con pregressa diagnosi di tumore mammario [16,17].

Altri esami strumentali

<u>Valutazione della densità ossea</u> (vedere anche capitolo 5.2.5)- Le donne con una storia di carcinoma mammario possono presentare un aumentato rischio di osteoporosi a seguito dei trattamenti oncologici ricevuti. Pertanto, le linee-guida internazionali includono l'esecuzione di una valutazione di screening di base (i.e. assorbimetria a raggi X a doppia energia) tipicamente nei casi di [32]:

- donne di età superiore ai 65 anni
- donne di età compresa tra 60 e 64 anni se con storia familiare di osteoporosi, o peso corporeo <70 kg, o storia di una frattura non traumatica o altri fattori di rischio per l'osteoporosi (ad es. fumo, stile di vita sedentario, uso di alcol)
- donne in postmenopausa che assumono inibitore dell'aromatasi (IA)
- donne in premenopausa che sviluppano una menopausa prematura di tipo iatrogeno.

In questo ambito, non è chiaro quale ruolo debba svolgere la supplementazione di vitamina D nelle donne trattate per carcinoma mammario, né se i livelli ematici debbano essere controllati regolarmente. In assenza di evidenze, la valutazione dei livelli di vitamina D e il ruolo dell'integrazione di vitamina D dovrebbero essere assimilati a quanto vale per la popolazione generale.



<u>Consulenza genetica</u> – Le pazienti sopravviventi al tumore mammario che non abbiano già eseguito i test genetici, debbono essere candidate ai test, qualora ne occorressero i criteri di eleggibilità. In particolare i test per BRCA dovrebbero essere sempre considerati per gli uomini e per le donne con diagnosi di malattia in età inferiore a 40 anni o con una storia familiare di cancro al seno o alle ovaie [31]. Prima di eseguire il test, è importante che le pazienti vengano informate sulle potenziali implicazioni (mediche e psico-sociali) correlate all'esito dei test per loro stesse e le loro famiglie Per questo si vedano le raccomandazioni oltre riportate, nel capitolo relativo al counseling genetico.

<u>Follow up intensivo</u> - Il follow up intensivo (di laboratorio e/o radiologico) non è indicato nel programma di sorveglianza post-trattamento. Questa evidenza emerge da alcuni studi prospettici del passato e in particolare da una meta-analisi del 2005 [33], che ha dimostrato l'assenza di vantaggio in termini di sopravvivenza a favore del follow up intensivo rispetto a un approccio standard (OS: hazard ratio [HR] 0,96, IC 95% 0,80-1,15. EFS: HR 0,84, IC 95% 0,71-1,00). Inoltre, va segnalato come i test di laboratorio e di imaging utilizzati per la sorveglianza presentino significativi tassi di falsi positivi e falsi negativi, accanto ad un aumento dei costi [34-37]. Questo vale anche per i marcatori tumorali sierici (38-41) di cui è nota la scarsa sensibilità/specificità e che non dovrebbero essere utilizzati nel follow up [41,42-44]. La misurazione dei marcatori tumorali sierici dovrebbe essere confinata al solo monitoraggio la risposta al trattamento nei casi di tumore metastatico, in assenza di malattia facilmente misurabile [45].

<u>Imaging toracico</u> - Né la radiografia del torace né la tomografia computerizzata (TC) sono raccomandate per lo screening polmonare nella paziente asintomatica [46-49]. In una serie di 416 pazienti sottoposte a sorveglianza con imaging toracico di routine dopo aver completato il trattamento primario per carcinoma mammario, solo nove pazienti presentavano metastasi polmonari isolate. [50].

<u>Scintigrafia ossea</u> - Non ci 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 [51-54].

<u>Imaging addomino-pelvico</u> - Né l'ecografia del fegato né le scansioni TC addomino-pelviche sono raccomandate nella sorveglianza post-trattamento [56-58]. In un'ampia serie di oltre 2400 pazienti osservate per un periodo di nove anni, le metastasi pelviche erano sito di malattia metastatica solo in 13 pazienti (0,5%) [57]. Tuttavia, i risultati radiologici hanno condizionato oltre 200 procedure aggiuntive di radiologia interventistica e 50 interventi chirurgici, di cui l'84% ha dato alla fine risultato negativo.

Scansione <u>PET</u> - non vi è alcun ruolo per la tomografia a emissione di positroni (PET) nel follow-up post-trattamento. In studi retrospettivi di coorte e in una meta-analisi di 16 studi, mentre la PET si è rivelava costantemente più sensibile rispetto ai tradizionali strumenti di imaging per la diagnosi tempestiva della recidiva di malattia [59-61], tuttavia, l'impatto sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita rimaneva elusivo.

<u>Promuovere uno stile di vita sano</u> – Alcune osservazioni suggeriscono come l'esercizio fisico, il controllo dell'obesità e la riduzione dell'uso di alcol siano condizioni associate a un ridotto rischio di recidiva e di morte nelle pazienti operate per carcinoma mammario [62-65]. Inoltre, l'esercizio fisico sembra migliorare la qualità della vita nelle pazienti, che dovrebbero quindi essere incoraggiate ad adottare uno stile di vita fisicamente attivo dopo il trattamento oncologico.

Gestione dei sintomi e degli effetti collaterali dei trattamenti

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

Tossicità cardiaca

Gli schemi chemioterapici contenenti antracicline si associano ad aumentato rischio di tossicità cardiaca dose-dipendente. La tossicità acuta durante o al termine dell'infusione, generalmente reversibile, si verifica



in < 1% dei casi; quella cronica può manifestarsi precocemente (durante o entro 12 mesi dal termine della chemioterapia), come avviene nel 1,6%-2,1% dei casi o tardivamente (oltre 12 mesi dal termine del trattamento) nel 1,6%-5,1% dei casi [66]. Dati provenienti dai registri statunitensi (SEER) indicano che il 38% delle pazienti di età > 65 anni trattate con antracicline manifesta uno scompenso cardiaco nell'arco della vita, il rispetto al 32% e 29% delle pazienti che non hanno ricevuto schemi contenti antracicline o che non hanno ricevuto chemioterapia [67]. Recentemente, è stato pubblicato uno studio caso-controllo canadese che ha coinvolto circa 99000 donne con diagnosi di carcinoma della mammella in stadio precoce: nelle donne di età >66 anni, sopravviventi oltre 5 anni dalla diagnosi, la mortalità cardiovascolare è stata la principale causa di morte, superando quella per carcinoma della mammella [68] ed enfatizzando l'importanza della sorveglianza cardiologica in queste pazienti.

Nel 2017, l'ASCO ha pubblicato le linee-guida sulla prevenzione ed il monitoraggio della cardiotossicità nei pazienti che abbiano ricevuto trattamenti cardiotossici in età adulta [60].

In particolare, sono stati definiti pazienti ad alto rischio di cardiotossicità i casi trattati con :

- antracicline a dosi moderate (i.e., doxorubicina a dose cumulativa <250 mg/m2, epirubicina < 600 mg/m2), in combinazione a radioterapia a dosi < 30Gy (se l'aia cardiaca compresa nei campi di trattamento).
 - trastuzumab, in trattamento sequenziale dopo antracicline a dosi moderate
 - antracicline a dosi moderate o trastuzumab, in presenza, di fattori di rischio cardiovascolari (≥2
 - fra i seguenti: fumo, ipertensione, diabete, dislipidemia, obesità); età ≥60 anni; funzione cardiaca compromessa (durante o dopo il trattamento: frazione di eiezione ventricolare sinistra borderline, fra 50-55%; storia di infarto del miocardio; valvulopatia).

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

Le linee-guida della Società Europea di Oncologia [70] suggeriscono, in assenza di indicazioni specifiche, una valutazione cardiologica a 6 mesi dal termine della chemioterapia, da ripetere annualmente per 2 o 3 anni e quindi ogni 3-5 anni. Le pazienti ad alto rischio, quelle che hanno ricevuto elevate dose cumulativa di antracicline e le pazienti anziane possono essere sottoposte a un monitoraggio più frequente.

Le linee guida NCCN sottolineano l'importanza di una valutazione ecocardiografica entro 12 mesi dall'ultima dose di antracicline nelle pazienti > 65 anni con fattori di rischio (ipertensione, dislipidemia, diabete, LVEF ridotta al basale), eventualmente per considerare un precoce inizio di terapia cardiologica in presenza di sintomi prodromici.

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

Le linee-guida della Società Europea suggeriscono una valutazione cardiologica a 3, 6 e 9 mesi durante il trattamento e quindi a 12 e 18 mesi o qualora clinicamente indicato[70]. Il rischio di malattie cardiovascolari aumenta all'aumentare dell'età, per cui le donne in età premenopausale che ottengono una menopausa anticipata a causa dei trattamenti oncologici potrebbero essere a maggior rischio di eventi. La terapia con *inibitori dell'aromatasi* può favorire l'incremento dei livelli di colesterolo e lipidi serici [71-72] ed il rischio di diabete: queste pazienti dovrebbero pertanto essere sorvegliate per il più elevato rischio cardiovascolare.

Tossicità Ginecologica

<u>Sintomi della menopausa</u> – La sindrome da climaterio, con vampate di calore, secchezza e atrofia vaginale, può derivare tanto dalla menopausa indotta dalla chemioterapia quanto dalle terapie ormonali che le pazienti hanno ricevuto o ricevono nella fase post-chirurgica.



<u>Vampate di calore</u> – In caso di vampate di calore legate a trattamenti antitumorali ricevuti, le pazienti possono beneficiare di una terapia farmacologica non-ormonale come il gabapentin o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina/inibitori del reuptake della serotonina e norepinefrina (SSRI / SNRIs). Per questi ultimi vale cautela nei casi di trattamento con tamoxifene, dato che gli SSRI possono interferire con il metabolismo del tamoxifene per via del CYP2D6. L'agopuntura costituisce un'alternativa non farmacologico al controllo delle vampate di calore, con risultati incoraggianti, misurati nel contesto di studi clinici controllati [73,74].

<u>Disfunzione sessuale</u> – La dispareunia e il calo della libido sono spesso eventi che si accompagnano ai trattamenti oncologici che le pazienti ricevono per la cura del tumore mammario. Le conseguenze di una diagnosi di cancro al seno possono produrre cambiamenti nell'immagine corporea femminile, indurre tensioni nella relazione di coppia e contribuire a peggiore la vita sessuale [75]. È stato osservato come la disfunzione sessuale si associ a fasi di depressione nelle pazienti in follow up per tumore al seno. [76]. È importante che i medici non sottovalutino i disturbi della sfera sessuale ed eventualmente riferiscano le pazienti e/o le coppie a esperti psicologi/sessuolgi. 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 [77-79].

<u>Fertilità e gravidanza dopo il tumore al seno</u> - 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 che la gravidanza è comunque sicura anche prima dei 2 anni [80-81]. Inoltre, i precedenti trattamenti per il tumore al seno non sembrano aumentare il rischio di malformazioni congenite [82]. Tuttavia, a causa dei rischi di teratogenicità da tamoxifene, le pazienti dovrebbero attendere almeno 3 mesi dalla cessazione del farmaco prima di tentare la gravidanza.

Contraccezione dopo il tumore al seno - In assenza di dati prospettici, le linee-guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) suggeriscono di evitare la contraccezione di tipo ormonale nelle donne con una storia attuale o pregressa di tumore mammario (in particolare nelle pazienti con recettori ormonali positivi). I medici dovrebbero discutere con la paziente circa l'uso di metodi contraccettivi di barriera di tipo non ormonale (preservativo, diaframma, IUD rame) e in questo aiutare la donna a scegliere il metodo più coerente con il proprio stile di vita e convinzioni.

8. Trattamento della recidiva loco-regionale

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

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

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

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

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



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

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

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

Le pazienti con recidiva locale, inizialmente sottoposte a mastectomia, dovrebbero essere sottoposte ad escissione chirurgica della lesione, con l'obiettivo di ottenere margini di resezione indenni. Dopo asportazione della recidiva locale in una paziente precedentemente sottoposta a mastectomia ma non a radioterapia, la radioterapia sulla parete è raccomandata. Il trattamento con radioterapia adiuvante o esclusivo delle stazioni linfonodali non ha invece dato indicazioni univoche e deve essere individualizzato. Le pazienti con recidiva locale dopo una iniziale chirurgia conservativa dovrebbero essere sottoposte a mastectomia con stadiazione ascellare nel caso in cui non sia stata effettuata in precedenza una dissezione del cavo ascellare di I/II livello. Esistono dati limitati a supporto della ripetizione del linfonodo sentinella in pazienti con recidiva locale trattate inizialmente con chirurgia conservativa ed asportazione del linfonodo sentinella¹¹.

In situazioni selezionate, è comunque possibile considerare una seconda chirurgia conservativa, in particolare se la paziente non aveva ricevuto radioterapia sul volume mammario. Il diametro della recidiva (< 2cm) ed il tempo di intervallo dalla chirurgia primaria (> 4 anni) sono i due fattori che permettono di identificare donne possibilmente candidate ad un re-intervento conservativo e con buona possibilità di successo^{12,13}.

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

Il trattamento sistemico deve prendere in considerazione le caratteristiche biologiche della recidiva (recettori ormonali, HER2, Ki67) ed essere adeguato di conseguenza. Nelle pazienti con recettori ormonali positivi, è raccomandato l'uso dell'ormonoterapia successiva al trattamento locale e nelle pazienti con tumore HER2-positivo dovrebbe essere considerato un nuovo trattamento con agenti anti-HER2, in associazione a chemioterapia o terapia ormonale¹⁵.

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

9. Trattamento della malattia metastatica (Stadio IV)

Solo il 5% circa dei tumori della mammella si presenta metastatico *de novo*, mentre la maggior parte delle diagnosi di malattia metastatica viene effettuata durante il follow-up successivo a trattamenti per la malattia



localizzata. Il rischio di recidiva nel tempo dipende principalmente dallo stadio alla diagnosi e dal sottotipo molecolare. Quest'ultimo si associa abitualmente anche ad un diverso *pattern* di siti metastatici (maggior rischio di metastasi ossee nelle neoplasie ER+/HER2-, maggior rischio di metastasi viscerali nei tumori *triple- negative*, maggior rischio di metastasi cerebrali nei tumori HER2-positivi)¹. Dopo aver documentato una ripresa della malattia, è opportuno eseguire una ristadiazione completa.

Carcinoma mammario METASTATICO: Valutazione diagnostica iniziale		
Stadiazione iniziale		
Esame obiettivo		
Esami di laboratorio		
Diagnostica per immagini "whole body" (es TAC, PET, scintigrafia ossea)		
Esami radiologici "mirati" (es TAC distrettuale, RMN)		
Biopsia della lesione metastatica*		

^{*} Considerare i seguenti fattori (uno o più): metastasi singola, incompatibilità tra andamento clinico e caratteristiche biologiche del tumore iniziale, assetto biologico del tumore primitivo, trattamenti oncologici successivi ed andamento clinico durante terapia, sede metastatica e possibilità di accesso, condizioni generali della paziente

La definizione dei possibili obiettivi del trattamento della malattia metastatica e la scelta più appropriata del trattamento sistemico devono tener conto di diversi fattori, tra cui il carico di malattia, le caratteristiche biologiche di malattia, la presenza di eventuali sintomi e/o di crisi viscerale, l'intervallo libero da malattia, precedenti trattamenti ricevuti, lo stato clinico generale della paziente, nonché le sue preferenze. In base a questa valutazione omnicomprensiva, la malattia metastatica può essere suddivisa in situazioni a basso rischio di mortalità a breve termine (malattia indolente) ed a rischio intermedio/alto (malattia aggressiva). Ovviamente, in questo distinguo, rimane fondamentale il giudizio clinicoLa malattia indolente è quella in cui vi è: lungo intervallo libero da malattia (> 24 mesi dal termine della terapia adiuvante), un interessamento metastatico prevalentemente osseo e/o ai tessuti molli, un numero limitato di lesioni metastatiche (come metastasi polmonari di piccolo volume e di numero limitato o interessamento epatico limitato e comunque inferiore al 30%). La malattia "aggressiva" è invece abitualmente quella che si presenta o con crisi viscerale o con un elevato numero di metastasi in organi multipli o con compromissione funzionale d'organo o con un breve intervallo libero di malattia (comparsa di metastasi durante la terapia adiuvante, o entro 12 mesi dal termine). La definizione di "crisi viscerale" identifica uno stato di disfunzione severa di un organo (definita sulla base delle indagini di laboratorio e dei sintomi clinici), con possibilità di rapida evoluzione e rischio di morte imminente, tale da richiedere una terapia ad effetto rapido (prevedendo che un trattamento ulteriore a progressione potrebbe non essere applicabile). Condizioni tipiche sono rappresentate dalla linfangite polmonare diffusa, dalla insufficienza epatica o respiratoria, o dalla meningosi neoplastica. La crisi viscerale non deve, quindi, essere confusa con i quadri di interessamento viscerale che si accompagnano a sintomi minori. Il trattamento del tumore mammario metastatico si prefigge essenzialmene di prolungare la sopravvivenza, ridurre o ritardare la comparsa dei sintomi, migliorare la qualità della vita.

La scelta della terapia sistemica tiene conto di tutte queste caratteristiche, ma *in primis* delle caratteristiche biologiche di malattia, in particolare dello stato dei recettori ormonali e di HER2: questi sono ad oggi gli unici due fattori predittivi validati nel tumore mammario.

La chemioterapia da sola o in associazione a farmaci biologici anti-HER2 rappresenta la prima opzione terapeutica nei tumori *triple- negative* o HER2+, rispettivamente. Nella malattia che esprime i recettori ormonali (sottogruppi Luminali) il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla terapia endocrina +/-farmaci biologici; solo nei casi con crisi viscerale è indicata la chemioterapia *d'emblée*.

Nonostante l'obiettivo del trattamento nella maggior parte dei casi di tumore mammario metastatico sia il controllo della malattia, vi è un un numero limitato di pazienti selezionati (2-3%) nei quali è possibile ottenere lunghe sopravvivenze o addirittura la guarigione. E' questo il caso della malattia oligometastatica (1-10% dei casi), nella quale può essere appropriato adottare strategie di trattamento aggressivo ed integrato (terapia sistemica e terapia loco-regionale) (Figura n. 10).

La biopsia della lesione metastatica – quando fattibile – deve essere considerata, in quanto può aiutare a confermare la diagnosi di malattia metastatica (specialmente nel caso di singola metastasi), può identificare



lesioni non maligne o un nuovo primitivo. Inoltre, siccome in un caso su otto è riportata globalmente una variazione dello stato dei recettori nella metastasi rispetto al tumore primitivo, la biopsia del sito metastatico può fornire elementi utili per la scelta del trattamento sistemico ottimale².

9.1 Strategia terapeutica in accordo al sottogruppo

9.1.1 Tumori con recettori ormonali positivi HER2 negativo (Figura n. 12)

Nelle pazienti con tumori a recettori ormonali positivi e HER2 negativo, in assenza di crisi viscerale o di significativa compromissione funzionale d'organo, la terapia endocrina – in associazione o meno a farmaci biologici (CDK4/6 inibitori o everolimus) - deve essere considerata la prima opzione di trattamento. La terapia endocrina è infatti in grado di fornire sopravvivenze simili a quelle ottenute con chemioterapia, con un minor numero di effetti collaterali e con una migliore qualità di vita. L'utilizzo di terapie endocrine dovrebbe proseguire (anche con linee successive) fino a quando è possibile considerare la malattia endocrinoresponsiva.

9.1.2 Tumori HER2 positivi (Figura n. 11)

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

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

9.1.3 Tumori triple-negative (Figura n. 12)

Nei tumori senza espressione di HER2 né dei recettori ormonali, la chemioterapia appare al momento l'unica opzione di trattamento, eventualmente in associazione ad agenti biologici (antiangiogenici).

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

Quando è indicato un trattamento ormonale (secondo i principi riportati sopra), la scelta della terapia, sia per la prima linea sia per quelle successive, si basa soprattutto sullo stato menopausale della paziente e sulla stima della sensibilità/resistenza ormonale, basata sulle terapie precedentemente eseguite in fase adiuvante o metastatica e sulla loro durata ed attività.

A- OPZIONI TERAPEUTICHE NELLA PRE-MENOPAUSA

Nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico ER-positivo/HER2 negativo in premenopausa, candidate a terapia ormonale per la malattia metastatica, il trattamento dovrebbe comprendere la soppressione ovarica con LHRH-analogo³⁻⁵. In tal modo, le opzioni di terapia endocrina in premenopausa comprendono anche quelle descritte per le donne in post-menopausa. In donne mai esposte a terapia ormonale, il tamoxifene aggiunto all'LH-RH analogo rappresenta un'opzione ragionevole.

In pazienti già trattate in adiuvante o in prima linea metastatica con tamoxifene +/- LHRH-analogo, può essere presa in considerazione l'associazione di un inibitore dell'aromatasi e LHRH-analogo⁶⁷. L'aggiunta in prima linea di un CDK 4/6 inibitore (palbociclib) alla terapia ormonale (inibitore delle aromatasi + LHRHanalogo) è stata recentemente approvata e rimborsata in Italia.



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

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

Nello studio Paloma 3, il 20% circa delle donne era in stato pre/perimenopausale in progressione ad una precedente linea di terapia con inibitore delle aromatasi e ha ricevuto la combinazione di fulvestrant+LHRH-analogo con palbociclib⁸. In questo studio, l'aggiunta di palbociclib alla terapia endocrina ha portato la median PFS da 4.6 mesi a 9.5 mesi (HR 0.46, 95% CI 0.36-0.59, p<0.0001). Nello specifico, nel sottogruppo di donne in premenopausa la PFS mediana è passata da 5.6 a 9.5 mesi con l'aggiunta di palbociclib (HR 0.50, 95% CI 0.29-0.87).

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

B-OPZIONI TERAPEUTICHE NELLA POSTMENOPAUSA

Non esistono evidenze relative alla migliore sequenza di trattamento ormonale nella paziente in postmenopausa con carcinoma mammario metastatico recettori ormonali positivi e HER2-negativo. Nella Figura 14 vengono indicate alcune opzioni di trattamento e sequenze terapeutiche che possono essere prese in considerazione in base ai risultati derivanti da vari studi clinici disponibili in letteratura, i quali sono stati condotti per lo più in pazienti con diversa esposizione alle varie terapie ormonali. I quesiti clinici affrontati di seguito sono invece relativi alla popolazione identificata nel singolo quesito, esplicitato secondo P.I.C.O.

FARMACI UTILIZZATI NEI TUMORI ER+/HER2- IN POSTMENOPAUSA

B.1-Inibitori delle aromatasi

Gli inibitori dell' aromatasi sono abitualmente preferiti a tamoxifene in prima linea, sulla scorta di un vantaggio in TTP/PFS; tuttavia, questi farmaci non hanno mai dimostrato un vantaggio in termini di OS rispetto al tamoxifene. Più recentemente, fulvestrant è risultato più efficace di un inibitore dell' aromatasi in prima linea, in pazienti mai pretrattate. L'aggiunta di un CDK4/6 inibitore ad un inibitore dell' aromatasi è risultato più efficace rispetto all'inibitore dell'aromatasi da solo; pertanto questa combinazione sembra al momento la terapia di scelta. Due dei tre CDK4/6 inibitori (palbociclib e ribociclib) sono attualmente approvati e rimborsati in Italia. La combinazione con inibitori di m-TOR al contrario non ha prodotto analoghi vantaggi in questa popolazione di pazienti non precedentemente esposta a terapie ormonali.

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

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

Pazienti con resistenza ad un precedente trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo (definita come progressione durante o entro 12 mesi dal termine del trattamento adiuvante o progressione durante o entro un mese dal termine del trattamento per la malattia avanzata) sono state trattate con la combinazione di everolimus ed examestane (confrontata con il solo examestane) (Livello di evidenza SIGN 1++). Tale associazione ha prodotto una riduzione relativa del rischio di progressione del 56% rispetto al trattamento con solo examestane (64% nella valutazione centralizzata), con un beneficio consistente in tutti i sottogruppi analizzati. Nonostante il significativo miglioramento in PFS, non sono state osservate differenze significative in sopravvivenza globale (30,9 vs 26,5 mesi, HR 0,89, p=0,14)¹⁰ (Livello di evidenza SIGN 1++). Risposte obiettive sono state riportate nel 9,5% dei casi ed un beneficio clinico nel 33%, a fronte di tossicità di grado 3-4 quali stomatite 8%, anemia 6%, ipeglicemia 4%, fatigue 4%,



polmonite non infettiva 4%. E' stata anche osservata una riduzione relativa del rischio di progressione ossea del 47% e una riduzione relativa del rischio di deterioramento della QoL del 26% ¹¹⁻¹³.

Nello studio di fase 2 BOLERO-4, everolimus è stato combinato con letrozolo in prima linea metastatica in 202 pazienti non precedentemente trattate per malattia metastatica (era ammessa terapia adiuvante, terminata da più di 12 mesi). La PFS mediana, a 29,5 mesi di follow up, è stata di 22 mesi (CI 95% 18,1-25,1), con un tasso di risposte obiettive del 42,6%¹⁴.

La combinazione di exemestane ed everolimus è approvata da AIFA "per il trattamento del carcinoma mammario avanzato con stato recettoriale ormonale positivo, HER2/neu negativo, in combinazione con exemestane, in donne in postmenopausa in assenza di malattia viscerale sintomatica dopo recidiva o progressione a seguito di trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo". Nello studio BOLERO-2 le pazienti trattate con everolimus + exemestante in prima linea dovevano essere recidivate durante o entro 12 mesi dal termine del trattamento adiuvante con AI non steroidei⁹

B.3-Fulvestrant

Il fulvestrant è un Selective Estrogen Receptor Downmodulator (SERD) attualmente registrato per uso clinico alla dose di 500 mg ogni 28 giorni, con una dose supplementare di 500 mg 14 giorni dopo la prima somministrazione).

Recentemente lo studio randomizzato di fase III FALCON, condotto in una popolazione non pretrattata con terapia ormonale, ha arruolato 462 pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario avanzato e recettori ormonali positivi, mai trattate con ormonoterapia (né nel setting adiuvante né metastatico)¹⁹. Il 55% delle pazienti aveva malattia viscerale. La PFS (endpoint primario) è risultata significativamente superiore da un punto di vista statistico nel gruppo fulvestrant 500 vs anastrozolo (16,6 mesi vs 13,8 mesi; HR=0,797, CI 95%, 0,637-0,999; p= 0,0486)¹⁹. All'analisi di sottogruppo predefinita, gli effetti del trattamento sono stati riportati in tutti i sottogruppi prespecificati, tranne che nel sottogruppo delle pazienti con metastasi viscerali ove non è stato evidenziato alcun vantaggio in PFS con fulvestrant 500. Invece, nel sottogruppo senza metastasi viscerali, è stata riportata una PFS di 22,3 mesi con fulvestrant 500 vs 13,8 mesi con anastrozolo¹⁹.

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

Sulla base di questi risultati, nell'agosto 2017 fulvestrant ha ricevuto l'estensione di indicazione e oggi in Italia fulvestrant (500 mg) è autorizzato da AIFA per il trattamento del carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico con recettori per gli estrogeni positivi nelle donne in postmenopausa:

- non precedentemente trattate con terapia endocrina,
- con ricaduta di malattia durante o dopo terapia antiestrogenica adiuvante, o progressione di malattia durante terapia antiestrogenica.

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

Sono stati sviluppati finora tre diversi farmaci in grado di bloccare selettivamente CDK4/6: palbociclib, ribociclib ed abemaciclib. Seppure considerati simili, questi farmaci presentano differente funzione chimica, diversa potenza nella inibizione di CDK4/6, nonché diverso spettro di tossicità. Al momento, abbiamo dati solidi e consistenti sull'utilizzo di CDK4/6 inhibitori provenienti da diversi studi clinici randomizzati condotti nel setting metastatico per pazienti con tumore mammario HR-positivo/HER2-negativo.

B.4.1 Palbocilib

Il primo CDK4/6 inibitore ad essere stato studiato è il palbociclib.

Lo studio di fase II PALOMA-1/TRIO-18 trial ha randomizzato 165 donne in postmenopausa con tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-negativo in prima linea di terapia a ricevere letrozolo o



letrozolo e palbociclib³⁴. L'aggiunta di palbociclib a letrozolo ha incrementato in maniera statisticamente significativa la PFS rispetto al solo letrozolo (20.2 versus 10.2 mesi, rispettivamente HR, 0.488; p = 0.0004)³⁴. L'evento avverso più frequentemente osservato è stata la neutropenia G3-4 (54% nel braccio sperimentale vs 1% nel braccio di controllo)³⁴.

Lo studio di fase III PALOMA-2 ha confermato la superiorità di palbociclib e letrozolo rispetto a letrozolo per pazienti con tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-negativo naïve al trattamento ³⁵. 666 pazienti in postmenopausa sono state randomizzate in una maniera 2:1 a ricevere letrozolo con palbociclib o placebo, rispettivamente. La PFS mediana è stata di 24.8 mesi nel braccio con palbociclib versus 14.5 mesi nel braccio con placebo (HR 0.58; p < 0.001) ²². Anche qui, la neutropenia G3-4 è stato l'evento avverso più frequente (66.4% nel braccio con palbociclib versus 1.4% nel braccio con placebo), con un tasso di neutropenia febbrile dell'1.8% nel braccio sperimentale e nessuna nel braccio di controllo³⁵.

Lo studio di fase III PALOMA-3 ha randomizzato 521 donne con tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-negativo pretrattato – indipendentemente dallo stato menopausale – a ricevere fulvestrant più palbociclib o fulvestrant più placebo²². La combinazione di palbociclib e fulvestrant ha incrementato significativamente la PFS (9.2 versus 3.8 mesi, HR 0.42; p < 0.001). L'evento avverso più comune è stato nuovamente la neutropenia G3/4 (62.0% con palbociclib versus 0.6% con placebo) ²². La neutropenia febbrile, però, si è verificata soltanto nello 0.6% delle pazienti trattate con palbociclib e nello 0.6% di pazienti che ha ricevuto placebo. All'analisi finale del PALOMA-3, la PFS mediana è stata di 9.5 mesi nel braccio con palbociclib e 4.6 mesi nel braccio con placebo (HR 0.46, p < 0.0001). L'aggiunta di palbociclib è stata superiore in tutti i sottogruppi³⁶. Il PALOMA-3 include la più ampia popolazione di donne in premenopausa nel setting della malattia endocrino-resistente. Una recente analisi condotta specificamente nelle donne in premenopausa trattate nell'ambito del PALOMA-3 con palbociclib più fulvestrant e goserelin (agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante_[LHRH]) ha mostrato una PFS mediana raddoppiata ed un tasso di ORR significativamente aumentato rispetto alla sola endocrinoterapia³⁷.

In Italia palbociclib è indicato per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2): in associazione ad un inibitore dell'aromatasi; in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente. In donne in pre - o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

B.4.2 Ribociclib

Ribociclib è un altro inibitore selettivo di CDK4/6 nell'armamentario terapeutico del tumore mammario. Lo studio di fase III MONALEESA-2 ha randomizzato 668 donne in postmenopausa con una nuova diagnosi di tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-negativo a ricevere letrozolo più ribociclib o placebo. Il trattamento sperimentale ha portato ad un aumento statisticamente significativo della PFS: ad un follow-up mediano di 18 mesi, la PFS è stata 63.0% nel braccio con ribociclib e 42.2% nel braccio con placebo ²⁶. La durata mediana della PFS è stata di 14.7 mesi (95% CI, 13.0 - 16.5) nel gruppo placebo (HR, 0.56; 95% CI, 0.43 - 0.72; P = 3.29×10–6 per superiorità) mentre non è stata raggiunta nel gruppo con ribociclib (95% CI, 19.3 –non raggiunta). Inoltre, ribociclib ha portato ad un più alto tasso di ORR, rispetto a letrozolo/placebo (52.7% versus 37.1%, p < 0.001). L'evento avverso più frequente è stata la neutropenia G3/4 (59.3% nel braccio con ribociclib versus 0.9% nel braccio con placebo) ²⁶.

Lo studio di fase III MONALEESA-7 è stato il primo studio dedicato alla valutazione di un CDK4/6 inhibitore come prima linea di trattamento per donne in pre- e peri-menopausa con tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-negativo ²⁷. In questo studio, l'aggiunta di ribociclib a tamoxifen o ad un inibitore delle aromatasi non-steroideo (NSAI) più goserelin ha migliorato significativamente la PFS rispetto a placebo più tamoxifen/NSAI più goserelin (23.8 versus 13.0 mesi, rispettivamente, HR=0.553, p=0.0000000983) ²⁷. Il beneficio derivante dal trattamento è stato consistente in tutti i sottogruppi ed indipendente dall'agente endocrino utilizzato ²⁷.

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



B.4.3 Abemaciclib

Abemaciclib è un altro potente inibitore selettivo di CDK4/6 con una più pronunciata inibizione di CDK4 ²⁹. Come per gli altri CDK4/6 inibitori, il beneficio maggiore è stato osservato nelle pazienti con tumore mammario HR-positivo/HER2-negativo, con un tasso di controllo di malattia dell' 81% rispetto al 33% osservato nelle pazienti con HR-negativo. Pazienti con tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-positivo e HR-positivo/HER2-negativo ampiamente pre-trattate hanno avuto un tasso di beneficio clinico (CBR) di 54.5% e 64%, rispettivamente ³⁰. Nel sottogruppo HR-positivo, la PFS mediana è stata di 8.8 mesi (95% CI, 4.2-16.0) ³⁰. Sulla base di questi risultati, abemaciclib ha ricevuto la "FDA breakthrough therapy designation" per pazienti con tumore mammario metastatico HR-positivo pretrattato.

La monoterapia con abemaciclib è stata valutata nello studio di fase II single a singolo braccio MONARCH 1, il quale ha incluso 132 donne con tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-negativo, la cui malattia è progredita in corso di o dopo terapia endocrina e chemioterapia ³¹. Abemaciclib ha portato ad un ORR di 17.4%, CBR di 42.4% e PFS mediana di 5.7 mesi. L'evento avverso più commune è stata la diarrea (90.2%), seguita da fatigue (65.2%), nausea (64.4%), riduzione dell'appetito (45.5%), e addominalgie (38.6%).

Lo studio MONARCH 2 ha valutato abemaciclib e fulvestrant in 669 donne con tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-negativo pretrattate con endocrinoterapia. Queste pazienti sono state randomizzate in una maniera 2:1 a ricevere o fulvestrant/abemaciclib o fulvestrant/placebo ³². La combinazione di fulvestrant/abemaciclib è risultata in un prolungamento statisticamente significativo della PFS rispetto a fulvestrant/placebo (16.4 versus 9.3 mesi; HR, 0.553; p < 0.001). Tassi più alti di ORR sono stati ottenuti nel braccio con abemaciclib/fulvestrant (48.1%) rispetto al braccio con placebo (21.3%) ³². Lo studio di fase III in doppio cieco MONARCH 3 ha randomizzato 493 donne in postmenopausal con tumore mammario metastatico HR-positivo/HER2-negativo non precedentemente trattate nel setting metastatico a ricevere abemaciclib o placebo con un NSAI. La PFS mediana è stata significativamente più lunga con abemaciclib (HR, 0.54; 95% CI, 0.41 - 0.72; p = .000021; mediana: non raggiunta nel braccio con abemaciclib, 14.7 mesi nel braccio con placebo). In pazienti con malattia misurabile, l'ORR è stata del 59% nel braccio con abemaciclib versus 44% nel braccio con placebo (p = .004). Nel braccio con abemaciclib, la diarrea è stata l'evento avverso più frequente (81.3%), anche se è stata una diarrea prevalentemente di grado 1 (44.6%). Confrontando abemaciclib egli eventi avversi più comuni di grado 3 o 4 sono stati: neutropenia (21.1% v 1.2%), diarrea (9.5% v 1.2%), e leucopenia (7.6% v 0.6%) ³³.

In Europa abemaciclib non è attualmente approvato.

LA SCELTA DEL TRATTAMENTO IN POSTMENOPAUSA

Poiché gli studi clinici non sono stati condotti in popolazioni omogenee riguardo alla esposizione ad endocrinoterapia ed alle condizioni di endocrinosensibilità/resistenza, è difficile estrapolare una raccomandazione univoca rispetto alla scelta della terapia.

E' comunque ragionevole affermare che:

- popolazione mai esposta ad agenti endocrini: l'unico studio randomizzato che ha arruolato esclusivamente pazienti con malattia metastatica mai esposte a trattamenti ormonali è stato il Falcon. Sulla base di questo studio il Fulvestrant rappresenta una valida alternativa agli inibitori dell'aromatasi che da molti anni costituiscono il cardine del trattamento ormonale di I linea per la malattia metastatica in postmenopausa. Negli studi registrativi, la combinazione di NSAI ed inibitori di CDK4/6 (palbociclib e ribociclib autorizzati da AIFA) è risultata associata ad una riduzione dell'hazard di progressione del 42-44%, corrispondente ad un incremento di circa 10 mesi della PFS mediana rispetto alla sola endocrinoterapia. In questi studi, la popolazione ormono-naive era compresa fra il 44 ed il 48% della casistica arruolata e le analisi per sottogruppi hanno evidenziato un beneficio simile del trattamento combinato anche in queste pazienti. Pertanto, in una paziente endocrino-naive, la combinazione di un NSAI ed inibitori di CDK 4/6 deve essere considerata tra le opzioni di I linea.



- popolazione esposta ad agenti ormonali in adiuvante, in assenza di biomarcatori predittivi, il tipo di farmaco già utilizzato e l'intervallo libero da recidiva sembrano poter rappresentare validi criteri di scelta. Dopo tamoxifene, gli inibitori delle aromatasi rappresentano una indicazione consolidata, ma anche il fulvestrant, sulla base del vantaggio osservato nello studio FIRST, potrebbe essere una alternativa. Per i motivi sopra espressi, una terapia con inibitori delle aromatasi e CDK 4/6 inibitori dev'essere considerata tra le opzioni di I linea. Per recidive in corso di terapia endocrina adiuvante o entro un anno dal termine, sono da considerare combinazioni di fulvestrant e palbociclib oppure exemestane ed everolimus.

-popolazione esposta ad agenti ormonali in fase metastatica, dopo progressione alla prima linea, per pazienti non trattate con un inibitore CDK4/6 in prima linea, è indicato l'impiego di fulvestrant in associazione a palbociclib, se non utilizzato in prima linea, oppure di everolimus associato ad examestane; in caso di controindicazioni ai farmaci biologici e/o di avvenuta ricezione di CDK4/6 inibitore in prima linea, si può considerare fulvestrant in monoterapia. La scelta dovrebbe basarsi sulla valutazione del rapporto beneficio/rischio dei trattamenti, in relazione alle caratteristiche della paziente e della malattia. Anche il passaggio a chemioterapia deve essere considerato, in particolare nei casi di progressione precoce e massiva di malattia con compromissione della funzionalità d'organo.

Non esistono studi che abbiano esplorato le diverse sequenze ormonali nella fase metastatica; tuttavia, è bene ricordare che la scelta del trattamento può influenzare significativamente le linee successive e dovrebbe, quindi, essere definito un algoritmo terapeutico per una eventuale sequenza.

Dati retrospettivi indicano che ad ogni cambio di linea la probabilità di risposta alla successiva linea ormonale tende a ridursi del 25-30%, così come si riduce la durata della PFS. Pertanto, se la terapia ormonale è ancora indicata in rapporto alle caratteristiche cliniche della malattia ed alle risposte alle precedenti terapie, possono essere utilizzate le opzioni non ancora impiegate, nel rispetto delle indicazioni registrative.

QUESITO CLINICO n. 15 (Figura n. 14)

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

724 pazienti con resistenza ad un precedente trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo (definita come progressione durante o entro 12 mesi dal termine del trattamento adiuvante o progressione durante o entro 1 mese dal termine del trattamento per la malattia avanzata) sono state randomizzate (2:1) ad una combinazione di everolimus ed examestane oppure a solo examestane nello studio BOLERO-2⁹. La combinazione everolimus ed exemestane ha prodotto una riduzione relativa del rischio di progressione del 57% rispetto al trattamento con solo examestane (HR 0,43; 95% CI 0,35-0,54; p<0,001), con una PFS mediana (valutata dagli sperimentatori: endpoint primario dello studio) di 6,9 mesi vs 2,8 mesi. La PFS mediana valutata centralmente (considerata solo analisi di supporto) ha evidenziato valori di 10,6 mesi vs 4,1 mesi; HR 0,36; 95%CI 0,27-0,47; p<0,001). Il beneficio in PFS è risultato consistente in tutti i sottogruppi analizzati (in particolare per età, interessamento viscerale, malattia esclusivamente ossea, e sensibilità a precedente ormonoterapia) e nell'analisi esploratoria effettuata nel sottogruppo delle 137 pazienti (pari al 19% delle 724 arruolate nel BOLERO 2 trattate in prima linea per malattia avanzata) è stata riportata una PFS di 11,5 mesi vs 4,1 mesi (HR 0,39; 95% CI 0,25-0,62)¹³.

Nonostante il significativo miglioramento in PFS, non sono state osservate differenze significative in sopravvivenza globale (30,9 vs 26,5 mesi; HR 0,89; p=0,14), in possibile rapporto, secondo gli sperimentatori, alla bassa potenza dello studio per l'analisi di questo effetto, ad uno sbilanciamento nelle terapie eseguite a progressione, ed a possibili effetti biologici di resistenza innescati proprio da everolimus¹⁰. Risposte obiettive sono state riportate nel 9,5% dei casi, ed un beneficio clinico nel 33%, a fronte di tossicità di grado 3-4 quali stomatite 8%, anemia 6%, ipeglicemia 4%, fatigue 4%, polmonite non infettiva 4%. Sono state anche osservate una riduzione relativa del rischio di progressione ossea del 47% e una riduzione relativa del rischio di deterioramento della QoL del 26% ¹¹⁻¹³. Una popolazione simile a



quella dello studio BOLERO-2 è stata oggetto dello studio di fase III PALOMA-3, in cui 521 pazienti con carcinoma mammario metastatico ER+ (in assenza di crisi viscerale), recidivate o in progressione durante terapia ormonale, indipendentemente dallo stato menopausale, sono state randomizzate (2:1) a ricevere fulvestrant 500 mg in associazione o meno a palbociclib (125 mg/die 3 settimane su 4), fino a progressione^{8,34}. Circa il 40% aveva ricevuto solo una linea di trattamento per la fase avanzata. L'età media delle pazienti era 57 anni ed in circa il 60% dei casi era presente malattia viscerale. Secondo la definizione adottata, circa l'80% dei casi aveva dimostrato una precedente sensibilità a trattamenti ormonali (inibitori delle aromatasi). Circa il 25% (=129) delle pazienti arruolate (84 nel gruppo palbociclib e fulvestrant vs 45 nel gruppo fulvestrant) è stato trattato in prima linea metastatica. La PFS (endpoint primario dello studio) è risultata significativamente a favore della combinazione di fulvestrant e palbociclib (9,5 vs 4,6 mesi; HR 0,46; 95% CI 0,36-0,59; p<0,0001), risultato confermato anche da una valutazione indipendente della documentazione radiologica delle risposte (effettuata in modo randomizzato nel 40% dei casi). L'analisi di sottogruppo sulla base dei criteri di stratificazione non ha mostrato differenze significative fra presenza o assenza di malattia viscerale, né per lo stato di ormnosensibilità. Anche lo stato menopausale non è risultato discriminante. L'effetto di palbociclib è risultato indipendente dalla presenza o assenza di mutazioni di PIK3CA (presente nel 33% dei casi testati), determinata su biopsia liquida. Il tasso di risposte obiettive è stato del 10,4% con la combinazione, verso il 6,3% per il solo fulvestrant (con un clinical benefit rispettivamente nel 34% e 19% dei casi). Non sono al momento disponibili dati di sopravvivenza. Gli effetti collaterali più frequenti e significativi legati alla combinazione di fulvestrant e palbociclib sono risultati la neutropenia, la leucopenia, la fatigue e la nausea; l'incidenza di tossicità di grado 3-4 è stata per la neutropenia pari al 62% (vs 0.6 nel gruppo fulvestrant), del 25.5% per la leucopenia (vs 0.6%), del 2.6% per l'anemia (vs 1,7%), del 2,3% per la piastrinopenia (vs 0%) e del 2% per la fatigue (vs 1,2%). La neutropenia febbrile è stata peraltro rara (0,6%), anche se complessivamente si è osservato nel gruppo di combinazione un maggior numero di infezioni, ma di grado 1-2. Gli eventi avversi seri non sono stati significativamente diversi nei due bracci di trattamento.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario avanzato con recettori ormonali positivi ed HER2 negativo, non candidate a chemioterapia, pretrattate con un inibitore dell'aromatasi non steroideo e con ricaduta durante o entro 12 mesi dal termine della terapia ormonale adiuvante o durante o entro un mese dal termine della terapia ormonale per la malattia avanzata, la combinazione di fulvestrant e palbociclib può essere considerata rispetto alla combinazione di exemestane ed everolimus.	Positiva debole

9.3 Tipi di terapia sistemica: chemioterapia

Pazienti con tumore mammario metastatico con recettori ormonali negativi o con recettori ormonali positivi, in caso di malattia resistente alla terapia endocrina o in presenza di crisi viscerale o metastasi viscerali fortemente sintomatiche, dovrebbero ricevere un trattamento chemioterapico. Una polichemioterapia abitualmente comporta un aumento nel tasso di risposte obiettive ed allunga il tempo alla progressione rispetto ad una monochemioterapia. Tuttavia, la polichemioterapia si associa ad una aumentata tossicità a fronte di un minimo vantaggio in sopravvivenza ³⁵⁻³⁸. Inoltre, la somministrazione di agenti chemioterapici singoli in sequenza riduce la necessità di riduzione di dosi. Pertanto, il vantaggio della polichemioterapia è marginale e dibattuto. Nella pratica clinica la chemioterapia viene proseguita fino a progressione. Eventi avversi possono richiedere riduzioni di dosi o l'interruzione della chemioterapia prima della progressione. Alcuni dati a disposizione sembrano suggerire che l'uso protratto della chemioterapia possa aumentare la PFS rispetto a chemioterapie di durata inferiore ^{39,40}. Siccome, tuttavia, mancano differenze sostanziali in OS, l'uso di una chemioterapia prolungata rispetto ad una più breve



dev'essere bilanciata tenendo conto degli effetti collaterali che impattano sfavorevolmente sulla qualità di vita. Risposte sequenziali si osservano spesso e supportano l'uso di monochemioterapie in sequenza o di polichemioterapie. Il fallimento a tre diverse linee di chemioterapia o un performance status di 3 o più rappresentano delle indicazioni per la sola terapia di supporto.

POLICHEMIOTERAPIA

I regimi di polichemioterapia più frequentemente utilizzati sono: CAF/FAC, FEC, AC/EC, CMF, doxorubicina/docetaxel, epirubicina/docetaxel, doxorubicina/paclitaxel, epirubina/paclitaxel, docetaxel/capecitabina, paclitaxel/gemcitabina, carboplatino/gemcitabina. Recentemente sono stati pubblicati i dati dello studio di fase II tnAcity, il quale ha valutato l'efficacia e la sicurezza – come prima linea metastatica per pazienti con tumore mammario triple-negative - nab-paclitaxel + carboplatino, nab-paclitaxel + gemcitabina e gemcitabina + carboplatino. Lo studio, che ha arruolato 191 pazienti, ha mostrato che la combinazione di nab-paclitaxel e carboplatino prolunga significativamente la PFS rispetto a nab-paclitaxel + gemcitabina (PFS mediana, 8.3 vs 5.5 mesi; HR, 0.59 [95% CI, 0.38-0.92]; p = .02) e gemcitabina + carboplatino (PFS mediana, 8.3 vs 6.0 mesi; HR, 0.58 [95% CI, 0.37-0.90]; P = .02)⁴¹.

MONOCHEMIOTERAPIA

La scelta del trattamento deve considerare anche i farmaci somministrati in fase adiuvante, le dosi raggiunte, la durata dell'intervallo libero ed il performance status. Per paclitaxel e nab-paclitaxel il trattamento settimanale è risultato più attivo e meno tossico del trattamento con docetaxel ogni tre settimane.

Anche per la seconda linea non esiste un gold-standard di trattamento. Una recente revisione sistematica ha valutato i trattamenti chemioterapici utilizzati oltre la prima linea, in termini di rapporto fra attività e sicurezza ⁴². La sopravvivenza mediana osservata nella maggior parte degli studi oscilla fra gli 8 ed i 13 mesi. Rimane frequente tuttavia la eterogeneità delle popolazioni e dei regimi studiati, la carenza di dati relativi alla qualità di vita e la difficoltà di confronto fra i diversi trattamenti.

Tra i farmaci che possono essere considerati più attivi, annoveriamo:

- Antracicline: adriamicina, epirubicina, doxorubicine liposomiali
- Taxani: paclitaxel, docetaxel, Nab-paclitaxel
- Anti-metaboliti: capecitabina
- Alcaloidi della vinca: vinorelbina
- Altri inibitori dei microtubuli diversi dai taxani: vinorelbina ed eribulina**

Altri farmaci che possono essere considerati moderatamente attivi sono:

- Ciclofosfamide
- Gemcitabina
- Fluorouracile
- Metotrexate
- Mitoxantrone
- Mitomicina C
- Cisplatino (maggiore attività è stata osservata in tumori insorti in donne con mutazione di BRCA1)***
- Carboplatino ***
- Altri.

^{*} Nab-paclitaxel, una formulazione di paclitaxel legato all'albumina in nanoparticelle e privo di solventi chimici e quindi non richiedente premedicazione, ha migliorato significativamente la percentuale di risposte obiettive (33% vs 19%; p =0,001) ed il TTP (23 vs 16,9 settimane; p=0,006) rispetto a paclitaxel trisettimanale in uno studio di fase III condotto in pazienti con carcinoma mammario metastatico in prima linea ed oltre la prima linea. In questo studio, è stato riportato un vantaggio significativo in OS con nab-



paclitaxel nelle pazienti trattate in seconda linea ed oltre la seconda linea (56,4 v 46,7 settimane; HR = 0,73; p=0,024)⁴³.

Uno studio randomizzato di fase II ha, invece, valutato l'attività antitumorale e la safety di tre diverse schedule di nab-paclitaxel (somministrazione trisettimanale 300 mg/m2 versus le somministrazioni settimanali, a 100 mg/m2/sett o a 150 mg/m2/sett) e ha studiato le differenze in attività e safety tra queste schedule di nab-paclitaxel ed il docetaxel trisettimanale (100 mg/mq)⁴⁴. La dose di 150mg/m2/sett di nabpaclitaxel ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da progressione (PFS >5 mesi) rispetto al docetaxel, sia alla valutazione degli investigatori sia alla valutazione radiologica indipendente. Il tasso di risposte obiettive (RC+RP) è stato più elevato, sulla base della revisione radiologica indipendente, con entrambe le dosi settimanali di nab-paclitaxel rispetto al docetaxel, senza però raggiungere la significatività statistica. Il controllo di malattia (RC+RP+SD≥ 16 settimane) è risultato statisticamente più elevato con entrambe le dosi settimanali di nab-paclitaxel rispetto al docetexel. Nessuna differenza è stata riportata in termini di risposte obiettive e PFS tra nab-paclitaxel trisettimanale e docetaxel. La neutropenia, la neutropenia febbrile e la astenia di grado 3 e 4 sono state più frequenti con il docetaxel, mentre la neuropatia periferica di qualsiasi grado simile in tutti i bracci, ma più rapidamente reversibile con nabpaclitaxel. L'indicazione ad oggi autorizzata da AIFA per nab-paclitaxel è la seguente: "monoterapia nel trattamento della mammella metastatico in pazienti che hanno fallito il trattamento di prima linea per la malattia metastatica e per le quali la terapia standard, contenente antraciclina, non è indicata". Il trattamento è registrato con la schedula trisettimanale, anche se quella settimanale ha dimostrato un buon profilo attività sicurezza.

** Eribulina è un farmaco derivato da una sostanza estratta dalle spugne che fa parte di una nuova classe di inibitori dei microtubuli, i quali distruggono il fuso mitotico in modo diverso da agenti come taxani, alcaloidi della vinca e altri. Uno studio randomizzato di fase III è stato condotto in pazienti con tumore della mammella metastatico pretrattate con ≥2 linee di chemioterapia comprendenti antracicline e taxani se non controindicati. Le pazienti venivano randomizzate con un rapporto 2:1 a ricevere eribulina o un trattamento a scelta dello sperimentatore. Eribulina ha migliorato significativamente la sopravvivenza globale (circa 2,5 mesi), obiettivo principale dello studio, e la percentuale di risposte obiettive. Ha migliorato - anche se non significativamente - il TTP con un profilo di tossicità accettabile. Tra gli effetti collaterali di grado 3-4 sono stati riportati neutropenia (44%), astenia/fatigue (7,6%) neuropatia periferica (8,4%). Circa il 10% di tutte le pazienti ha presentato effetti collaterali seri correlati al trattamento⁴⁵.

Tale farmaco è ad oggi approvato in Italia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico, che hanno mostrato una progressione dopo almeno un regime chemioterapico per malattia avanzata. La terapia precedente deve avere previsto l'impiego di un'antraciclina e di un taxano, in contesto adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti non siano idonei a ricevere questi trattamenti.

Eribulina è stata anche comparata, sempre in uno studio di fase III, con capecitabina in 1102 donne con carcinoma mammario metastatico o localmente avanzato. Le pazienti dovevano aver ricevuto antracicline e taxani, ma eribulina poteva essere somministrata in prima, seconda o terza linea ⁴⁶.

Nessuna differenza significativa è stata osservata in termini di PFS (4,1 vs 4,2 mesi) e OS (15,9 vs 14,5 mesi). In una analisi prepianificata di sottogruppo, le pazienti con tumore triple-negative hanno comunque mostrato un outcome più favorevole con eribulina (14,4 vs 9,4 mesi; HR= 0,7) e questo dato giustifica l'interesse per ulteriori valutazioni in questo sottotipo.

Una pooled analysis dei due studi di fase III con eribulina è stata richiesta da EMA per valutare l'effetto del farmaco in sottogruppi specifici. La sopravvivenza globale mediana è stata di 15,2 mesi per eribulina e di 12,8 mesi per il trattamento di controllo (HR 0,85, p=0,003). Un beneficio particolare è stato confermato soprattutto nel sottogruppo triple-negative (HR 0,74)⁴⁷. Una ulteriore analisi condotta su studi di fase II e III ha valutato retrospettivamente l'effetto in pazienti anziani. L'età non è risultata un fattore condizionante l'efficacia del farmaco, che è risultata sovrapponibile nelle pazienti > 50 anni e > 70 anni, seppure in quest'ultimo gruppo gli effetti collaterali siano risultati più frequenti⁴⁸.

*** L'uso di **sali di platino** nella popolazione triple-negative è stato oggetto di numerosi studi. In popolazioni non selezionate per lo stato di BRCA, si sono ottenute risposte in circa il 30% dei casi, con PFS mediane di circa 15 mesi. Lo studio di fase III randomizzato TNT ha valutato l'attività di carboplatino e docetaxel (con crossover a progressione) come prima linea in pazienti con TNBC non selezionate per lo



stato di BRCA⁴⁹. L'endpoint primario è stato il tasso di risposte obiettive (ORR). Nella popolazione non selezionata (376 pazienti; 188 carboplatino, 188 docetaxel), il carboplatino non è stato più attivo del docetaxel (ORR, 31.4% versus 34.0%, rispettivamente; P=0.66). Per contro, in soggetti con la mutazione di BRCA, il carboplatino ha raddoppiato il tasso di ORR rispetto al docetaxel (68% versus 33%, rispettivamente; test di interazione, P=0.01). Tale beneficio non si è osservato in pazienti con la metilazione di BRCA1, bassi livelli di BRCA1 mRNA o un alto score nel test HRD Myriad.

Risultati simili sono state riportati anche nello studio di fase II TBCRC009, con il 54,5% di risposte obiettive nel gruppo di patienti con mutazione germinale di BRCA (vs il 25,6% nella popolazione non selezionata)⁵⁰.

Seppure questi dati non supportino l'utilizzo indiscriminato dei sali di platino nella popolazione TN, essi indicano che la conoscenza per queste pazienti dello stato di BRCA potrebbe consentire una migliore selezione della terapia.

9.4 Tipi di terapia sistemica: terapie biologiche

I farmaci anti-HER2 nel trattamento della malattia metastatica HER2-positiva

Indicazioni: sono candidate a terapia con farmaci anti HER2 le pazienti con tumore metastatico HER2 positivo.

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

9.4.1 Anticorpi monoclonali

Trattamento di prima linea con combinazioni contenenti Trastuzumab

Doppio blocco di HER2 con due agenti biologici + monochemioterapia

QUESITO CLINICO n. 16 (Figura n. 11)

Nelle donne con carcinoma mammario avanzato HER2 positivo, candidate a ricevere chemioterapia in prima linea, l'associazione di pertuzumab, trastuzumab e chemioterapia è raccomandabile rispetto all'associazione di trastuzumab e chemioterapia?

Lo studio clinico randomizzato CLEOPATRA ha valutato l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale pertuzumab alla combinazione di docetaxel e trastuzumab⁵¹. Pertuzumab, legandosi ad un epitopo differente da quello riconosciuto dal trastuzumab sulla porzione extracellulare di HER2, ne inibisce la dimerizzazione con altri membri della epidermal growth factor receptor (EGFR) family. Uno dei criteri di eliggibilità prevedeva che fossero trascorsi >12 mesi dal termine del trastuzumab adiuvante. In questo studio, che ha arruolato 808 pazienti (solo il 10% dei quali trattati con trastuzumab in adiuvante), la combinazione dei due agenti biologici con il docetaxel è risultata associata ad un significativo incremento delle risposte obiettive, della PFS (18,5 mesi vs 12,4 mesi; HR=0,62; 95% CI 0,51-0,75; p < 0,001) e della OS (56.5 mesi vs 40.8 mesi; HR=0.68; 95% CI, 0.56-0.84; P<0.001) ⁵².

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

Pertuzumab è attualmente indicato e rimborsato in Italia indicato in associazione con trastuzumab e docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica.



Per quanto riguarda l'associazione di pertuzumab, trastuzumab e paclitaxel, è stato condotto uno studio di fase II in 69 pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo trattate con pertuzumab, trastuzumab e paclitaxel settimanale in prima (n=51) e seconda (n=18) linea che ha evidenziato una PFS a sei mesi dell'86% (95% CI, 75%-92%) ed una PFS mediana di 19,5 mesi (95% CI, 14-26 mesi); il trattamento è stato ben tollerato e non sono stati registrati episodi di neutropenia febbrile o disfunzione sintomatica del ventricolo sinistro⁵³. Come da scheda AIFA, è possibile utilizzare paclitaxel in associazione a pertuzumab e trastuzumab.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nelle donne con carcinoma mammario avanzato HER2 positivo, candidate a ricevere chemioterapia in prima linea, l'associazione di pertuzumab, trastuzumab e chemioterapia dovrebbe essere considerata rispetto all'associazione di trastuzumab e chemioterapia.	Positiva forte

Trattamento con trastuzumab in prima linea metastatica dopo trattamento adiuvante con trastuzumab.

I dati relativi all'efficacia del trastuzumab in pazienti che vi sono state precedentemente esposte ed hanno avuto una recidiva derivano da uno studio retrospettivo condotto su 164 pazienti e da un piccolo studio prospettico⁵⁴. Questi dati suggeriscono la potenziale efficacia del ritrattamento con trastuzumab, in aggiunta ad un chemioterapico, rispetto alla sola chemioterapia (**Livello di evidenza SIGN 3**).

Analizzando lo studio CLEOPATRA, nel quale solo 88 pazienti (circa il 10% della popolazione arruolata) avevano ricevuto trastuzumab in (neo)adiuvante, si osserva come, anche in questo sottogruppo di pazienti, la PFS è risultata superiore per il gruppo trattato con pertuzumab/trastuzumab (16.9 mesi) rispetto al gruppo di controllo trattato col solo trastuzumab (10,4 mesi)⁵¹.

QUESITO CLINICO n.17 (Figura n. 11)

Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo in prima ricaduta metastatica, pretrattato in fase adiuvante con trastuzumab e ricaduto durante o entro 6 mesi dalla fine del trattamento, T-DM1 rispetto a capecitabina e lapatinib è raccomandabile in termini di PFS e sopravvivenza e tolleranza?

Lo studio clinico randomizzato EMILIA ha confrontato la combinazione di lapatinib e capecitabina con trastuzumab-DM1 (T-DM1) in donne con malattia metastatica precedentemente trattate con trastuzumab e taxani, arruolando sia pazienti in prima linea metastatica la cui ricaduta era avvenuta durante o entro sei mesi da un trattamento adiuvante con trastuzumab, sia pazienti in seconda o ulteriore linea metastatica dopo fallimento di un trattamento anti HER2, a patto che non avessero mai ricevuto lapatinib e/o capecitabina in precedenza ⁵⁵. Rispetto al braccio di controllo, il T-DM1 ha portato ad un aumento delle risposte obiettive, della PFS mediana (9,6 mesi vs 6,4 mesi; HR=0.65; 95% CI 0,55-0,77; p<0,001) e della sopravvivenza globale mediana (30,9 mesi vs 25,1 mesi; HR=0.68; 95 CI 0,55-0,85; p<0,001). Il T-DM1 è stato associato ad una minore incidenza di effetti collaterali di grado 3 e 4 (41% vs 57%) ⁶⁷(Livello di Evidenza SIGN 1+).

Il T-DM1 è approvato e rimborsato in Italia per pazienti con malattia metastatica HER2 positiva, precedentemente esposte a taxano e trastuzumab (in combinazione o separatamente) e la cui malattia sia progredita durante o entro sei mesi da un trattamento adiuvante con trastuzumab oppure in corso di trastuzumab per il trattamento della malattia metastatica o localmente avanzata inoperabile.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
----------------------------------	-------------------------	---



Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo in prima ricaduta metastatica, pretrattato in fase adiuvante con trastuzumab e ricaduto durante o entro 6 mesi dalla fine del trattamento, T-DM1 dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta. ⁷⁴	

Anticorpi monoclonali + terapia ormonale in I linea

Trastuzumab in combinazione con anastrozolo è stato confrontato con anastrozolo da solo in uno studio randomizzato di fase III nelle pazienti in postmenopausa con tumori positivi per i recettori ormonali e per l'HER-2 e non trattate con chemioterapia per la malattia metastatica⁵⁶. La terapia di combinazione ha migliorato significativamente la PFS, il TTP, la percentuale di risposte obiettive (solo risposte parziali) ed il beneficio clinico. Non differenze significative in OS ma bisogna sottolineare che il 70% delle pazienti in progressione con anastrozolo aveva successivamente ricevuto trastuzumab (**Livello di evidenza SIGN 1+**). Un secondo studio randomizzato di fase III ha valutato l'aggiunta del trastuzumab al letrozolo verso il letrozolo da solo in 57 donne in post-menopausa non precedentemente trattate per la malattia metastatica HER2 positiva ed ER positiva. Pur penalizzato dal basso numero di pazienti arruolate (studio interrotto per scarso accrual), questo studio mostra un significativo incremento del tempo a progressione mediano a favore del braccio di combinazione (3,3 mesi vs 14,1 mesi) ⁵⁷.

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

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

Terapia di mantenimento con farmaci anti HER2 dopo la prima linea

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

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

In caso di progressione durante o entro 6-12 mesi dal termine di un trattamento adiuvante con trastuzumab è lecito considerare la paziente eleggibile per una ulteriore linea di terapia con anti HER2 (Figura n. 11)

In pazienti resistenti ad una linea terapeutica contenente un farmaco anti-HER2, mantenere una continua inibizione farmacologica di questo target molecolare è importante per le successive linee di terapia.

QUESITO CLINICO n.18 (Figura n. 11):

Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo con malattia metastatica in progressione dopo precedente trattamento con farmaci anti HER2 (trastuzumab, lapatinib) T-DM1 è raccomandabile rispetto a capecitabina e lapatinib in termini di PFS, sopravvivenza e tollerabilità?

Lo studio clinico randomizzato EMILIA ha confrontato la combinazione di lapatinib e capecitabina con T-DM1 in donne con malattia metastatica precedentemente trattate con trastuzumab e taxani⁵⁵. Il T-DM1 è un immunoconiugato costituito dall'anticorpo monoclonale trastuzumab e l'emtansine, un veleno del microtubulo.



A seguito del legame di T-DM1 con il recettore HER2, il complesso viene internalizzato nella cellula e, a seguito di clivaggio, il toxoide viene liberato ed esercita la sua attività antitumorale.

In questo studio randomizzato di fase III, erano eleggibili pazienti in prima linea metastatica e la cui ricaduta era avvenuta durante o entro sei mesi da un trattamento adiuvante con trastuzumab, oppure in seconda o ulteriore linea metastatica dopo fallimento di un trattamento anti HER2, a patto che non avessero mai ricevuto lapatinib e/o capecitabina in precedenza. Rispetto al braccio di controllo, il T-DM1 ha portato ad un aumento delle risposte obiettive, della PFS mediana (9,6 mesi vs 6,4 mesi; HR=0.65; 95% CI 0,55-0,77; p<0,001) e della sopravvivenza globale mediana (30,9 mesi vs 25,1 mesi; HR=0.68; 95 CI 0,55-0,85; p<0,001). In aggiunta, globalmente, il T-DM1 si è associato ad una minore incidenza di effetti collaterali di grado 3 e 4 (41% vs 57%). In pazienti con malattia metastatica HER2 positiva precedentemente sottoposte a terapia con un taxano e trastuzumab, il T-DM1 è quindi risultato superiore al trattamento con lapatinib/capecitabina in termini di PFS e di OS (**Livello di evidenza SIGN 1**+).

Il T-DM1 è stato anche utilizzato nel braccio sperimentale dello studio di fase III TH3RESA, in cui sono state arruolate 602 pazienti con malattia metastatica HER2 positiva già sottoposta a due o più precedenti trattamenti anti HER2 di cui almeno uno con lapatinib. Le pazienti arruolate nel braccio di controllo ricevevano un trattamento a scelta dello sperimentatore⁵⁸. L'83% delle pazienti nel braccio di controllo ha ricevuto una terapia contenente un farmaco anti HER2, mentre il 17% ha ricevuto solo chemioterapia. Il T-DM1 è risultato associato ad un significativo incremento di TTP mediano (6,2 vs 3,3 mesi), di risposte obiettive (31% vs 9% in pazienti con malattia misurabile) e di OS (HR=0,552), anche se per questo ultimo end-point non è stato raggiunto il livello prespecificato di significatività.

<u>Il T-DM1 in Italia è approvato e rimborsato:</u> in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2- positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione. I pazienti devono essere stati sottoposti in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica <u>oppure</u> aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro sei mesi dal completamento della terapia adiuvante.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica	
A	Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo con malattia metastatica in progressione dopo precedente trattamento con farmaci anti HER2 (trastuzumab, lapatinib) T-DM1 dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta. 74		

9.4.2 Lapatinib

Sono noti i risultati di tre studi randomizzati di fase III.

-Uno studio randomizzato di fase III ha confrontato la combinazione di lapatinib e capecitabina con la sola capecitabina in pazienti con tumore mammario HER-2 positivo pretrattate con regimi contenenti antracicline, taxani e trastuzumab ^{59,60}. La terapia di combinazione ha migliorato significativamente il TTP (8,4 mesi vs 4,4 mesi), la percentuale di risposte obiettive e di beneficio clinico e ha prolungato in maniera statisticamente non significativa la OS. La frequenza degli effetti collaterali è stata simile nei due bracci eccetto per la diarrea, la dispepsia ed il rash che si sono osservati più frequentemente con la terapia di combinazione. (**Livello di evidenza SIGN 1**+). E' stata riscontrata inoltre una riduzione di prima progressione a livello cerebrale nelle pazienti trattate con lapatinib e capecitabina (4 mesi vs 11 mesi). Il lapatinib è attualmente registrato in Italia "in associazione alla capecitabina nelle pazienti con carcinoma mammario avanzato o metastatico HER2-positivo in progressione dopo un trattamento che include antracicline e taxani ed una terapia con trastuzumab per malattia metastatica".



-In un altro studio randomizzato di fase III, multicentrico, in aperto, 296 pazienti con tumore della mammella metastatico HER2-positivo in progressione ad un regime comprendente trastuzumab sono state randomizzate a ricevere lapatinib in monoterapia o una combinazione di lapatinib e trastuzumab⁶¹. La terapia di combinazione ha migliorato significativamente la PFS (11,1 settimane vs 8,1 settimane; HR= 0,74, 95% CI 0,58-0,94; p= 0,011) e la OS (vantaggio mediano di 4,5 mesi) nonostante più del 50% delle pazienti randomizzate nel braccio con lapatinib avesse effettuato il cross-over. L'incidenza degli effetti collaterali (prevalentemente di grado 1 e 2) è stata simile nei due bracci con un aumento significativo solo della diarrea nel braccio di combinazione. L'incidenza di eventi cardiaci sintomatici ed asintomatici è stata bassa. L'associazione di lapatinib e trastuzumab (senza la chemioterapia) è stata approvata da EMA nelle pazienti con cancro mammario HER2-positivo e recettori ormonali negativi, metastatico e in progressione nonostante una precedente terapia con trastuzumab e chemioterapia.

Tale associazione è autorizzata da AIFA, ma non rimborsata.

In aggiunta a queste evidenze riguardanti il lapatinib, occorre citare uno studio randomizzato, il CEREBEL, che confrontava trastuzumab e capecitabina verso lapatinib e capecitabina con l'obiettivo primario di valutare l'incidenza di metastasi cerebrali nei due gruppi di trattamento ⁶². Il razionale era rappresentato dall'osservazione che il lapatinib, piccola molecola capace di attraversare la barriera emato-encefalica, potesse prevenire lo sviluppo di metastasi cerebrali in un gruppo di pazienti che si sa essere ad elevato rischio per questo tipo di evento. Lo studio non ha evidenziato differenze di incidenza di metastasi cerebrali nei due bracci di trattamento. Inoltre, in pazienti alla prima ricaduta metastatica, il trastuzumab è risultato superiore al lapatinib sia in termini di PFS sia di OS. Al contrario, in pazienti precedentemente trattate con trastuzumab non sono state evidenziate differenze in termini di PFS tra trastuzumab/capecitabina e trastuzumab/lapatinib.

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

In uno studio randomizzato di fase III, l'associazione di lapatinib e letrozolo è stata paragonata a letrozolo e placebo nel trattamento di prima linea di pazienti con tumore della mammella metastatico o localmente avanzato e con recettori ormonali positivi. La terapia contenente lapatinib ha migliorato significativamente la PFS, la percentuale di risposte obiettive ed il beneficio clinico nel sottogruppo di pazienti con tumori HER-2 positivi⁶³ (**Livello di evidenza SIGN 1**+).

Il lapatinib è attualmente registrato in Italia "<u>in associazione con un inibitore dell'aromatasi nelle donne in postmenopausa con malattia metastatica HER2-positiva e positiva per il recettore ormonale, per le quali al momento non è indicata la chemioterapia. Le pazienti nello studio registrativo non erano state trattate in precedenza con trastuzumab o con un inibitore dell'aromatasi".</u>

9.4.3 Farmaci biologici nel trattamento della malattia metastatica HER2-negativa

Bevacizumab

Il Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato contro il VEGF (vascular endothelial growth factor) che inibisce l'angiogenesi dei tumori.

Bevacizumab è stato testato in studi clinici di fase III randomizzati in prima linea metastatica o in linee successive nel carcinoma mammario HER2-negativo.

Uno studio randomizzato di fase III in pazienti con malattia metastatica ha confrontato il paclitaxel con il paclitaxel e bevacizumab, come terapia di prima linea del carcinoma mammario (studio E2100) ⁶⁴. Un miglioramento statisticamente significativo della PFS (11,8 mesi vs 5,9 mesi; HR=0,60; 95%CI 0,51-0,70; p<0,001) e delle risposte obiettive (36,9% vs 21,2%; p>0,001) sono stati osservati con l'aggiunta del bevacizumab. La OS è risultata superiore con la terapia di combinazione ma senza differenze statisticamente significative. Tra gli effetti collaterali, l'aggiunta del bevacizumab al paclitaxel ha determinato una più elevata incidenza di ipertensione arteriosa, sanguinamenti, proteinuria di grado 3/4 e neuropatia.



In un altro studio di fase III, il bevacizumab (a due diversi dosaggi:7,5 e 15 mg/kg) in combinazione con docetaxel è stato confrontato con il solo docetaxel ^{65.66}. Un vantaggio significativo è stato osservato in PFS (circa due mesi) ed in risposte obiettive con la terapia di combinazione ed in modo particolare con il dosaggio più elevato di bevacizumab. I dati finali non hanno dimostrato un vantaggio in OS.

Recentemente sono stati presentati i risultati dello studio RIBBON-1, in cui bevacizumab aggiunto a diversi regimi di chemioterapia (una coorte ha ricevuto capecitabina e l'altra antracicline o taxani) ha migliorato significativamente la PFS e la percentuale di risposte ma non la OS⁶⁷.

Lo studio RIBBON-2 è uno studio di fase III randomizzato condotto in pazienti con carcinoma mammario HER2-negativo pretrattate per malattia metastatica⁶⁸. La possibilità terapeutiche prevedevano taxano, gemcitabina, capecitabina, vinorelbina verso lo stesso trattamento associato a bevacizumab. Lo studio ha evidenziato un vantaggio in PFS (di circa due mesi) ed in tasso di risposte obiettive. L'analisi ad interim della OS non ha evidenziato differenze tra i due trattamenti.

Il miglioramento statisticamente significativo della PFS ottenuto con il bevacizumab ed una chemioterapia di prima linea è stato confermato da una meta-analisi dei tre studi, evidenziato con un miglioramento non statisticamente significativo della OS^{69} .

Sulla base di questi dati in Italia Bevacizumab ha l'indicazione in associazione a paclitaxel nel trattamento di prima linea del carcinoma mammario metastatico HER2-negativo e non ha indicazioni in associazione a qualsiasi altro chemioterapico oppure in monoterapia..

Durata del trattamento con bevacizumab in pazienti in risposta: Lo studio E2100, che ha portato alla registrazione del bevacizumab in associazione con il paclitaxel, prevedeva la somministrazione del trattamento combinato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. Inoltre, nelle pazienti in cui veniva interrotto il paclitaxel in assenza di progressione di malattia, era consentita la prosecuzione del solo bevacizumab fino a progressione di malattia o intolleranza.

PARP-inibitori

Sono stati pubblicati nel 2017 i risultati dello studio di fase III Olympiad, condotto in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 negativo con mutazione germinale del gene BRCA, pretrattate con massimo due linee precedenti di chemioterapia per la malattia metastatica ⁷⁰. Nello studio le pazienti sono state randomizzate a ricevere Olaparib (205) oppure chemioterapia (97) con uno dei seguenti farmaci: capecitabina, eribulina, vinorelbina, a scelta dello sperimentatore. Circa il 70% delle pazienti aveva ricevuto almeno una linea di chemioterapia per la malattia metastatica. I risultati hanno mostrato una PFS mediana superiore nelle pazienti trattate con Olaparib rispetto alle pazienti nel braccio di controllo e una riduzione del rischio di progressione o morte del 42% sempre a favore di Olaparib (7 mesi vs 4,2 mesi; HR per progressione o morte 0,58; 95% CI 0,43-0,80; p<0,001). Il trattamento con Olaparib è risultato superiore in termini di risposte obiettive (59,9% vs 28,8%). L'incidenza di eventi avversi di grado 3 o superiore è risultata del 36,6% nel gruppo trattato con olaparib e del 50,5% nel gruppo di controllo.

Lo studio di fase III EMBRACA ha valutato l'efficacia e la sicurezza di talazoparib rispetto ad una terapia standard a scelta dello sperimentatore (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina) in pazienti con tumore mammario metastatico e mutazione germline di BRCA1/2. La PFS mediana è risultata di 8.6 mesi per le pazienti trattate con talazoparib arm e 5.6 mesi nelle pazienti del braccio di controllo (HR = 0.542, P < .0001). La probabilità di progressione era del 45.8% in meno per le pazienti trattate con talazoparib. Anche in termini di tasso di ORR e di CBR a 24 settimane si è osservato un vantaggio statisticamente significativo a favore di talazoparib. Nello specifico, l'ORR è stata del 62.6% vs 27.2% (HR = 4.99, P < .0001) per le pazienti nel braccio sperimentale rispetto a quelle nel braccio di controllo; il CBR a 24 settimane è stato del 68.6% per le pazienti trattate con talazoparib, a fronte del 36.1% per le pazienti trattate una terapia standard a scelta dello sperimentatore. I dati di OS non erano ancora maturi, ma si è osservato un trend a favore di talazoparib, con una riduzione del rischio di morte del 24%. Inoltre, il tempo al deterioramento clinico è risultato essere di 24.3 mesi per le pazienti trattate con talazoparib e di 6.3 mesi per quelle trattate con la chemioterapia.





9.5 Terapia farmacologica delle metastasi ossee

Le metastasi ossee rappresentano la prima sede metastatica nel 20-30% delle pazienti con tumore della mammella e più dell'80% delle pazienti che muore per tumore della mammella metastatico presenta lesioni ossee.

BIFOSFONATI

Indicazioni terapeutiche:

- Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all'osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti adulti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso.
- Trattamento di pazienti adulti con ipercalcemia neoplastica.

Farmaci e dosi:

- Pamidronato 90 mg in 1-2 ore di infusione ev/ogni 4 settimane
- Zoledronato 4 mg in 15 minuti di infusione ev/ogni 3-4 settimane⁷¹
- Ibandronato^{72,73}:
 - 6 mg in infusione ev di circa 1 ora/ ogni 3-4 settimane
 - 50 mg al giorno per os. Le compresse devono essere assunte dopo un digiuno notturno (di almeno sei ore) e prima dell'assunzione di cibi e bevande al mattino (almeno 30 minuti prima).

Durata:

Non è stata stabilita una durata ottimale. La durata consigliata del trattamento con bifosfonati è due anni; il trattamento oltre i due anni può essere continuato solo in casi selezionati e sapendo che ci sono solo informazioni aneddotiche sull'efficacia e la tossicità a lungo termine.

Tossicità:

Recentemente sono state rese note ulteriori informazioni in merito agli effetti collaterali dei bifosfonati ed in particolare dello zoledronato. La tossicità più importante è il rischio di danno renale dato dalla somministrazione di questo farmaco⁷⁴; infatti, tutti i pazienti devono essere sottoposti a regolari controlli della funzionalità renale e sono necessari aggiustamenti della dose per chi ha una funzione renale compromessa. Sembra, però, che una semplice misura della creatinina sierica possa non essere sufficiente per identificare una lieve insufficienza renale⁷⁵.

Una seconda tossicità degna di nota, anche se meno frequente, è l'osteonecrosi della mascella-mandibola. I primi casi sono stati segnalati in riviste di chirurgia odontoiatrica già dal 2001 e recentemente sono stati pubblicati altri lavori che riportano una incidenza di osteonecrosi della mandibola del 2,9% nelle pazienti con tumore della mammella trattate sia con acido zoledronico che con pamidronato^{76,77}. La durata del trattamento sembrerebbe essere il fattore di rischio più importante, ma anche il tipo di difosfonato (acido zoledronico > pamidronato), la contemporanea somministrazione della chemioterapia o di corticosteroidi, la scarsa igiene orale con ascessi dentali e paraodontopatie e procedure dentarie effettuate durante il trattamento avrebbero un ruolo. Sono state anche stilate delle linee guida per la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento di questa complicanza⁷⁸. In linea generale è raccomandabile che i pazienti candidati a terapia con bifosfonati eseguano una visita odontoiatrica di routine prima di iniziare il trattamento (vedi linee guida AIOM Trattamento delle Metastasi Ossee).

Sono state anche descritte fratture delle ossa lunghe non associate alla presenza di lesioni metastatiche in pazienti trattati con bifosfonati, anche se l'incidenza è abbastanza bassa⁷⁹.

Inoltre, è stato segnalato un aumentato rischio di fibrillazione atriale nelle pazienti che hanno ricevuto zoledronato come trattamento dell'osteoporosi⁸⁰. Lo stesso dato è emerso per le pazienti trattate con un altro bifosfonato, l'aledronato, sempre per l'osteoporosi⁸¹. Allo stato attuale non è stata segnalata questa tossicità nelle donne trattate con bifosfonati per il carcinoma mammario.

Supplementazione:

Alle pazienti con metastasi ossee dovrebbe essere prescritto in combinazione con i difosfonati calcio citrato (1000-1500 mg /die) e vitamina D3 (400-800 IU/die).



DENOSUMAB

E' un anticorpo monoclonale umano che si lega alla proteina RANK (RANKL), bloccandola. In tal modo viene soppressa la funzione degli osteoclasti ed inibito il riassorbimento osseo. Il farmaco si è dimostrato efficace nei pazienti resistenti ai bifosfonati e in uno studio di confronto con l'acido zoledronico nelle pazienti con tumore della mammella con metastasi ossee ha prolungato significativamente il tempo alla comparsa del primo evento scheletrico e dei successivi con una riduzione del rischio di sviluppare eventi scheletrici multipli del 23%. Denosumab ha anche ridotto il tasso di morbidità scheletrica media del 22%. Il trattamento con denosumab ha anche determinato una maggiore soppressione dei marcatori del turnover osseo. La OS e la PFS sono state simili nei due bracci, come pure l'incidenza di effetti collaterali e di quelli gravi. L'osteonecrosi della mandibola si è verificata in una bassa percentuale di pazienti, senza differenze significative tra i due farmaci; l'ipocalcemia e l'odontalgia sono stati più frequenti con denosumab, mentre l'insufficienza renale, la febbre, i dolori ossei, le artralgie e le reazioni in fase acuta si sono osservate più frequentemente con acido zoledronico⁸².

Denosumab è registrato in Italia per "la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso) negli adulti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso". La dose raccomandata è di 120 mg somministrati come iniezione sottocutanea singola, una volta ogni quattro settimane. Tutti i pazienti trattati con denosumab devono ricevere un supplemento di almeno 500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D, eccetto in caso di ipercalcemia.

Va sottolineato che il beneficio di bifosfonati e denosumab si concretizza nella riduzione degli eventi scheletrici, ovvero nel controllo del dolore osseo, nella riduzione del rischio di frattura patologica, nella riduzione dell'utilizzo della radioterapia a scopo antalgico sulle lesioni ossee sintomatiche e infine nella riduzione della necessità di interventi locali quali la decompressione spinale. Non tutte le sedi ossee sono sintomatiche e non tutte sono a rischio di evento scheletrico avverso.

Per questo motivo il trattamento con bifosfonati e denosumab dovrebbe essere preso in considerazione in caso di evidenza di metastasi ossee litiche o miste che necessitino di trattamento per la riduzione del rischio di eventi scheletrici avversi oppure in caso di ipercalcemia (consultare Linee Guida AIOM Metastasi Ossee).

9.6 Chirurgia

La chirurgia trova indicazione nell'ambito del carcinoma mammario metastatico in situazioni particolari.

Il 5-7% circa dei carcinomi della mammella si presenta con metastasi sincrone alla diagnosi, con un aumento recente dell'incidenza probabilmente legato all'utilizzo di metodiche di stadiazione pre-operatoria più sensibili (stage shift). Se nella malattia non metastastica la chirurgia del tumore mammario rappresenta una priorità, in presenza di metastasi sincrone il suo ruolo nell'influenzare la prognosi della paziente non è noto⁸³. Analisi retrospettive hanno evidenziato che le pazienti sottoposte a chirurgia del tumore primitivo mostravano una prognosi migliore rispetto a quelle trattate con sola terapia sistemica. 84-86 A corroborare un possibile ruolo del trattamento locale sulla prognosi della malattia in fase metastatica all'esordio, vi sono anche dati che suggerivano che un approccio locale tendente al miglior controllo loco-regionale (chirurgia dissezione ascellare) risultasse superiore alla radioterapia, sola chirurgia mammario/mastectomia.84 La forza metodologica di questi studi, tuttavia, è indebolita da potenziali bias di selezione; ad esempio, pazienti con più limitata estensione di malattia metastatica e/o responsivi ai trattamenti medici avevano più probabilità di essere sottoposti a chirurgia del tumore primitivo rispetto a pazienti con malattia più avanzata e/o non responsiva ai trattamenti medici. Sono disponibili in letteratura solo due studi randomizzati, di cui uno pubblicato per esteso e l'altro disponibile come abstract congressuale, che hanno valutato l'efficacia della chirurgia del carcinoma della mammella in stadio IV all'esordio:



- 1) Tata Memorial Hospital⁸⁷: in questo studio sono state arruolate 350 donne, di cui 173 assegnate alla chirurgia del tumore primitivo + terapia medica e 177 a sola terapia medica. Da notare che le donne considerate "non eleggibili" a terapia ormonale (366/350), ricevevano chemioterapia sistemica ed erano randomizzate dopo documentazione di risposta obiettiva al trattamento medico. Questo studio non ha evidenziato differenze in OS tra le donne assegnate a chirurgia + terapia medica e quelle alla sola terapia medica. La terapia chirurgica è risultata associata ad una migliore PFS loco-regionale ma anche ad una peggiore DPFS.
- 2) MF07-01⁸⁸: in questo studio, sono state arruolate 274 donne, di cui 138 assegnate a chirurgia del tumore primitivo (+/- dissezione ascellare) + chemioterapia (+ trastuzumab se HER2+) e 136 a sola chemioterapia (+ trastuzumab se HER2+). Pazienti con tumori HR+ potevano ricevere ormonoterapia. Il protocollo prevedeva una randomizzazione "upfront" (prima dell'avvio della terapia medica) ed un'opzione di chirurgia del tumore primitivo alla progressione locale nel gruppo assegnato a sola terapia medica. Questo studio ha evidenziato un significativo incremento di sopravvivenza mediana nelle pazienti assegnate a chirurgia upfront del tumore primitivo (46 vs 37 mesi, HR 0.66, p <0.005). Un'analisi non programmata di sottogruppi ha evidenziato che la sopravvivenza è stata superiore per il trattamentoloco regionale in donne con tumori luminali, età < 55 anni, e con metastasi ossee solitarie.
- 3) Da ultimo, un recente studio prospettico di coorte evidenzia che in pazienti responsive al trattamento di I linea, la chirurgia del tumore primitivo non influisce né sulla PFS, né sull'OS, essendo preponderante il ruolo prognostico della responsività ai trattamenti medici, delle caratteristiche istopatologiche e del carico di malattia.⁸⁹

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

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

La chirurgia può trovare indicazione inoltre nel caso di:

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

9.7 Radioterapia

Nella malattia metastatica, la radioterapia riveste un ruolo importante nell'ambito della palliazione e del trattamento di emergenze oncologiche quali la compressione midollare, con lo scopo di migliorare i sintomi e la qualità di vita della paziente, frequentemente in associazione a terapie sistemiche.

Un trattamento radioterapico può trovare quindi indicazione, con ruolo palliativo, nel caso di:

- Tumore primitivo sintomatico non operabile;
- Metastasi ossee dolorose o litiche a rischio di frattura;
- Metastasi cerebrali sintomatiche e non:
- Compressione midollare metastatica:
- Consolidamento dopo intervento di decompressione vertebrale;
- Consolidamento dopo fissazione di fratture patologiche;
- Sindrome mediastinica.



In casi selezionati, ad esempio in pazienti oligometastatiche, la radioterapia può perseguire un intento "radicale". Tale approccio integrato necessita di discussione multidisciplinare.

9.8 Terapia Radiometabolica

E' stato riportato un possibile ruolo nella palliazione del dolore da localizzazioni ossee diffuse con Stronzio-89 (89Sr)90. Una recente revisione circa il ruolo dei radioisotopi sul controllo del dolore da metastasi ossee ha evidenziato che possono ridurre il dolore nel breve e medio periodo (1-6 mesi), ma con frequenti effetti collaterali severi (leucopenia e trombocitopenia)91.

10. Carcinoma mammario nella donna anziana

L'età' rappresenta il principale fattore di rischio per il carcinoma mammario. In base ai dati AIRTUM, in Italia, il 22% di nuovi casi di tumore mammario e il 15% dei decessi causati dal carcinoma mammario sono attesi in donne di età ≥70 anni¹.

In questo capitolo verranno trattati solo gli argomenti per i quali esistono dati della letteratura specifici per l'anziano. Per gli argomenti non trattati si dovrà far riferimento ai relativi capitoli nella popolazione "generale"

10.1. Cause di morte competitive rispetto al carcinoma mammario

Numerose pazienti anziane con carcinoma mammario in fase iniziale muoiono per cause non legate al tumore. Lo studio americano SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) comprendente donne con cancro della mammella, a un follow-up di 28 anni, ha evidenziato che in donne con età > 70 anni i decessi non dovuti alla patologia tumorale riguardavano 1'80 % delle pazienti linfonodi negativi e il 60% delle pazienti linfonodi positivi². Va comunque sottolineato che il carcinoma mammario e' la causa di morte in un numero sostanziale di donne anziane. In donne di ≥80 anni alla diagnosi, circa il 40% muore a causa del tumore.³ E' quindi fondamentale una corretta valutazione dello stato di salute della paziente in quanto, se da un lato si deve evitare un inutile aggressione terapeutica, dall'altro e' noto che il sottotrattamento rappresenta un fattore di rischio per ripresa di malattia e morte.⁴

10.2. Valutazione geriatrica multidimensionale

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

Non esistono raccomandazioni specifiche relative all'utilizzo della valutazione geriatrica multidimensionale in pazienti affette da carcinoma mammario. Una revisione dei dati della letteratura focalizzata sull'implementazione di una valutazione geriatrica pre- o postchirurgia in pazienti affetti da carcinoma mammario aveva portato una Task Force della International Society of Geriatric Oncology (SIOG) e della European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) a raccomandare una collaborazione con il geriatra ai fini di ottimizzare gli standard di cura oncologici e a considerare uno



strumento di screening come una prima tappa ragionevole per identificare i pazienti candidati a una valutazione geriatrica più estesa. ⁵

Per la paziente in buono stato di salute, l'assessment geriatrico aggiunge poco alla valutazione del paziente con diagnosi di tumore, ma è importante nella paziente vulnerabile, nella quale può porre indicazioni ad interventi volti al mantenimento dello stato funzionale e a migliorare la qualità di vita⁶.

Sono disponibili dei test di screening, che identificano la paziente che potrebbe beneficiare di una valutazione geriatrica più dettagliata^{7,8}.

10.3. Trattamenti loco-regionali

CHIRURGIA versus ORMONOTERAPIA PRIMARIA

QUESITO CLINICO n.19 (Figura n. 2)

In donne anziane fit con tumori ER-positivi l'ormonoterapia primaria esclusiva può rappresentare un alternativa alla chirurgia?

Diversi studi clinici hanno valutato una terapia ormonale esclusiva con tamoxifene vs chirurgia con o senza tamoxifene in donne di eta' maggiore o uguale a 70 anni con tumori operabili e che erano fit per la chirurgia.

L'analisi congiunta di questi studi all'interno della Cochrane review⁹ ha dimostrato quanto segue:

- Nessuna differenza in termini di sopravvivenza (i dati si riferiscono a un totale di 1081 morti registrate in 1571 pazienti); HR per sopravvivenza globale per chirurgia vs terapia primaria: 0.98 (95% IC 0.81 1.20, P = 0.85; 3 studi, 495 partecipanti); HR per chirurgia + terapia ormonale adiuvante vs terapia primaria 0.86 (95% IC 0.73 1.00, P = 0.06; 3 studi, 1076 partecipanti)
- 2. Vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza libera da progressione a favore della chirurgia con o senza ormonoterapia. HR per sopravvivenza libera da progressione per chirurgia vs terapia primaria: 0.55 (95% IC 0.39– 0.77, P = 0.0006); HR per chirurgia + terapia ormonale adiuvante vs terapia primaria 0.65(95% IC 0.53 0.81, P = 0.0001)

Il rischio di complicazioni postoperatorie aumenta con l'età, tuttavia queste complicazioni sono generalmente moderate e non si associano ad un aumento del rischio di mortalità. Inoltre un non adeguato controllo locale può avere un impatto negativo sulla qualità di vita e sullo stato funzionale della paziente. Il trattamento chirurgico rimane lo standard terapeutico e terapie alternative dovrebbero essere riservate a quelle pazienti con comorbidità severe che le pongono a un rischio elevato di morte per cause competitive rispetto al tumore.

L'ormonoterapia primaria può prendere in considerazione sia il tamoxifene sia gli inibitori dell'aromatasi.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	In donne anziane fit con tumori ER-positivi l'ormonoterapia primaria esclusiva può rappresentare un'alternativa alla chirurgia ¹⁸	Negativa forte

LINFOADENECTOMIA ASCELLARE

Due studi clinici randomizzati hanno confrontato lo svuotamento del cavo ascellare con la non esplorazione del cavo ascellare in donne anziane con carcinoma mammario e cavo ascellare clinicamente negativo¹⁰⁻¹¹.



La maggioranza delle pazienti aveva tumori ER-positivi e tutte ricevevano tamoxifene per 5 anni. Il mancato svuotamento del cavo ascellare non ha avuto un effetto negativo sulla sopravvivenza ed è stata segnalata una bassa incidenza di recidive ascellari.

Entrambi gli studi sono stati iniziati negli anni 90 e non era prevista la biopsia selettiva del linfonodo sentinella, che ad oggi rappresenta lo standard terapeutico anche nella paziente anziana.

L' omissione dello studio del linfonodo sentinella può essere considerato nella paziente fragile o molto anziana.

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

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

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

QUESITO CLINICO n. 20 (Figura n. 2)

Nelle pazienti con età ≥70 anni, sottoposte a chirurgia conservativa per un carcinoma mammario invasivo cN0, tumore ≤2cm, ER-positivo, che ricevono endocrinoterapia adiuvante, l'omissione della radioterapia è raccomandabile?

Per quanto riguarda l'aggiunta della radioterapia alla chirurgia conservativa nelle donne con età uguale o superiore a 70 anni, i dati provenienti dalla metanalisi EBCTCG 2005¹⁴ indicano che il beneficio assoluto in pazienti con linfonodi ascellari negativi in termini di ricaduta locale è di circa l'11% a 5 anni (19% su tutta la popolazione indipendentemente dall'età). In questa popolazione l'effetto sulla riduzione della mortalità a 15 anni è assente (mortalità cancro-correlata: HR 0,98; p=0,19; mortalità globale: HR 1,07; p=0,17)⁵⁴ (Livello di evidenza SIGN 1+).

Nel gruppo di pazienti di età maggiore o uguale a 70 anni, con tumore ≤ 2cm, cN0, ER-positivo è stato condotto uno studio randomizzato di fase III che prevedeva il trattamento con tamoxifene associato o meno a radioterapia sulla mammella residua dopo chirurgia conservativa¹⁵. Gli endpoint primari dello studio erano il tempo alla recidiva locale o regionale, la frequenza di mastectomie per ripresa di malattia, la sopravvivenza specifica per carcinoma mammario, il tempo alla metastasi a distanza e la sopravvivenza globale. Tale studio ha arruolato 636 donne e ad un follow-up di 12,6 anni non esistono differenze in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da metastasi a distanza, secondo tumore primitivo, percentuali di mastectomie (comprese quelle eseguite dopo eventuale recidiva) tra i due gruppi di trattamento, ma solo una differenza significativa nella percentuale di recidive loco-regionali (a 10 anni: 2% verso 10%, 6 verso 32 casi, a favore della radioterapia)¹⁶ (**Livello di evidenza SIGN 1+**). Va notato che lo studio non ha la potenza per investigare la non-inferiorità tra i due bracci in termini di sopravvivenza assoluta o causa specifica. Solo il 3% di tutte le pazienti randomizzate nello studio è deceduta per carcinoma mammario. Questo studio confema in maniera prospettica, seppure con le limitazioni statistiche già sottolineate, ciò che era stato già ipotizzabile sulla base dei risultati della metanalisi EBCTCG 2005¹⁴ e inoltre evidenzia che, in questo gruppo di pazienti con rischio oncologico limitato, le cause principali di morte sono da attribuire a patologie diverse dal tumore, come peraltro era logico attendersi sulla base dell'età.

Non sono a tutt'oggi disponibili dati per identificare un sottogruppo di pazienti nel quale la RT potrebbe essere sicuramente omessa¹⁷.

Lo studio multicentrico PRIME II¹⁸ ha arruolato 1326 pazienti di 65 anni o piu' con carcinoma della mammella in stadio iniziale e fenotipo 'a prognosi favorevole' (es recettori ormonali positivi, pN0, pT1 e



pT2 fino a 3 cm, margini di resezione negativi). Tutte le pazienti hanno ricevuto terapia ormonale adiuvante e sono state randomizzate a ricevere o non ricevere radioterapia mammaria complementare. Dopo un follow up mediano di 5 anni, le recidive mammarie ipsilaterali (endpoint primario) sono state **1,3%** (95% CI 0,2–2,3; n=5) dopo RT e **4,1%** (2,4–5,7; n=26) senza RT (p=0,0002) con HR di 5,19 (95% CI 1,99–13,52).

Il numero di pazienti da trattare per evitare un evento locale e' stimato essere 31,8 (95% CI 27,4–55,0), che equivale ad una riduzione assoluta del rischio del 3,1%. Non sono state osservate differenze tra i bracci in termini di recidive regionali, metastasi a distanza, tumori controlaterali e sopravvivenza globale.

Pertanto nel sottogruppo di pazienti di eta' uguale o superiore ai 65 anni con malattia a basso rischio la radioterapia complementare sembra ridurre significativamente il rischio di ricaduta locale anche se il rischio assoluto della stessa ricaduta locale e' modesto, e peraltro anche il follow up mediano dello studio è ancora breve. Si rende pertanto necessaria una attenta valutazione multifattoriale e multidisciplinare per identificare la strategia terapeutica ottimale, valutando la situazione oncologica e i fattori che possono influenzare il rischio di ricaduta, considerando anche le condizioni psico-fisiche della singola paziente anziana.

Un recente studio osservazionale condotto da Eaton et al. ¹9 ha mostrato una significativa riduzione della morte specifica per cancro al seno a 5 anni per le pazienti anziane (≥ 70 anni) affette da carcinoma mammario T1-2N0 (ER) -negativo che hanno ricevuto RT adiuvante (10,8% e 24,1%, p <0,001). Inoltre la recente analisi condotta da Herskovic et al ha mostrato che il trattamento radiante adiuvante ha migliorato la OS nelle pazienti anziane affette da early breast cancer ER positivo sottoposte a terapia ormonale.

Il tasso di sopravvivenza globale a 5 anni è stato del 93,0% (intervallo di confidenza al 95% 92,7-93,3) nel gruppo RT adiuvante e 83,6% (intervallo di confidenza al 95% 82,5-84,7) nel gruppo RT non adiuvante (P <0,0001). Sebbene siano risultati non ancora confermati da studi di Phase III, l'ipotesi generata da queste valutazioni dovrebbe essere presa in considerazione nella scelta terapeutica²⁰.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
В	Nelle pazienti con età ≥70 anni, sottoposte a chirurgia conservativa per un carcinoma mammario invasivo cN0, tumore ≤2cm, ER-positivo, che ricevono endocrinoterapia adiuvante, l'omissione della radioterapia può essere considerata un'opzione proponibile 14,15.	Positiva debole

10.4. Terapia sistemica adiuvante

La decisione di sottoporre o meno una paziente anziana a un trattamento adiuvante deve emergere dal bilancio aspettativa di vita /rischio di recidiva del tumore.

Un' attenta valutazione delle comorbidita' e' indispensabile in quanto oltre ad avere un impatto sulla sopravvivenza (vedi cause competitive di morte) possono condizionare la tollerabilita' ai /scelta dei trattamenti.

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

Ormonoterapia adiuvante (vedere anche paragrafo5.2.2)

In una donna con diagnosi di carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivo e/o PgR positivo, il beneficio della terapia ormonale adiuvante sia con tamoxifene che con inibitore dell'aromatasi e' età indipendente. ²¹⁻²²

Pertanto nelle pazienti anziane considerate candidate a un trattamento ormonale adiuvante e' appropriato seguire lo stesso approccio usato nelle pazienti piu' giovani in stato menopausale. In assenza di controindicazioni assolute, un inibitore dell'aromatasi dovrebbe essere considerato parte del trattamento



adiuvante ormonale con un approccio sequenziale o upfront. Il QUESITO CLINICO 7 e' pertanto estensibile alle pazienti anziane (vedi paragrafo 5.2.2).

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

Nello studio MA.17 il vantaggio in DFS (hazard ratio= 0.46; *P*=.0004) associato all'estensione della terapia con letrozolo dopo 5 anni di tamoxifene era significativo solo nelle donne di età inferiore ai 60 anni.²³ Tuttavia, data la mancata interazione tra età e trattamento nell'analisi del tempo libero da malattia o della sopravvivenza globale, la terapia ormonale extended può essere considerata in pazienti anziane fit.

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 eta' \geq 60 anni affette da carcinoma mammario ER-positivo pT1a-bN0 non trattate con ormonoterapia adiuvante non avessero un rischio di mortalita' maggiore rispetto a donne della stessa fascia di eta' non affette da patologia oncologica. Attualmente l'omissione del trattamento ormonale adiuvante può essere un' opzione in donne anziane con tumore ad estremo basso rischio di recidiva es. pT1a G1 o in donne con severe comorbidita'. 14,25

La tollerabilità del trattamento e' un fattore importante perché influenza la compliance al trattamento. Sempre piu' numerose sono le evidenze che una ridotta compliance/aderenza alla terapia ormonale si associ a una ridotta soppravivenza^{26,27}. L'eta' e' stata identificata come un fattore di rischio per una precoce interruzione, dovuta a effetti collaterali, della terapia ormonale adiuvante⁷.

Gli effetti collaterali del tamoxifene sono età-correlati; il rischio di morte per embolia polmonare e tumore uterino aumentano con l'età²⁸ . Pertanto gli inibitori dell'aromatasi sarebbero da preferire al tamoxifene nella paziente anziana. ^{14,25}

Tuttavia l'impatto negativo sulla densità ossea degli inibitori dell'aromatasi è particolarmente problematica negli anziani in cui la demineralizzazione ossea e l'osteoporosi sono prevalenti. Nella metanalisi dell'EBCTCG, nelle pazienti trattate con 5 anni di inibitore dell'aromatasi il rischio assoluto aggiuntivo rispetto al gruppo trattato con tamoxifene per 5 anni di avere una frattura ossea entro 5 anni dall'inizio del trattamento era dell'1% in donne di eta' <50 anni, 2% nella fascia di eta' 55-69, e 4% nelle donne di eta' ≥70 anni.²

Chemioterapia adiuvante

QUESITO CLINICO n. 21 (Figura n.4, Figura n.7)

Nelle pazienti anziane "fit" con carcinoma mammario operato candidate a chemioterapia adiuvante è raccomandabile un trattamento polichemioterapico?

La metanalisi dell'EBCTCG ha evidenziato un minor beneficio dalla chemioterapia adiuvante con l'aumentare dell'età. (Livello di evidenza SIGN 1++). Il beneficio osservato in donne di età >70 anni era nello stesso range di quello osservato nelle donne di età 50-70, ma non era significativo in rapporto alla limitata numerosità del campione. ¹

Dati importanti sul ruolo della chemioterapia adiuvante nella paziente anziana derivano dallo studio del CALGB 49907 nel quale 633 pazienti di età ≥65 anni sono state randomizzate a ricevere una chemioterapia standard (AC o CMF) o capecitabina. ²⁹ 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%). (Livello di evidenza SIGN 1++) Il beneficio legato al trattamento standard è stato evidenziato essenzialmente nelle donne con tumori ER-negativi.

Un beneficio in sopravvivenza derivante dalla chemioterapia adiuvante, nelle pazienti anziane con tumori mammari non endocrino-responsive, è stato evidenziato anche da dati derivanti dai registri SEER, con particolare evidenza di beneficio nelle pazienti con interessamento dei linfonodi ascellari ^{30,31}. (Livello di evidenza SIGN 3).



Piu' limitati sono i dati relativi al ruolo della chemioterapia nelle pazienti anziane con tumori ER-positivi. In uno studio francese, che aveva randomizzato 338 donne di età >65 anni con linfonodi positivi, a ricevere tamoxifene per 3 anni oppure basse dosi settimanali di epirubicina (6 cicli) associata a tamoxifene (per 3 anni), è stato dimostrato ad un follow-up mediano di 6 anni, un miglioramento nella sopravvivenza libera da malattia con l'utilizzo di antraciclina e tamoxifene, correlato ad un basso tasso di ripresa locoregionale. Si suggerisce di considerare l'aggiunta della chemioterapia alla terapia ormonale adiuvante, seguendo gli stessi criteri adottati nelle pazienti piu' giovani, in donne con un'attesa di sopravvivenza superiore ai 10 anni, di valutare l'aggiunta della chemioterapia in presenza di un'ipotesi di beneficio assoluto > 3% in termini di OS a 10 anni nelle donne con attesa di sopravvivenza tra 5-10 anni e di ometterla in donne con aspettativa di vita < 5 anni. 33

Per quanto riguarda la scelta del regime chemioterapico CMF, AC e TCiclo sono regimi la cui fattibilita' e' stata dimostrata in donne anziane. ^{29,34,35} Quattro cicli di AC sono da preferire a 6 cicli di CMF scarsamente tollerato nelle pazienti anziane. ^{14,25,36,37} La cardiotossicita' legata all'utilizzo di antracicline può rappresentare un elemento di riflessione nelle pazienti anziani. Infatti l'utilizzo di regime contenenti antracicline in donne di età compresa tra i 66 e i70 anni e' stato associato ad un incidenza di scompenso cardiaco a 10 anni del 47% rispetto ad un 33% osservato in donne trattate con CMF e ad un 28% in donne non trattate con chemioterapia. ³⁸ Una chemioterapia a base di taxani può essere utilizzata in alternativa alla terapia contenente antracicline in modo di ridurre il rischio di cardiotossicita'. ^{14,25} La combinazione ciclofosfamide-docetaxel (TCiclo) e' risultata più attiva di 4 cicli di AC in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale anche in un sottogruppo di donne di età ≥65 anni (16% della popolazione inserita in studio). ³⁴ Uno studio retrospettivo che ha coinvolto 110 pazienti trattate con chemioterapia adiuvante secondo schema TCiclo ha dimostrato che la somministrazione di questo regime e' fattibile anche in pazienti di età >70 anni. ³⁵

L'utilizzo di regimi sequenziali (es. antracicline seguiti da taxani) in pazienti anziane non e' validato da studi clinici. Pertanto questi regimi dovrebbero essere riservati a pazienti "fit" affette da tumori biologicamente aggressivi. 14,25 Un'analisi retrospettiva dei dati derivanti da 3 studi randomizzati del CALGB (CALGB 8541: confronto di 3 diversi dosi di chemioterapia secondo schema CAF; CALGB 9344: AC vs AC seguito da paclitaxel; CALGB 9741: AC seguito da paclitaxel ogni 3 o 2 settimane) ha dimostrato come l'incidenza di morti trattamento correlate incrementasse linearmente con l'aumentare dell'età' delle pazienti. 39

Le linee guida dell'EORTC raccomandano l'uso di profilassi primaria con G-CSF quando si utilizzano regimi chemioterapici associati ad un rischio di neutropenia febbrile > 20%. In caso di regimi a rischio intermedio di neutropenia febbrile (10-20%) e' consigliata la valutazione di fattori di rischio legati alla paziente che possono associarsi ad un aumento del rischio dell'evento avverso e poiché l'età' ≥ 65 anni e' considerata un fattore di rischio, i fattori di crescita devono essere utilizzati. 40

Sulla base dei dati dello studio CALGB 49907 la polichemioterapia rappresenta lo standard terapeutico anche nella paziente anziana. Nelle pazienti anziane, con carcinoma mammario biologicamente aggressivo e/o in stadio avanzato, che non sono candidabili per condizioni generali/elevato rischio di tossicita' a una polichemioterapia, si può considerare un trattamento personalizzato. Nonostante la monochemioterapia con paclitaxel abbia fallito nel dimostrare una non inferiorita' rispetto alla combinazione AC, il profilo di tossicita' favorevole e una differenza assoluta del solo 1% in termini di OS fa del paclitaxel un opzione ragionevole per quelle pazienti unfit che "necessitano" di un trattamento chemioterapico⁴¹.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti anziane "fit" con carcinoma mammario operato candidate a chemioterapia adiuvante, dovrebbe essere preso in considerazione in prima intenzione un trattamento polichemioterapico. ⁴¹	Positiva forte

Trastuzumab adiuvante



QUESITO CLINICO n.22 (Figura n.5, Figura n.6)

Nelle paziente anziana "fit" con carcinoma mammario operato HER2-positivo di diametro superiore ad 1 cm o N+ è raccomandabile l'utilizzo del trastuzumab?

L'aggiunta di trastuzumab al trattamento chemioterapico adiuvante nei tumori HER2-positivi aumenta la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale, ma i trial ad oggi condotti hanno incluso solo una piccola percentuale di pazienti di età \geq 65 anni.

Una STEP analisi condotta all'interno dello studio HERA ha evidenziato che l'efficacia del trastuzumab in adiuvante, espressa in termini di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni, e' omogeneo nei diversi gruppi di eta' a partire dai 40 anni. 42

Dati derivanti da uno studio osservazionale tedesco, che ha coinvolto 3940 pazienti, di cui 507 di eta' compresa tra 65 e 69 anni e 507 di eta' ≥70 anni ha mostrato che il beneficio a lungo termine di un trattamento adiuvante comprendente trastuzumab e' comparabile nelle diverse classi di eta'.⁴³

L'età' >50 anni rappresenta un fattore di rischio di tossicità cardiaca (scompenso cardiaco sintomatico) in pazienti trattati con antracicline e trastuzumab. ⁴⁴ Studi retrospettivi "population based" hanno dimostrato che l'incidenza di scompenso cardiaco/cardiomiopatia associato all'uso di antracicline piu' trastuzumab aumenta con l'aumentare dell'eta' anche oltre la soglia dei 50 anni e che l'incidenza di eventi cardiaci in pazienti anziane trattati con regimi contenenti trastuzumab e' generalmente maggiore di quella osservata negli studi clinici che hanno arruolato pazienti più giovani e più selezionati dal punto di vista delle comorbidita'. ⁴⁵⁻⁴⁸

In particolare in uno studio di circa 10.000 donne di età >65 anni affette da carcinoma mammario in stadio I-III trattate con chemioterapia e di cui 2.203 avevano ricevuto trastuzumab, si e' evidenziata un'incidenza maggiore di scompenso cardiaco nelle pazienti trattate con trastuzumab (29,4%) rispetto alle pazienti non trattate con l'anti HER2 (18,9%), p<0,001. ⁴⁷ (Livello di evidenza SIGN 2+) L'età' avanzata (>80 anni; HR 1,24), la presenza di coronaropatie (HR 1,82) e di ipertensione (HR 1,24) e la somministrazione settimanale di trastuzumab sono emersi come fattori di rischio per l'evento cardiaco. ⁴⁷ C'e da sottolineare una maggiore incidenza di eventi cardiaci in pazienti trattati con trastuzumab nella" real practice" rispetto agli studi clinici è stata osservata anche nella popolazione generale. ⁴⁹⁻⁵²

Un trattamento adiuvante con trastuzumab in associazione alla chemioterapia dovrebbe essere offerto alle pazienti anziani "fit" con carcinoma mammario HER2-positivo. 14,25 Un attenta analisi del rapporto costo/beneficio legato al trattamento adiuvante e' richiesta nelle pazienti anziane con tumori HER2-positivi a basso rischio ie. T<1 cm. L'aumento del rischio di eventi cardiaci età-dipendente evidenziato sia con le antracicline che con il trastuzumab e i dati di efficacia del braccio "senza antracicline" nello studio BCIRG 006 devono essere presi in considerazione nella scelta dello schema chemioterapico da associare al trastuzumab nelle pazienti anziane.

L'associazione paclitaxel + trastuzumab⁵³ può essere considerata oltre che nelle pazienti a basso rischio, analogamente a quanto avviene per le pazienti piu' giovani, anche nelle pazienti anziane con carcinoma mammario ad alto rischio di recidiva considerate ad alto rischio di tossicita' da parte dell'associazione polichemioterapia-anti HER2.

In casi selezionati, in cui esiste per comorbidita' un elevato rischio di tossicita' da parte di un trattamento chemioterapico, la somministrazione di trastuzumab in monoterapia o in combinazione a una terapia ormonale, può rappresentare un'opzione ragionevole che controbilancia il profilo di alto-rischio associato ai tumori HER2 positivi.⁵⁴

Per quanto riguarda l'associazione trastuzumab-pertuzumab nello studio Aphinity il 13% (n=315) delle pazienti randomizzate nel braccio "doppio blocco" aveva un età ≥65 anni. Un'analisi di sottogruppo non ha mostrato una differenza in termini di sopravvivenza libera da malattia età dipendente.⁵⁵

Qualità dell'evidenza Raccomandazione clinica SIGN	Forza della raccomandazione clinica
--	---



Qualità dell'evidenza SIGN	dell'evidenza Raccomandazione clinica	
В	Nelle paziente anziana "fit" con carcinoma mammario operato HER2-positivo di diametro	

10.5. Terapia sistemica della malattia metastatica

Ormonoterapia

La terapia ormonale dovrebbe rappresentare il trattamento di scelta per le pazienti anziane affette da carcinoma mammario metastatico ER-positivo HER2-negativo in assenza di malattia rapidamente evolutiva. La scelta del trattamento segue gli stessi criteri utilizzati nella terapia della paziente più giovane in stato menopausale.

I seguenti dati sono disponibili sulla combinazione ormonoterapia con agenti target nell'anziano.

Everolimus

Nello studio BOLERO 2 in cui pazienti in stato menopausale affette da carcinoma mammario avanzato ERpositivo e HER2-negativo sono state randomizzate a ricevere exemestane +/- everolimus l'aggiunta di everolimus alla terapia ormonale ha portato ad un incremento della sopravvivenza libera da progressione eta'-indipendente (hazard ratio (HR), 0,59 [\geq 65 anni] e 0,45 [\geq 70 anni). ⁵⁶Livello di evidenza SIGN 1+ per detection bias (analisi non preordinata su sottogruppo non oggetto di stratificazione)

Le pazienti anziane tratte con everolimus hanno presentato un tasso maggiori di morti dovuti ad effetti collaterali. Globalmente, considerando i due bracci di trattamento (EE /E) l'incidenza di morti dovute ad eventi avversi è stata uguale nei pazienti di eta' <70 anni (1.3% per braccio) e 7.7% / 0% negli over 70. Il trattamento con everolimus e' stato discontinuato in seguito a eventi avversi nel 17.4% delle pazienti ≥70 anni contro il 6.3 % nelle pazienti piu' giovani.

Un' analisi di sottogruppo e' stata condotta anche nello studio Ballet, uno studio di expanded-access, che quindi ha arruolato pazienti meno selezionate rispetto al Bolero-2. Nel Ballet sono state inserite 563 pazienti di eta' \geq 70 anni. Lo studio ha confermato che il trattamento e' generalmente meno tollerato nelle pazienti anziane nelle quali si sono registrati una maggior incidenza di interruzione del trattamento dovuto a eventi avversi (23.8% vs 13.0%) e riduzioni di dose(37.7% vs 26.7%). 57

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

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

Inibitori di chinasi ciclino-dipendenti

Un'analisi congiunta di tre studi clinici (PALOMA 1, PALOMA 2 e PALOMA 3) che ha coinvolto 872 pazienti (di cui 221 (25%) avevano un eta' ≥65-74 anni, 83 (10%) ≥75 anni) trattati con palbociclib piu' letrozolo o fulvestrant ha mostrato che l'aggiunta del palpociclib all'ormonoterapia aumenta la PFS in modo età indipendente. ⁵⁸ Dal punto di vista della tollerabilità si è osservata una maggior incidenza di mielosoppressione nei pazienti di eta'≥75 anni con però una simile distribuzione degli eventi di grado ≥3 nelle diverse fasce di età. Per quanto riguarda il confronto terapia ormonale verso terapia ormonale piu' palbociclib si e' osservato un incremento di infezioni, astenia, nausea, stomatite, diarrea e calo dell'appetito essenzialmente di grado 1-2 nelle pazienti trattate con inibitori di ciclina. Va segnalato comunque che una tossicita' di grado 2 può avere un impatto importante sulla funzionalità' e qualità di vita di una paziente anziana, e quindi sarebbe auspicabile in questa popolazione avere un'analisi separata per le tossicita' di



grado 2. Il trattamento e' stato sospeso per tossicita' nel 9% delle pazienti trattate con palbociclib con un tasso di sospensioni del 13% nelle pazienti di eta' > 65-74 anni e del 19% in quelle > 75 anni.

Un analisi di sottogruppo dello studio Monaleesa-2 ha mostrato che i pazienti di eta' ≥65 anni (n=295 trattati con letrozolo+ribociclib) presentavano simile efficacia e tollerabilita' rispetto alla popolazione generale dello studio. ⁵⁹.

Studi di farmacocinetica hanno mostrato che non e' necessario un adattamento della dose iniziale di palbociclib e di ribociclib nelle pazienti anziane. ⁵⁸⁻⁵⁹

Un analisi di sottogruppo degli studi MONARCH 3 e MONARCH 2 che hanno valutato l'abemaciclib in associazione rispettivamente a un inibitore dell'aromatasi non steroideo e al fulvestrant ha dimostrato un vantaggio in termini di PFS dall'aggiunta dell'inibitore di ciclina all'ormonoterapia eta'-indipendente. ^{60,61}

Chemioterapia

La chemioterapia è indicata nelle pazienti con carcinoma mammario ER-negativo, o ormono-resistente o rapidamente evolutivo.

Le pazienti di età > 70 anni che sono trattate con chemioterapia ricavano lo stesso beneficio dal trattamento che le pazienti più giovani. 62 La Piedmont Oncology Association ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità di diversi regimi chemioterapici somministrati nel contesto di cinque studi clinici in pazienti di differenti gruppi di eta'. In particolare 70 pazienti \geq 70 anni sono stati confrontati con 60 pazienti di 60-69 anni e con 40 pazienti < 50 anni. Tutti i pazienti erano ambulatoriali o capaci di autogestirsi e avevano un adeguata funzionalita' ematologica, epatica e renale. I tassi di risposte obiettive nei tre gruppi di eta' (dai piu' giovani ai piu' vecchi) sono stati rispettivamente 40%, 31%, e 29% (P = .53). Non si sono osservate differenze ne' in termini di tempo alla progressione ne' in termini di sopravvivenza globale. 62 (Livello di evidenza SIGN 3)

La monochemioterapia e' generalmente preferibile alla polichemioterapia che e' associata a più effetti collaterali. Una preferenza dovrebbe essere accordata a agenti chemioterapici caratterizzati da un buon profilo di tossicità quali i taxani settimanali, la doxorubicina liposomiale, capecitabina e vinorelbina, che sono stati studiati nella popolazione anziana. 4,63-67 (Livello di evidenza SIGN 2).

Queste raccomadazione della SIOG e Eusoma sono state pubblicate prima che fossero disponibili dati

sull'efficacia /sicurezza di eribulina e nab-paclitaxel nella paziente anziana.68-70

Ci sono pochi dati sulla polichemioterapia nelle pazienti anziane affette da carcinoma mammario avanzato. Una combinazione di citotossici orali (vinorelbina e capecitabina) è stata valutata in una popolazione di pazienti con età ≥70 anni, affetti da patologia tumorale in fase avanzata, molti con carcinoma della mammella, e si è dimostrata attiva e ben tollerata. (Livello di evidenza SIGN 3)

La chemioterapia metronomica per la buona tollerabilita' e evidenza di un ragionevole livello di efficacia potrebbe rappresentare un opzione terapeutica di interesse nella paziente anziana non candidabile a o che rifiuta un trattamento chemioterapico classico⁷².

Per quanto riguarda l'associazione paclitaxel con bevacizumab un'analisi condotta all'interno dello studio E2100, che confrontava paclitaxel con paclitaxel in associazione al farmaco antiangiogenico, ha mostrato che la combinazione conferisce un beneficio in termini di sopravvivenza libera da progressione età indipendente, anche se questo beneficio sembra essere meno rilevante nelle pazienti anziane. L'effetto del bevacizumab si riduceva in maniera significativa in rapporto all'età' delle pazienti, trattata come variabile continua (p=.04) ⁷³ Dal punto di vista della tollerabilità nello studio ATHENA, è stata riportata una maggior incidenza di eventi avversi di grado 3-4 nelle pazienti anziane (≥ 70 anni) trattate con bevacizumab e chemioterapia rispetto alle giovani, in particolare ipertensione, ma non incremento degli eventi trombo-embolici. ⁷⁴ L'età anagrafica non deve rappresentare un criterio di esclusione in una paziente altrimenti candidata a ricevere un trattamento di prima linea contenente bevacizumab.

Terapia anti-HER2

I dati sulla terapia con agenti anti-HER2 nell'anziana sono limitati.

Lo studio osservazionale regisHER ha analizzato per fascia di età (<65 anni, 65-74, ≥ 75 anni) l'efficacia e la tollerabilità di un trattamento di prima linea con trastuzumab in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HER2-positivo.⁷⁵ Globalmente le pazienti anziane presentavano una maggior incidenza di



malattie cardiovascolari e quelle trattate con trastuzumab ricevevano meno frequentemente il farmaco in associazione alla chemioterapia che le pazienti più giovani (distribuzione di ER simile tra i diversi gruppi di età). All'analisi multivariata il trattamento di prima linea con trastuzumab era associato a un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione età indipendente. (Livello di evidenza SIGN 3). Un vantaggio in termini di sopravvivenza si osservava in tutte le fasce di età ma era statisticamente significativo solo nelle pazienti <65 anni. L'incidenza di scompenso cardiaco era maggiore nelle pazienti ≥ 75 anni (3.2% versus rispettivamente 1.9% e 1.5% nei gruppi di età <65 e 65-74). ⁷⁵

Ancora più limitati, sono i dati riguardanti il lapatinib. Solo 12% (n=37) dei pazienti inseriti nello studio registrativo del lapatinib in combinazione con la capecitabina aveva un età ≥65 anni rendendo impossibile un analisi per sottogruppo di età. In un'analisi combinata di nove studi (fase I-II-III) che includevano differenti tipi di neoplasie, e nei quali il lapatinib era stato somministrato come agente singolo (=929), oppure in combinazione con capecitabina (=198) o con taxani (=687) il 13% dei pazienti trattati con lapatinib aveva ≥70 anni. ⁷⁶ Diarrea è stata riportata nel 7% dei pazienti anziani con caratteristiche di severità, insorgenza e risoluzione simile a quella dei pazienti <70 anni. Il sottogruppo delle pazienti anziane con carcinoma della mammella hanno presentato tuttavia un più elevato tasso di tossicità di grado 3 rispetto alle pazienti <70 anni (33% vs 19%). ⁷⁶

In un analisi retrospettiva atta a valutare l'incidenza di rash, diarrea e tossicità epatica secondaria alla somministrazione di lapatinib e la loro associazione con l'eta' nello studio di terapia neoadiuvante NeoALTTO, si e' osservato che l'incidenza e la significatività del clinica del rash cutaneo era età dipendente.⁷⁷

Recentemente sono stati pubblicati i dati di un'analisi retrospettiva pre-programmata atta a valutare per gruppo di età (<65 vs ≥65 anni) l'efficacia e la tollerabilità dell'associazione docetaxel, trastuzumab e pertuzumab nello studio CLEOPATRA. 78 Sul un totale di 808 pazienti inseriti in studio 127 avevano un età ≥65 anni (braccio placebo n=67; braccio pertuzumab n=60). In entrambi i gruppi d'età l'aggiunta del pertuzumab al trattamento standard si e' associata ad un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione (<65 anni: HR 0.65, 95% IC 0.53-0.80; ≥65 anni: HR 0.25, 95% IC 0.31-0.86). (Livello di evidenza SIGN 1+ per detection bias (analisi non preordinata su sottogruppo non oggetto di stratificazione) Diarrea, astenia, fatigue, ridotto appetito, vomito e disgeusia sono stati riportati più frequentemente nelle donne anziane che nelle giovani. C'e' da segnalare una maggiore incidenza di neurotossicita' periferica di grado 3 (n= 5 vs 1) e di diarrea di grado 3 (n o % non riportati) nelle pazienti anziane trattate con pertuzumab rispetto alle coetanee che avevano ricevuto il placebo. L'incidenza di neutropenia e neutropenia febbrile e' stata riportata con maggior frequenza nelle donne giovani che nelle over65; una maggior frequenza di riduzioni di dosi del docetaxel e un minor numero mediano di cicli di docetaxel somministrati nelle pazienti anziane potrebbe spiegare questa inattesa distribuzione della tossicità ematologica. L'associazione del doppio blocco con paclitaxel e' un alternativa interessante per le pazienti anziane che si ritengano non candidabili a un trattamento con docetaxel.

Un analisi di sottogruppo dello studio EMILIA e dello studio TH3RESA, che hanno confrontato il T-DM1 rispettivamente con capecitabina-lapatinib e terapia di scelta del medico, ha mostrato che l'attività del farmaco è età indipendente. Un'analisi integrata del profilo di tossicita' di 884 pazienti trattate con TDM-1 nel contesto di studi clinici ha suggerito una maggior incidenza di effetti collaterali di grado ≥3 in pazienti di eta' \geq 65 anni (n=122)⁷⁹. Questo dato e' stato recentemente confermato da Barios et al che hanno valutato la "safety" di TDM-1 in un piu' largo numero di pazienti (n= 373) trattati all'interno dello studio Kamilla⁸⁰. In rapporto a pazienti di eta' <65 anni nella popolazione anziana si e' verificata una maggior incidenza di tossicità di grado ≥3 (43% vs 33%) e di interruzioni del trattamento legati alla tossicità (14% vs 9.5%). Le pazienti anziane fit con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo dovrebbero ricevere un trattamento mirato anti-HER2 seguendo gli stessi criteri utilizzati nella terapia della paziente più giovani⁵. Nelle pazienti anziane fragili, e quindi non candidabili a un trattamento chemioterapico, con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo e recettori ormonali negativi può trovare indicazione un trattamento di prima linea con solo trastuzumab (con un beneficio clinico del 40%). 81 (Livello di evidenza SIGN 2+) Nelle pazienti anziane con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo e recettori ormonali positivi, nelle quali la chemioterapia è controindicata può trovare indicazione l'associazione di un agente anti-HER2 con un antiaromatasico (trastuzumab + anastrozolo o lapatinib + letrozolo)



11. Situazioni cliniche particolari

11.1. Carcinoma mammario bilaterale

L'incidenza di carcinoma bilaterale della mammella risulta di poco superiore al 3% di tutti i tumori mammari: più esattamente i tumori sincroni (bilateralità contemporanea) rappresentano lo 0,6% mentre i metacroni costituiscono il 2,2%. Sia per i tumori bilaterali sincroni, sia per il tumore controlaterale metacrono, il trattamento va programmato considerando i due tumori separatamente tenendo conto del risultato estetico.

11.2. Carcinoma mammario maschile

Il carcinoma della mammella maschile rappresenta circa lo 0,5-1% di tutti i tumori della mammella^{1,2} I fattori di rischio principali includono malattie testicolari, condizioni benigne della mammella, l'età, la famigliarità e la sindrome di Klinefelter. Le mutazioni di BRCA2 predispongno allo sviluppo di un carcinoma mammario nell'uomo e sono implicate dal 4 al 14% di tutti i casi. Un review recentemente pubblicata indica che l'81% dei tumori maschili sono ER-positivi, il 74% sono PgR-positivi e nel 30% sovraesprimono l'HER2. . Inoltre, i tumori nel sesso maschile sembrano presentarsi generalmente ad uno stadio più avanzato (con un diametro mediano ed incidenza di metastasi linfonodali di un terzo superiore), meno frequentemente di Grado I o di istologia lobulare³.

Fino a poco tempo fa, pazienti di sesso maschile non erano inseriti nei trial clinici controllati, e pertanto il management ha tradizionalmente seguito le raccomandazioni per il cancro della mammella femminile.

I fattori prognostici sono sovrapponibili a quelli della donna e la sopravvivenza è simile a quella di donne di pari età e stadio.

Circa l'85% dei pazienti maschili esegue un intervento di mastectomia⁴. Dopo intervento chirurgico, le indicazioni alla radioterapia non differiscono da quelle poste per il carcinoma della mammella femminile.

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

L'esperienza con gli inibitori dell'aromatasi nel carcinoma mammario maschile è più limitata rispetto a quella con tamoxifene. Alcune casistiche retrospettive evidenziano, in pazienti con tumori metastatici ormonopositivi, livelli di soppressione estrogenica e di attività antitumorale comparabili a quelli osservati nelle donne in post-menopausa^{5,6}. Una possibile problematica è rappresentata dall'incremento dei livelli di FSH e di testosterone per un meccanismo di feed-back legato alla riduzione dei livelli di estrogeni circolanti durante trattamento. Un aumento dei livelli di testosterone renderebbe disponibile più substrato per l'enzima aromatasi, con conseguente potenziale attenuazione dell'effetto antineoplastico. Per tale motivo, con Determinazione del 9 Dicembre 2008, AIFA ha approvato l'uso degli inibitori dell'aromatasi in associazione ad LH-RH analoghi nel trattamento del carcinoma della mammella maschile ormonopositivo.

11.3. Carcinoma mammario in gravidanza

Il carcinoma mammario rappresenta il tipo di tumore più frequentemente diagnosticato durante la gravidanza (PABC: pregnancy associated breast cancer): circa 1 gravidanza ogni 3000 si complica con la diagnosi di carcinoma mammario⁷.

Vari studi hanno mostrato che non c'è differenza nella prognosi delle pazienti con PABC rispetto alle donne con carcinoma mammario insorto non in gravidanza se la dimensione della neoplasia, lo stato linfonodale e gli altri marcatori prognostici sono sovrapponibili⁸⁻¹⁵. Al contrario il carcinoma mammario diagnosticato durante l'allattamento sembra determinare un aumento del rischio di morte per carcinoma. Il carcinoma mammario durante la gravidanza è spesso diagnosticato a uno stadio più avanzato a causa del ritardo diagnostico¹². Istologicamente, le neoplasie mammarie insorte in gravidanza sono più spesso indifferenziate, non esprimono i recettori ormonali e nel 30% dei casi sono HER2 positive^{13,14,16,17}



Durante la gravidanza in caso di tumefazione sospetta, il primo passo consiste nella **visita specialistica** e in una **ecografia**¹⁸ che rappresenta l'esame di prima scelta in questo setting di pazienti. E' possibile eseguire la **mammografia** nelle donne in stato di gravidanza utilizzando un'appropriata schermatura dell'addome così da ridurre al minimo l'esposizione fetale alle radiazioni ionizzanti ^{12,19-22}.

Per la diagnosi istopatologica, la **biopsia** rappresenta la tecnica più appropriata in questo setting a causa delle diffuse alterazioni cellulari di tipo iperproliferativo legate alla gravidanza che possono portare ad un aumentato tasso di falsi positivi con il prelievo citologico. L'uso della **risonanza magnetica nucleare** (**RMN**) per diagnosticare il carcinoma mammario in gravidanza non è stato studiato adeguatamente ed è ancora oggetto di opinioni controverse. La maggior parte delle pazienti sono diagnosticate con carcinoma duttale, spesso associato a caratteristiche biologiche aggressive (alta incidenza di tumori ad alto grado, invasione linfo-vascolare, negatività dei recettori ormonali)¹⁰

In genere gli esami di stadiazione sono limitati alla **radiografia del torace**, eseguita con schermatura dell'addome, e all'**ecografia addomino-pelvica**. La **scintigrafia ossea** e la **TAC** devono essere evitati durante la gravidanza, soprattutto nel primo trimestre perché le radiazioni possono causare malformazioni congenite; la **RMN senza mezzo di contrasto** può essere fatta se esiste un forte sospetto di metastasi epatiche, ossee e cerebrali²³.

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

Non esiste nessuna evidenza clinica che l'interruzione di gravidanza migliori la prognosi²⁴. L'opportunità di interrompere la gravidanza va discussa con la paziente e dovrebbe essere consigliata quando il trattamento pianificato rischia di danneggiare il feto oppure quando la prosecuzione della gravidanza impone un ritardo nell'inizio dei trattamenti antitumorali che potrebbe danneggiare la madre: questa situazione si verifica soprattutto quando il cancro viene diagnosticato durante il primo trimestre²⁵.

La chirurgia mammaria rappresenta il trattamento primario del PABC operabile, e può essere eseguita durante tutto il periodo di gravidanza senza che l'anestesia provochi conseguenze negative per il feto. Il rischio dell'1-2% di aborto durante il primo trimestre o di induzione di parto prematuro (rischio relativo 1.5-2.0) nel secondo-terzo trimestre, derivano solo da dati di studi osservazionali²⁶.

La gravidanza non cambia le indicazioni al tipo di chirurgia, radicale o conservativa.

Alcune evidenze suggeriscono che se il rapporto volume tumore/ghiandola è favorevole si può optare per una chirurgia conservativa alla fine del secondo e nel terzo trimestre²⁷⁻²⁹ con effettuazione della radioterapia dopo

il parto senza impatto significativo sul tasso di recidive e sulla sopravvivenza rispetto a donne trattate con chirurgia radicale. Durante il primo trimestre la chirurgia conservativa può determinare un ritardo eccessivo nell'inizio del trattamento radioterapico post-operatorio, e quindi può essere preferibile una chirurgia radicale.

Multipli studi hanno dimastrato la biopsia del LS può essere effettuata in gravidanza, e che la dose assorbita dal feto è inferiore alla dose di rischio di 0.1-0.2 Gy, anche nelle condizioni più avverse³⁰⁻³⁶.

Il trattamento radioterapico deve essere praticato solo al termine della gestazione poiché la gravidanza è controindicazione assoluta alla radioterapia ³⁷⁻⁴⁰.

Le indicazioni all'effettuazione della chemioterapia durante la gravidanza non dovrebbero differire da quelle seguite nelle donne non in gravidanza¹².

L'utilizzo della chemioterapia durante il primo trimestre aumenta il rischio di aborto spontaneo, morte del feto e malformazioni gravi: queste ultime possono avere un'incidenza variabile dal 10 al 20% ⁴¹⁻⁴⁴. A causa di tali rischi per il feto, se si decide di continuare la gravidanza, l'inizio della chemioterapia deve essere ritardato a dopo il completamento della 14a-16a settimana di gestazione ⁴⁵. Nel secondo e terzo trimestre la somministrazione dei trattamenti chemioterapici non sembra associarsi ad anomalie fetali, anche se sono stati segnalati casi di ritardo di crescita intrauterino, morti intrauterine e neonatali, prematurità e aplasia midollare ^{26,46}. In questo scenario i dati che derivano da follow-up a breve termine di bambini esposti in epoca prenatalea trattamento chemioterapico per il tumore della mammella, considerando anche l'incidenza di malformazioni congenite, sono comunque rassicuranti ⁴⁷⁻⁵⁴. I dati sul follow-up a lungo termine sono invece scarsi ⁵⁹⁻⁶¹; un recente studio osservazionale su 70 bambini esposti in utero a trattamento



chemioterapico dà risultati confortanti: la salute in generale di questi bambini, la loro crescita, e le funzioni cardiaca, uditiva e del sistema nervoso centrale non differiscono da quella della popolazione sana⁶²

Tuttavia, è stato osservato un maggior numero di nati pretermine, che presentavano alterazioni nello sviluppo cognitivo: da qui l'indicazione ad evitare quando possibile un parto prematuro iatrogeno⁶².

Vari schemi di chemioterapia sono stati utilizzati per il trattamento del carcinoma mammario in gravidanza: tali schemi dovrebbero, quanto più possibile, essere simili a quelli usati nelle donne non in stato di gravidanza; inoltre, durante la gravidanza, i dosaggi non dovrebbero differire da quelli usati al di fuori di tale periodo. L'utilizzo di schemi a base di antracicline dopo il primo trimestre è fattibile e non determina un aumento dei rischi per la gravidanza e/o per il feto⁶³. Uno degli schemi maggiormente utilizzati è lo schema FAC²⁷.I dati sui taxani sono più limitati, tuttavia dai dati di sicurezza derivanti dagli studi pubblicati l'utilizzo dei taxani in gravidanza non sembra correlare con un maggior rischio di aborto spontaneo e di morte intrauterina. Pertanto, l'utilizzo di paclitaxel o docetaxel in corso di gravidanza dovrebbe essere preso in considerazione⁶⁴. Il methotrexate non deve essere utilizzato durante la gravidanza essendo associato a un aumentato rischio di malformazioni gravi⁶⁵.

Per quanto riguarda la pazienti con tumore HER2-positivo, il profilo di tossicità del Trastuzumab durante gravidanza non è sufficientemente noto. I dati clinici disponibili sull'utilizzo del Trastuzumab durante la gravidanza sono basati su soli 15 casi pubblicati: in più del 50% di tali casi si è verificata una riduzione del liquido amniotico che è noto determinare un aumento del rischio di parto prematuro, morbilità e mortalità fetale. Tale effetto, probabilmente dovuto all'azione del trastuzumab sul rene fetale dove HER2 è altamente espresso, sembra correlato alla durata dell'esposizione piuttosto che al periodo di gestazione in cui il farmaco è stato somministrato^{66,67}. Alla luce di tali dati, il Trastuzumab deve essere rinviato a dopo il parto. Durante la gravidanza è controindicato l'utilizzo di qualsiasi terapia ormonale.

Per quanto riguarda le terapie di supporto, pochi dati sono disponibili sulla sicurezza dell'uso sia del G-CSF (fattore di crescita granulocitario) sia dell'eritropoietina nelle donne in gravidanza. Alcune evidenze disponibili suggeriscono che essi sono sicuri, ma data la scarsità di dati, il loro uso dovrebbe essere limitato a quelle situazioni dove sono realmente necessari⁶⁸.

Per quanto riguarda la terapia antiemetica, nel secondo e terzo trimestre l'uso degli steroidi e dell'ondansetron non sembra essere correlato alla comparsa di malformazioni nell'uomo. Tra gli antagonisti del 5-HT3, l'ondansetron è quello con più dati durante la gravidanza^{69,70} e quindi dovrebbe essere 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 di preferenza⁶².

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

Per la salute del feto, bisognerebbe fare uno sforzo massimo per ritardare il parto alla 35a-37a settimana di gestazione: infatti, le complicanze neonatali sono solitamente conseguenti al parto pretermine e includono difficoltà nell'alimentazione e emorragie subaracnoidee^{50,71,72}.

Con il parto vaginale è meno probabile il rinvio nell'inizio della chemioterapia in quanto è associato a una minore morbilità rispetto al parto cesareo¹⁰.

Benché le metastasi placentari da carcinoma mammario siano rare, la placenta dovrebbe essere esaminata istopatologicamente¹⁰.

L'allattamento durante la chemioterapia e la terapia ormonale è controindicato, dato che la maggior parte dei farmaci usati possono essere escreti nel latte materno¹⁰.

Di seguito sono riassunti i punti principali nella gestione clinica pratica del carcinoma mammario in gravidanza⁷³.



Gestione clinica pratica del carcinoma mammario in gravidanza

- Non esiste nessuna evidenza che l'interruzione di gravidanza migliori la prognosi del carcinoma mammario diagnosticato in gravidanza. Pertanto l'IVG dovrebbe essere proposta solo nei casi in cui la gestazione comporti un ritardo nelle terapie con possibile impatto sulla prognosi. Questa situazione si verifica in genere quando il tumore è diagnosticato nel primo trimestre e richiede l'inizio tempestivo di una chemioterapia (neo)adiuvante.
- La chirurgia mammaria in corso di gravidanza è sicura e non comporta rischi per il feto, pertanto il trattamento chirurgico del carcinoma mammario in gravidanza deve essere quanto più possibile aderente alle linee guida del trattamento del carcinoma mammario non in gravidanza.
- La radioterapia non può essere effettuata in gravidanza e deve essere posticipata a dopo il parto.
- La chemioterapia non dovrebbe essere somministrata prima della 14-16 settimana di gravidanza. La somministrazione della chemiotrapia nel primo trimestre è associata ad un'amentata incidenza di aborto spontaneo e malformazioni fetali (10-20%)
- Dopo la 14esima settimana di gravidanza la chemioterapia non comporta rischi per il feto.
 Dovrebbero essere utilizzati schemi a base di antracicline e taxani (FAC/FEC→taxano, AC/EC→taxano)
- In corso di chemioterapia è necessario uno stretto monitoraggio fetale
- La chemioterapia non dovrebbe essere somministrata dopo la 34-35 settimana di gestazione per evitare che il momento del parto conicida col nadir ed esponga la madre e il feto a un rischio aumentato di infezioni. Per lo stesso motivo, il parto dovrebbe essere evitato nelle prime tre settimane dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia.
- Non esiste nessuna evidenza a favore dell'induzione di un parto prematuro. Al contrario, il parto prematuro iatrogeno deve essere evitato in quanto associato ad una aumentata mortalità e morbilità fetale. Dovrebbe essere compiuto il massimo sforzo ai fini di rinviare il parto fino almeno alla 35-37 settimana di gestazione.

12. Counseling genetico

Circa un 18% di tutte le neoplasie mammarie sono dovute alla sola familiarità, mentre un 13% dipende da una predisposizione ereditaria correlata a geni ad alta^{1,2} e moderata penetranza³.

I due geni principalmente coinvolti nella predisposizione ereditaria di tali neoplasie sono il gene *BRCA1*¹, posto sul cromosoma 17 ed il gene *BRCA2* ²posto sul cromosoma 13. Le mutazioni a carico di questi geni conferiscono un aumentato rischio di sviluppare un tumore della mammella e/o un tumore dell'ovaio. Mutazioni genetiche a carico del gene *BRCA2*, inoltre, conferiscono un aumentato rischio di tumore della mammella maschile. Altri geni ritenuti responsabili di un incremento di rischio di sviluppare tumori della mammella pari a 1.5-7.5 volte in più rispetto alla popolazione generale sono *CHEK2*, *BRIP1*, *MSH6*, *BARD1*, *ATM*, *RAD51D e PALB2*³

Le stime di rischio riportate sono eterogenee. Uno studio prospettico di coorte⁴ condotto su una popolazione di quasi 10000 *BRCA1/2* carriers ha stimato il rischio cumulativo medio di cancro mammario e dell'ovaio all'età di 80 anni, come riportato nella Tabella 12.1.

Tabella 12.1 - Rischio cumulativo medio di carcinoma mammario e dell'ovaio a 80 anni in donne con mutazione di BRCA 1-2 (Modificata da Kuchenbaecker KB, JAMA 2017⁴).

	Mutazione di BRCA1	Mutazione di BRCA2
Rischio di carcinoma mammario	72% (95% CI, 65% - 79%)	69% (95% CI, 61% - 77%)
Rischio di carcinoma ovarico	44% (95% CI, 36% - 53%)	17% (95% CI, 11% - 25%)



Inoltre lo stesso lavoro ha stimato il rischio di tumore mammario controlaterale nei BRCA1/2 carriers dopo la prima diagnosi, come riportato in Tabella 12.2.

Tabella 12.2. Rischio età specifico di tumore della mammella controlaterale dopo la prima diagnosi (Modificata da Kuchenbaecker KB, JAMA 2017⁴)

Anni dopo la prima diagnosi	Rischio di tumore mammario controlaterale		
	BRCA1	BRCA2	
	(DS)	(DS)	
< 5	0,13 (0,06)	0,08 (0,06)	
>5-10	0,23 (0,07)	0,16 (0,09)	
>10-15	0,32 (0,08)	0,21 (0,09)	
>15-20	0,40 (0,10)	0,26 (0,13)	
>20-45	0,53 (0,18)	0,65 (0,73)	

DS. Deviazione Standard

La possibilità di identificare portatori di mutazioni predisponenti o individui appartenenti a famiglie con multipli casi di neoplasia, ha avuto importanti ripercussioni sul piano clinico assistenziale e ha posto le basi per lo sviluppo della Consulenza Genetica Oncologica.

In accordo con le attuali linee guida statunitensi⁵ (www.nccn.org) ed inglesi⁶ (www.nice.org.uk/guidelines), i test genetici devono essere esclusivamente offerti dopo un'adeguata consulenza oncogenetica durante la quale gli individui o i membri di una famiglia possano comprendere pienamente il significato di ciò che viene loro proposto, le determinanti ereditarie, le opzioni di gestione clinica e possano scegliere autonomamente il percorso più appropriato.

Il processo di consulenza deve favorire e promuovere una scelta informata autonoma e consapevole rispetto sia al test genetico (quando indicato) sia alle scelte di sorveglianza e/o prevenzione (sorveglianza intensificata, farmacoprevenzione, chirurgia profilattica).

Durante lo svolgimento di tale percorso si possono definire quattro livelli di rischio oncologico per il tumore della mammella e/o ovaio:

- 1. Basso o assimilabile a quello della popolazione generale;
- 2. Moderatamente aumentato rispetto a quello della popolazione generale;
- 3. Alto senza mutazione genetica accertata;
- 4. Alto con mutazione genetica accertata.

Criteri per l'invio alla consulenza genetica oncologica

Si ritiene opportuno inviare alla consulenza genetica oncologica la donna che presenti almeno uno dei seguenti criteri⁷⁻:

Storia personale o familiare* di:

- 1. Mutazione nota in un gene predisponente (BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, ecc.);
- 2. Maschio con carcinoma mammario:
- 3. Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico:
- 4. Donna con carcinoma mammario < 36 anni;
- 5. Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni;
- 6. Donna con carcinoma ovarico sieroso di alto grado a qualsiasi età;
- 7. Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni;
- 8. Donna con carcinoma mammario < 50 anni e almento 1 parente di primo grado con:
 - Carcinoma mammario < 50 anni;
 - Carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età;



- Carcinoma mammario bilaterale;
- Carcinoma mammario maschile;
- 9. Donna con carcinoma mammario > 50 anni e storia familiare di carcinoma mammario o ovarico in 2 o più parenti in primo grado* tra loro (di cui uno in primo grado con lei*).
- 10.Donna con carcinoma ovarico e almeno un parente di primo grado* con:
 - Carcinoma mammario < 50 anni;
 - Carcinoma ovarico a qualsiasi età;
 - Carcinoma mammario bilaterale:
 - Carcinoma mammario maschile.

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

Il test genetico deve essere effettuato prima di tutto su di un componente della famiglia che abbia già sviluppato la malattia (caso indice). Dal test genetico è possibile ottenere:

- -*Un risultato informativo* (la mutazione predisponente è stata identificata), oppure
- -*Un risultato non informativo* (la mutazione predisponente non è stata identificata ma non si può escluderne la presenza; è stata identificata una mutazione di significato incerto cui non è possibile attribuire un valore di rischio).

Per la classificazione delle mutazioni si utilizza la suddivisione in 5 classi proposta dal gruppo ENIGMA⁸:

- Classe 1: non patogenetica
- Classe 2: probabilmente non patogenetica
- Classe 3: di significato incerto
- Classe 4: probabilmente patogenetica
- Classe 5: patogenetica

Il test genetico è perciò realmente negativo, solamente quando una mutazione precedentemente identificata in un individuo della famiglia, non viene identificata nel soggetto in analisi.

Solo se il risultato è informativo, il test genetico può essere esteso agli altri membri della famiglia che desiderino effettuarlo, a partire dai 18 anni di età.

Non è indicata l'esecuzione del test nei minorenni, poiché l'aumento del rischio di tumori inizia con l'età adulta

In caso di mutazioni di significato incerto non si deve proporre l'estensione del test ai familiari del caso indice, se non nell'ambito di progetti di ricerca e la proposta di sorveglianza deve essere basata sulla storia familiare o su altri fattori di rischio accertati.

A- GESTIONE DEL RISCHIO AUMENTATO IN DONNE SANE CON MUTAZIONE BRCA1/2

Quando il risultato del test è informativo possiamo gestire l'aumentato rischio di sviluppare neoplasie mammarie od ovariche nelle portatrici di mutazione BRCA1/2 siano esse sane o affette, attraverso tre diversi approcci che vanno dalla sorveglianza intensiva agli studi di farmacoprevenzione fino alla chirurgia profilattica.

Poiché le acquisizioni scientifiche relative alla suscettibilità ereditaria alle neoplasie mammarie sono molto recenti, attualmente, non sono ancora disponibili evidenze conclusive sulla corretta gestione delle portatrici di mutazione patogenetica nei geni *BRCA1-2*.

Un modello probabilistico sviluppato da Kurian et al. evidenzia che senza alcun intervento (cioè non screening e non mastectomia profilattica) la probabilità di sopravvivenza a 70 anni è pari al 53% per le BRCA-1 carriers e pari al 71% per le BRCA-2 carriers, rispetto all'84% della sopravvivenza della popolazione generale femminile USA, mentre la combinazione di mastectomia profilattica a 25 anni e di ovariectomia profilattica a 40 anni aumenta la sopravvivenza globale a 70 anni d'età delle BRCA-1 carriers fino al 79% e delle BRCA-2 carriers fino all'83%, simile a quella della popolazione femminile generale (84%)⁹.



E' stata messa a punto a tal fine anche una piattaforma online per l'utilizzo da parte dei pazienti e dei loro medici (http://brcatool.stanford.edu)¹⁰.

Una metanalisi recentemente pubblicata sull'efficacia della mastectomia profilattica nelle donne *BRCA1/2* considera 5 studi retrospettivi, di cui 2 dimostrano una riduzione del rischio di morte per carcinoma mammario significativa, che varia dal 99.5% all'80.9%, un terzo dimostra una riduzione del 78% però in associazione con la salpingo-ooforectomia bilaterale e due mostrano una riduzione non significativa ¹¹

MASTECTOMIA BILATERALE PROFILATTICA

L'unico approccio che si è dimostrato efficace nel ridurre significativamente il rischio di sviluppare il tumore mammario è quello della chirurgia profilattica: si calcola che la mastectomia bilaterale profilattica, cioè l'asportazione delle ghiandole mammarie, sia in grado di ridurre del 90-100% ¹²⁻¹⁵ il rischio di sviluppare una neoplasia mammaria.

Il tipo di mastectomia profilattica può variare dalla mastectomia totale alla mastectomia skin sparing o nipple-skin sparing che forniscono risultati cosmetici superiori e, sebbene i dati al riguardo siano limitati, non sembrano essere associate ad un aumentato rischio di recidiva locale, anche se permane una minima percentuale di rischio residuo a carico del prolungamento ascellare e in regione retroareolare^{16,17}.

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

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

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

SALPINGO-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 bilaterale²¹. Analogamente in un'ampio studio prospettico condotto su 1.079 donne BRCA mutate, la salpingo-ovariectomia bilaterale porta ad una riduzione di rischio di tumori ginecologici (carcinomi ovarici, delle tube di falloppio, peritoneali) dell'85% rispetto al gruppo di controllo ad un follow mediano di tre anni²².

In uno studio retrospettivo l'ovariectomia profilattica era associata con una riduzione dell'80% di rischio di neoplasia ovarica, delle tube di Falloppio o del carcinoma primitivo peritoneale nelle BRCA1 o BRCA2 mutate e un 77% di riduzione di morte per tutte le cause.²³

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

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

La salpingo-ovariectomia profilattica dovrebbe essere presentata come opzione di riduzione del rischio a tutte le donne portatrici di mutazioni BRCA1 e BRCA2 a partire dall'età di 35-40 anni, e comunque dopo avere completato il desiderio di prole. L'asportazione chirurgica dovrebbe comprendere le ovaie e le tube



sino al loro impianto nell'utero. Per identificare carcinomi occulti delle tube di Falloppio bisognerebbe seguire un protocollo patologico di dissezione delle tube specifico³¹. Successivamente, in considerazione del rischio residuo, anche se basso, di sviluppare un tumore primitivo del peritoneo (legato alla possibile presenza di isole di tessuto ovarico peritoneale che potrebbero evolvere in carcinoma), il dosaggio del CA125 dovrebbe continuare ad essere effettuato anche dopo l'intervento.

La rimozione dell'utero generalemnte non è indicata, anche se nelle BRCA1 mutate è stato visto un incremento statisticamente significativo di tumori dell'endometrio di tipo sieroso e questa informazione andrebbe fornita durante la consulenza genetica oncologica per questo tipo di donne³². Un'analisi di costobeneficio relativa all'istero-annessiectomia condotta in donne *BRCA1* mutate all'età di 40 anni dimostra un guadagno di 4.9 mesi di vita ed è ritenuta cost.effective³³

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

PROGRAMMA DI SORVEGLIANZA CLINICO-STRUMENTALE

Per quanto riguarda le strategie di sorveglianza consigliate in donne portatrici di mutazione *BRCA* non sottoposte a chirurgia profilattica, sono recentemente state pubblicate le linee guida della US preventive Task Force americana che definiscono alcune raccomandazioni sulla base di una revisione sistematica³⁰ la quale non mostra vantaggi nell'effettuare uno screening intensivo in donne a rischio genetico. La RM annuale può dare una maggiore percentuale di falsi positivi ma in associazione alla mammografia mostra una sensibilità prossima al 100% ³⁷⁻⁴⁸ (Tabella 12.3).

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

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

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



2011 44						
Cho N et al, 2017	88%	90%	53%	96%	100%	87%

^{*}Only Invasive cancer

L'aggiunta dell'ecografia mammaria alla mammografia rispetto alla sola mammografia è stata valutata in uno studio prospettico su 2809 donne a rischio dimostrando un incremento pari ad 1.1 per 1000 persone anno di detection rate, anche se questo ha prodotto un contestuale aumento di falsi positivi ⁵¹ In Italia, alcune regioni hanno deliberato le linee guida per la sorveglianza dei soggetti con mutazione genetica e in Tabella 12.4 sono riportate le procedure consigliate dalla Regione Emilia-Romagna⁷.

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

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

CHEMIOPREVENZIONE

L'ASCO⁵² 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 \geq 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 53,54

Come riportato da una recente metanalisi ⁵⁵, il tamoxifene ha evidenziato una significativa riduzione del rischio di carcinoma mammario controlaterale in pazienti portatrici di mutazione *BRCA* ⁵⁶⁻⁵⁸, pari al 53% nei *BRCA1* carriers e al 61% nei *BRCA2* carriers, ma al momento ulteriori studi sono necessari per valutare i pro e i contro del Tamoxifene in questi pazienti.

In Italia, con la determina del 29.11.2017, AIFA ha inserito il tamoxifene nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale istituito ai sensi della <u>legge 23 dicembre 1996, n. 648</u>, 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 Gai1 o con un rischio > 8% a 10 anni nella decade 40-50 o >30% lifetime secondo il modello Tyrer-Cuzick).

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

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

Comunque le linee guida del National Institute of Health Care Excellence (NICE) raccomandano di offrire il Tamoxifene e l'anastrozolo per donne ad alto/moderato rischio, rispettivamente in pre e postmenopausa Nella categoria donne ad alto rischio vengono incluse le donne con mutazione germinale nota a carico dei geni BRCA1, BRCA2, TP53 e le condizioni rare che comportano un aumento del richio di carcinoma mammario come la sindrome di Peutz-Jeghers (STK11), di Cowden (PTEN) e il carcinoma gastrico diffuso familiare (E-caderina)⁶.

-MODIFICAZIONE DELLO STILE DI VITA (dieta e attività fisica)



Per quanto riguarda in particolare le donne portatrici di mutazione BRCA, l'eventuale impatto dello stile di vita e della dieta sul rischio di carcinoma mammario è stato valutato in alcuni studi. Infatti l'introito calorico totale e il sovrappeso in età adulta si correlano ad un maggior rischio di carcinoma mammario⁵⁹

E' stata dimostrata una correlazione inversa tra dieta sana e rischio di carcinoma mammario ^{60}e l'attività fisica effettuata durante l'adolescenza sembra associarsi ad una riduzione del rischio di carcinoma mammario 61 .

Uno studio caso-controllo in famiglie con tumori mammari ed ovarici ⁶² ha dimostrato che livelli sierici elevati di IGF-1 si associano ad una aumentata penetranza dei geni BRCA. Pertanto è stato attivato uno studio randomizzato controllato in donne *BRCA* mutate rivolto a valutare gli effetti della dieta e dell'attività fisica sulla riduzione dei livelli di IGF-1⁶³

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 ovarico⁶⁴. 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 trattamento⁶⁵

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 mammaria⁶⁶.

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% rispettivamente⁶⁷. 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 fertilizzazione in vitro⁶⁸ anche se i numeri sono troppo piccoli.

B-TRATTAMENTO DELLE PAZIENTI BRCA MUTATE CON MUTAZIONE *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 recidiva⁶⁹. Una recente metanalisi ⁷⁰ non ha mostrato aumenti significativi del rischio di sviluppare secondi tumori ipsilaterali conseguenti alla radioterapia, anche se confrontando pazienti BRCA1/2 mutate sottoposte a chirurgia conservativa rispetto alla stessa tipologia di pazienti sottoposte a mastectomia il rischio di recidiva ipsilaterale a 15 anni dopo quadrantectomia e radioterapia risulta significativamente aumentato (23.5% vs. 5.5%, p<0.0001)⁷¹. 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 ⁷²⁻⁷³. Sebbene con risultati diversi attraverso i vari studi, la radioterapia, la chemioterapia, l'ovariectomia e il tamoxifene si associano ad una diminuzione del rischio di eventi omolaterali, così come avviene nel carcinoma della mammella sporadico. Il rischio di carcinoma mammario controlaterale non sembra variare per donne sottoposte a chirurgia conservativa rispetto a mastectomia unilaterale⁷⁴. 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 conservativa⁷⁵.

Per quanto riguarda il rischio di sviluppare un tumore contro laterale, abbiamo visto come esso può arrivare fino al 53% e al 65% rispettivamente, nelle donne BRCA1 e BRCA2 carriers, dopo 25 o più anni dalla prima diagnosi⁴. Tale rischio è più elevato anche in donne BRCA mutate sottoposte ad annessiectomia⁷⁴ e dipende dall'età al momento della diagnosi iniziale⁷⁶A 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%) ⁷⁷.

Infine alcuni dati suggeriscono che possa migliorare la sopravvivenza libera da malattia e globale⁷⁸⁻⁸³.

Recentemente, uno studio mulicentrico 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 secondo decade dall'intervento (HR=0.20)⁸⁴.

TERAPIE SISTEMICHE

Come avviene per tutte le neoplasie ereditarie anche il carcinoma mammario BRCA correlato si manifesta più frequentemente in giovani donne rispetto alle forme sporadiche⁸⁵⁻⁸⁶. Rispetto alle forme BRCA2 correlate e a quelle sporadiche, il carcinoma mammario BRCA1 mutato è spesso associato a caratteristiche istopatologiche indicative di una prognosi sfavorevole, (tumori ad alto grado, con alto tasso di proliferazione, triplo negativi)⁸⁷⁻⁹⁰. Tuttavia le correnti evidenze suggerisco che la prognosi sia sovrapponibile a quella dei tumori insorti sporadicamente ⁹¹⁻⁹⁶. Una prima metanalisi condotta su 66 studi retrospettivi ha concluso che le evidenze correnti non supportano una peggiore prognosi delle pazienti *BRCA1/2* carriers nel setting adiuvante⁹⁷ mentre una successiva che ha suddiviso gli studi in esami per sottotipo *BRCA1* e *BRCA2* mostra un aumento significativo del rischio di morte per le pazienti *BRCA1* mutate⁹⁸. Esistono inoltre alcuni studi retrospettivi che sembrerebbero addirittura mostrare una migliore sopravvivenza⁹⁹; inoltre è stato recentemente pubblicato lo studio prospettico di coorte POSH in cui sono stati confrontati tumori *BRCA* correlati con una popolazione di controllo, dimostrando nei primi due anni dopo la diagnosi che le pazienti BRCA mutate avevano una sopravvivienza significativamente migliore¹⁰⁰ Sono necessari comunque ulteriori studi.

Per quanto riguarda il trattamento oncologico, esistono dati che dimostrano un'aumentata chemiosensibilità delle pazienti con carcinoma mammario BRCA correlato ai derivati del platino $^{101-104}$. Per le forme triplonegative BRCA mutate l'utilizzo della chemioterapia neoadiuvante con regimi contenenti anche derivati del platino ha prodotto percentuali di risposte complete patologiche variabili tra il 58% e il 77% $^{103, 105}$.

Per quanto riguarda i trials clinici con PARP-inibitori, lo studio (OlympiAd) di fase III randomizzato di confronto tra olaparib ed una chemioterapia scelta dal medico (Vinorelbina, Capeciabina, Eribulina, Gemcitabina) condotto in 310 pazienti BRCA1/2 mutate e con carcinoma mammario metastatico che avevavo ricevuto non più di due linee di chemioterapia per la malattia metastatica ha riportato una PFS mediana di 7 mesi con Olaparib vs 4,2 mesi con chemioterapia, con una riduzione complessiva del rischio di progressione o morte del 48% (HR 0,58; 95% CI 0,43-0,80; p<0,001). Nell' analisi di sottogruppo, la riduzione del rischio di progressione o morte è risultata pari al 57% per i tumori triplo negativi. Risultati analoghi sono stati presentati recentemente all'ASCO 2018 per quanto riguarda lo studio Embraca di fase III randomizzato di confronto tra Talazoparib ed una chemioterapia scelta dal medico (Vinorelbina, Capeciabina, Eribulina, Gemcitabina) in 431 pazienti in prima/seconda linea metastatica in cui la PFS è risultata pari a 8.6 mesi con Talazoparib verso 5.6 mesi con chemioterapia, sia in pazienti triplo negativi, sia in pazienti ormonoresponsivi. Le curve di OS mostrano un trend non significativo a favore del Talazoparib¹⁰⁶.

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



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

13. Cure palliative

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

QUESITO CLINICO n. 20 (RIFERIRSI AL quesito GRADE n. 6)

Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci	Positiva forte (ove disponibile un team di cure pallaitive)
	con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?	Positiva debole (ove non disponibile un team di cure palliative)

Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

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





14.	Raccomand	lazioni	prodoti	e con	metodo	ologia	GRADE
-----	-----------	---------	---------	-------	--------	--------	-------

Aprile 2016 – aggiornato Luglio 2018



QUESITO GRADE n.1: Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo, a basso rischio, è raccomandabile l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene?

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

Forza della raccomandazione: NEGATIVA DEBOLE

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

Motivazioni commenti al rapporto Beneficio/Danno

Per rispondere al quesito sono stati selezionati gli studi randomizzati che hanno confrontato l'associazione di soppressione ovarica + Tamoxifene rispetto al solo Tamoxifene incluse eventuali analisi aggiornate (1,2,3) e l'analisi combinata dei patient-reported outcomes (4). L'analisi è stata effettuata considerando solo le pazienti non pretrattate con chemioterapia in considerazione del fatto che le caratteristiche di tali pazienti risultano sovrapponibili a quelle delle pazienti a basso rischio. Nella definizione di alto rischio devono essere presi in considerazione i seguenti fattori: età < 35 anni, $N \ge 4$ linfonodi, G3, elevato kiG7. Il peso prognostico di ciascun fattore, valutato singolarmente ed in combinazione, deve essere stabilito caso per caso, avvalendosi di quanto definito definito nell'ambito degli studi TEXT e SOFT (4,5).

Lo studio di Francis et al., (2) ad un follow up mediano di 7.4 anni, non ha evidenziato differenze statisticamente significative in termini di DFS (HR 0.76, 95% CI 0.52-1.12) nè in termini di rischio di morte (HR 1.96, 95% CI 0.67-5.73) tra i due bracci di trattamento. E' importante sottolineare come il breve follow up (sottolineato anche dagli autori stessi nella discussione del lavoro pubblicato) e l'esiguo numero di eventi rendano lo studio immaturo al fine di evidenziare differenze in sopravvivenza globale.

Lo studio di Teevarwerk et al (2), ad un follow up mediano di 9,9 anni, non ha evidenziato differenze significative né in termini di DFS (HR 1.16, 95% CI 0.64 to 2.08) nè di OS (HR 1.19, 95% CI 0.52 to 2.7) tra i bracci.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali ascrivibili alla soppressione ovarica, laddove il dato è stato riportato, l'aggiunta dell'analogo si è associata ad un rischio aumentato di vampate di calore, disordini dell'umore, osteoporosi e fratture. Le differenze riportate tra gli outcome critici ossia fratture e disordini dell'umore non sono state giudicate clinicamente rilevanti.

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

Votazione rapporto Beneficio/danno

Favorevole	Incerto (Favorevole)	Incerto (sfavorevole)	Sfavorevole
		9	

Votazione forza della Raccomandazione

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
		9	

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

Bibliografia

1. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2015;372(5):436-446.



- 2. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2014;32(35):3948-3958.
- 3. Ribi K, Luo W, Bernhard J et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. J Clin Oncol. 2016 May 10;34(14):1601-10.
- 4. Regan MM, Francis PA, Pagani O et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. J Clin Oncol. 2016 Jul 1;34(19):2221-31.
- 5. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1533-46.





QUESITO GRADE n.2: Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo, ad alto rischio, è raccomandabile l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene?

RACCOMANDAZIONE:

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

Forza della raccomandazione: POSITIVA FORTE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

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

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

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

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

Votazione forza raccomandazione			Votazio	ne bilancio Benefici	o/Danno	
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
8	1	0	0	9	0	0

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

Qualità delle Evidenze

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

Alcune stime risultano imprecise e con ampi intervalli di confidenza.

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

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

Aprile 2016



Bibliografia

- 1. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2015;372(5):436-446.
- 2. Ribi K, Luo W, Bernhard J et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. J Clin Oncol. 2016 May 10;34(14):1601-10.
- 3. Regan MM, Francis PA, Pagani O et al. Absolute Benefit of Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early Breast Cancer: TEXT and SOFT Trials. J Clin Oncol. 2016 Jul 1;34(19):2221-31.
- 4. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1533-46.



QUESITO GRADE n.3: Nelle donne in premenopausa con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2 negativo, ad alto rischio candidate a ricevere soppressione ovarica, il trattamento con inibitore dell'aromatasi è raccomandabile rispetto a quello con tamoxifene?

RACCOMANDAZIONE:

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

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

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

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

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

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

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

Votazione forza raccomandazione			Votazione bilancio Beneficio/Danno			
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
1	8	0	0	9	0	0

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

Oualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata MODERATA a causa della non completa trasferibilità dei risultati in quanto l'outcome OS è stata 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



Aprile 2016

Bibliografia

- 1. Regan MM, Pagani O, Fleming GF et al. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials. Breast. 2013 Dec;22(6):1094-1100.
- 2. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2014 Jul 10;371(2):107-118.
- 3. Bernhard J, Luo W, 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 Jul;16(7):848-58.
- 4. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. Ann Oncol. 2015 Feb;26(2):313-320.



QUESITO GRADE n.4: Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2-negativo e linfonodi positivi, candidate a chemioterapia, gli schemi a base di antracicline e taxani dose-dense sono raccomandabili rispetto alla modalità di trattamento convenzionale?

RACCOMANDAZIONE:

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

Forza della raccomandazione: POSITIVA FORTE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Per rispondere al quesito sono stati selezionati gli studi randomizzati che confrontano schemi di chemioterapia contenenti antraci cline etaxani somministrati con schedula dose dense verso schedula tradizionale. Sulla base di tale criterio sono stati identificati 5 studi randomizzati pubblicati tra il 2003 e il 2015, condotti su pazienti con diagnosi di carcinoma mammario operato linfonodi positivi; solo 1 studio includeva anche pazienti ad alto rischio linfonodi negativi.

Nello studio di Swain et al.(1) 4.894 donne con carcinoma mammario operato linfonodi positivi sono state randomizzate a ricevere:

- Chemioterapia con schedula tradizionale con TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamide) per 6 cicli;
- Chemioterapia dose dense (doxorubicina e ciclofosfamide dose dense (q14) + pegfilgrastim seguiti da 4 cicli di paclitaxel (175 mg/mq) dose-dense (q14) + pegfilgrastim;
- Chemioterapia dose dense (doxorubicina e ciclofosfamide dose dense (q14) + pegfilgrastim seguiti da 4 cicli di paclitaxel (175 mg/mq) in combinazione con gemcitabina (2000 mg/mq) dose dense (q14) + pegfilgrastim.

Limitando il confronto ai due bracci non contenenti gemcitabina, ad un follow up mediano di 64 mesi, non sono state osservate differenze significative in termini di riduzione del rischio di morte (HR 0,86, 95% CI 0,7 to 1,07) o di ricaduta (HR 0,93, 95% CI 0,8 to 1,09)

Nello studio di Citron et al (2) 2.005 pazienti con carcinoma mammario operato sono state randomizzate a ricevere uno dei seguenti regimi:

- Chemioterapia con schedula tradizionale: doxorubicina (A) x 4 cicli → paclitaxel (T) x 4 --> ciclofosfamide (C) x 4 ogni 3 settimane;
- Chemioterapia dose dense con doxorubicina x 4 cicli --> paclitaxel x 4 --> ciclofosfamide x 4 ogni 2 settimane con filgrastim;
- Chemioterapia con schedula tradizionale: AC x 4 --> T x 4 ogni 3 settimane;
- Chemioterapia dose-dense con AC x 4 --> T x 4 ogni 2 settimane con supporto di filgrastim.

Limitando l'analisi agli ultimi due bracci, la schedula dose dense ha determinato, ad un follow up mediano di 36 mesi, una riduzione relativa del rischio di ricaduta del 50% (HR 0.50, 95% CI 0.3 to 0.83) senza differenze in termini di riduzione di rischio di morte (HR 0.81, 95% CI 0.66 to 1).

Nello studio di Moebus et al (3) 1.284 pazienti con carcinoma mammario operato con \geq 4 linfonodi ascellari positivi sono state randomizzate a ricevere:

- Una sequenza di epirubicina, paclitaxel, e ciclofosfamide ciascuno per 3 cicli ogni 2 settimane con supporto di filgrastim;
- La combinazione di epirubicina/ciclofosfamide per 4 cicli seguita da paclitaxel per 4 cicli ogni 3 settimane. Ad un follow up mediano di 62 mesi, la schedula dose dense ha determinato una riduzione relativa del rischio di morte del 24 % (HR 0,76, 95% CI 0,59 to 0,97) e ad una riduzione relativa del rischio di ricaduta del 28% (HR 0,72, 95% CI 0,59 to 0,87), entrambe statisticamente significative.

Nello studio di Burnell et al (4) 2.104 pazienti con diagnosi di carcinoma mammario operato con età \leq 60 anni e linfonodi ascellari positivi o negative ma ad alto rischio sono state randomizzate a ricevere:

- CEF ogni 28 giorni per 6 cicli;
- EC ogni 14 giorni per 5 cicli seguito da paclitaxel ogni 21 giorni per 4 cicli;
- AC ogni 21 giorni per 4 seguiti da paclitaxel ogni 21 per 4 cicli.

Analizzando i bracci sequenziali ad un follow up mediano di 30,4 mesi la schedula dose dense ha determinato una riduzione relativa del rischio di ricaduta del 41% (HR 0.59, 95% CI 0,44 to 0,8); il dato in sopravvivenza non è stato



riportato per scarsa maturità dei dati.

Nello studio fattoriale 2x2, di Del Mastro et al. (5), 2.091 pazienti con carcinoma mammario operato linfonodi positivi sono state randomizzate a ricevere:

- Chemioterapia con schedula tradizionale: FEC x 4 cicli seguito da paclitaxel x 4 cicli;
- Chemioterapia con schedutal tradizionale: EC x 4 cicli seguito da Paclitaxel x 4 cicli q21;
- Chemioterapia dose-dense c-n FEC x 4 (q14) seguito da Paclitaxel (q14) x 4 con supporto di pegfilgrastim;
- Chemioterapia dose dense con EC x 4 (q14) seguito da Paclitaxel (q14) con supporto di pegfilgrastim.

Andando a valutare i bracci non contenenti fluoro uracile, la schedula dose dense ha determinato una riduzione del rischio di morte del 35% (HR 0,65 CI 95% 0,51 to 0,84) e di ricaduta del 23% (HR 0,77, 95% CI 0,65 to 0,92).

Lo spettro di tossicità non ha mostrato differenze clinicamente rilevanti tra le due schedule, con una minore incidenza di neutropenia (g3/4) e neutropenia febbrile per le pazienti trattate con la schedula dose dense includente l'uso di GCSF accanto ad una maggior rischio di anemizzazione (g3/4) e neuropatia (g3/4).

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

Alla luce del beneficio in DFS e del, se pur meno evidente, beneficio in OS outcome (out come anch'esso giudicato critico ma clinicamente meno rilevante rispetto al DFS nel setting adiuvante), a fronte di un profilo di tossicità accettabile, i panelisti all'unanimità hanno giudicato favorevole il bilancio tra rischi e benefici derivante dalla somministrazione della schedula dose dense.

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

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** per imprecisione in quanto l'intervallo di confidenza di alcune stime, oltre a includere il non effetto, risultava essere molto ampio. Inoltre nello studio di Burbnell et al (4) si sono riscontrati problemi di trasferibilità dei risultati in quanto arruolati anche pazienti con linfonodi negativi (28% della casistica).

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

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

Marzo 2015

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

Bibliografia

- 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.
- Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol. 2003 Apr 15;21(8):1431-9.
- 3. Moebus V, Jackisch C, Lueck HJ, et al. Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study. J Clin Oncol. 2010;28:2874-80.
- 4. Burnell M, Levine MN, Chapman JA, et al. Cyclophosphamide, epirubicin, and Fluorouracil versus dose-dense epirubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel versus Doxorubicin and cyclophosphamide followed by Paclitaxel in node-positive or high-risk node-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2010;28:77-82.

NEOPLASIE DELLA MAMMELLA

LINEE GUIDA 2018



5. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. Lancet. 2015 Feb 27. pii: S0140-6736(14)62048-1. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62048-1.



QUESITO GRADE n.5: Nelle donne con carcinoma mammario TRIPLO NEGATIVO (recettori ormonali negativi ed HER2-negativo) candidate a ricevere chemioterapia primaria/neoadiuvante, è raccomandabile l'aggiunta del platino ad uno schema standard con antracicline e taxani rispetto alla sola chemioterapia a base di antracicline e taxani?

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

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Oualità delle evidenze: Outcome di beneficio: Molto bassa: Outcome di danno: Bassa

Motivazioni commenti al rapporto Beneficio/Danno

Outcome di beneficio. Il Panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di beneficio: overall survival (OS), disease/event free survival (DFS/EFS), invasive disease-free survival (iDFS) e tassi di pCR. Sono stati presi in considerazione ai fini del quesito solo i 5 studi randomizzati (RCTs) all'interno dei quali il platino veniva aggiunto allo stesso regime standard a base di antracicline e taxani (1-7). Nessuno degli studi inclusi riportava l'invasive-DFS. Tre RCTs riportavano l'OS e la DFS/EFS mentre cinque i tassi di pCR. Non sono state evidenziate differenze significative a favore dell'aggiunta di platino né in DFS/EFS (HR 0.72, 95% CI 0.49–1.06) né in OS (HR 0.86, 95% CI 0.46–1.63). Nell'ambito degli RCTs che riportavano i tassi di pCR derivanti dall'aggiunta del platino allo stesso schema di chemioterapia con antracicline e taxani (solo all'interno dello studio BrighTness il platino veniva somministrato in associazione con veliparib), il rischio era di 550 pCR ogni 1000 pazienti nel braccio con platino e di 372 ogni 1000 pazienti nel braccio di controllo (RR 1.48, 95% CI 1.20-1.83). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome pCR era bassa a causa della presenza di possibili detection bias (mancanza di mascheramento del valutatore) e di eterogeneità (Isquared=55%). Pur in mancanza di evidenze tali da evidenziare una differenza in sopravvivenza (a causa del basso di numero di eventi e del breve follow up degli studi considerati), alla luce della differenza nei tassi di pCR, il Panel ha giudicato come MODERATE l'importanza degli effetti desiderabili prevedibili derivanti dall'aggiunta de platino ad un regime a base di antracline e taxani.

Outcome di danno. Il Panel ha identificato i seguenti outcome di danno: neutropenia febbrile, anemia (grado 3-4), trombocitopenia, eventi avversi seri (SAE). Solo la neutropenia febbrile ed i SAE sono stati giudicati outcome critici. L'aggiunta del platino ad un regime standard a base di antracicline e taxani è risultata associata ad un aumento del rischio di anemia grado 3-4 (RR 27.05, 95% CI 8.57 to 85.30), di SAE (RR 2.25, 95% CI 1.21 to 4.19) e di trombocitopenia grado 3-4 (RR 9.29, 95% CI 3.49 to 24.71). Nessuna differenza significativa è stata evidenziata per quanto riguarda il rischio di neutropenia febbrile (RR 1.40, 95% CI 0.97 to 2.01). Il Panel, anche alla luce dell'eterogeneità degli schemi di chemioterapia utilizzati nei diversi studi tale da poter influenzare l'incidenza degli eventi avversi, ha giudicato come SMALL l'importanza degli effetti prevedibili non desiderabili.

Sebbene rimanga non definito l'impatto dell'aggiunta del platino ad una chemioterapia neoadiuvante standard in termini di sopravvivenza, il Panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno incerto a favore dell'intervento per l'aumento in pCR che esso determina ad un costo accettabile in termini di profilo di tossicità.

Votazione rapporto Beneficio/danno

Favorevole	Incerto (Favorevole)	Incerto (sfavorevole)	Sfavorevole
	10	1	

Votazione forza della Raccomandazione

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
	10	1	

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



Giugno 2018

Bibliografia

- 1. Sikov WM, Berry DA, Perou CM et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-perweek 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 dosedense AC þ/- carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: outcomes from CALGB 40603 (Alliance). Cancer Res 2016; 76(Suppl 4): S2-05.
- 3. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2014;15(7): 747–756.
- 4. Untch M, Schneeweiss A, Salat C et al. Long-term survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative (TNBC) and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). Ann Oncol 2017; 28(Suppl 5): mdx362.014
- Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018; 19(4): 497–509.
- 6. Ando M, Yamauchi H, Aogi K et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/ epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/IIIA breast cancer without HER2 overexpression. Breast Cancer Res Treat 2014; 145(2): 401–409.
- Alba E, Chacon JI, Lluch A et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study. Breast Cancer Res Treat 2012; 136(2): 487– 493.



15. Bibliografia

1. Dati epidemiologici

- 1. I numeri del cancro in Italia 2018. AIOM-AIRTUM-Fondazione AIOM. www.aiom.it
- 2. Ravdin Pm, Cronin Ka, Howlader N et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in Unites States. N Engl J med 2007; 356:1670-1674.
- 3. Rossouw JE, anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health initiative randomized controlled trial. Jama. 2002; 288:321-333.
- 4. Crocetti E, Buzzoni C, Falcini F, et al. Disentangling the roles of mammographic screening and HRT in recent breast cancer trends in italy by analyses based on calendar time and time since screening activation. Breast J 2010;16: 350-355.

2. Fattori di rischio e prevenzione

- Berrino F, Micheli A. Ormoni, fattori costituzionali, dieta e carcinoma mammario. Attualità in Senologia 2005; 44:12-21
- 2. Beral V, Million Women Study Collaborators, Bull D, et al. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2007;369:1703-1710.
- 3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-333.
- 4. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in Unites States. N Engl J Med 2007;356:1670-1674.
- 5. Petracci E, Decarli A, Schairer C et al. Risk factor modification and projections of absolute breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 2011;103:1037-1048.
- 6. Chen S, Parmigiani G. Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol 2007; 25:1329-1333.
- 7. Melchor L, Benitez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. Hum Genet 2013; 132:845-863.
- 8. Cezary Cybulski, Wokołorczyk D, Jakubowska A, et al. Risk of Breast Cancer in Women With a CHEK2 Mutation With and Without a Family History of Breast Cancer. J Clin Oncol 2011;29:3747-3752.
- Tung N, Silver DP. Chek2 DNA damage response pathway and inherited breast cancer risk. J Clin Oncol 2011; 29:3813-3815.
- 10. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T et al: Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2. N Engl J Med 2014:371:497-506.
- 11. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C, Baltzer PA, Beslagic V, Bick U, Bogdanovic-Stojanovic D, Briediene R, Brkljacic B, Camps Herrero J, Colin C, Cornford E, Danes J, de Geer G, Esen G, Evans A, Fuchsjaeger MH, Gilbert FJ, Graf O, Hargaden G, Helbich TH, Heywang-Köbrunner SH, Ivanov V, Jónsson Á, Kuhl CK, Lisencu EC, Luczynska E, Mann RM, Marques JC, Martincich L, Mortier M, Müller-Schimpfle M, Ormandi K, Panizza P, Pediconi F, Pijnappel RM, Pinker K, Rissanen T, Rotaru N, Saguatti G, Sella T, Slobodníková J, Talk M, Taourel P, Trimboli RM, Vejborg I, Vourtsis A, Forrai G. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. Eur Radiol. 2017 Jul;27(7):2737-2743.
- 12. Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, Trimboli RM, Camps-Herrero J, Helbich TH, Forrai G; European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna–The European Breast Cancer Coalition. Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. Insights Imaging. 2017 Feb;8(1):11-18.
- 13. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, Straif K; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 2015 Jun 11;372(24):2353-8.
- 14. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JD, Feuer EJ; Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med. 2005 Oct 27;353(17):1784-92.
- 15. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MM. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients. BMJ. 2015 Oct 6;351:h4901. doi: 10.1136/bmj.h4901.



- 16. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M, Paci E; EUROSCREEN Working Group. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. J Med Screen. 2012;19 Suppl 1:42-56.
- 17. Paci E1; EUROSCREEN Working Group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. J Med Screen. 2012;19 Suppl 1:5-13.
- 18. Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, et al. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography: a cohort study. Ann Intern Med. 2011;155:481-92. Erratum in: Ann Intern Med. 2014 160:658.
- 19. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R et al (2015) Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. JAMA 314(15):1599–1614
- 20. Vedantham S, Karellas A, Vijayaraghavan GR, Kopans DB (2015) Digital breast tomosynthesis: state of the art. Radiology 277:663–684
- 21. Houssami N, Skaane P (2013) Overview of the evidence on digital breast tomosynthesis in breast cancer detection. Breast 22:101–108
- 22. Skaane P, Bandos AI, Gullien R et al (2013) Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. Radiology 267:47–56
- 23. Skaane P, Bandos AI, Gullien R et al (2013) Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in a population-based screening programme using independent double reading with arbitration. Eur Radiol 23:2061–2071
- 24. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D et al (2013) Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breastcancer screening (STORM): a prospective comparison study. Lancet Oncol 14:583–589
- 25. Lang K, Andersson I, Rosso A et al (2015) Performance of one-view breast tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality: results from the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, a population-based study. Eur Radiol 26:184–190
- 26. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL et al (2014) Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. JAMA 311:2499–2507
- 27. Houssami N, Digital breast tomosynthesis (3D-mammography) screening: data and implications for population screening. Expert Rev Med Devices. 2015 Jul;12(4):377-9.
- 28. Gur D, Zuley ML, Anello MI et al (2012) Dose reduction in digital breast tomosynthesis (TM) screening using synthetically reconstructed projection images: an observer performance study. Acad Radiol 19:166–171
- 29. Nam KJ, Han BK, Ko ES et al (2015) Comparison of full-field digital mammography and digital breast tomosynthesis in ultrasonography-detected breast cancers. Breast 24:649–655
- 30. Tagliafico AS, Calabrese M, Mariscotti G et al (2016) Adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: Interim report of a prospective comparative trial. J Clin Oncol 34:1882–1888.
- 31. Bernardi D, et al.Digital breast tomosynthesis (DBT): recommendations from the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by the Italian Society of Medical Radiology (SIRM) and the Italian Group for Mammography Screening (GISMa). Radiol Med. 2017 Oct;122(10):723-730
- 32. Hackshaw AK, Paul EA. Breast self-examination and death from breast cancer:a meta-analysis. Brit J Cancer 2003;88:1047-1053.
- 33. Baines CJ, Miller AB, Bassett AA. Phisical examination. Its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study. Cancer 1989;63:1816-1822.
- 34. Bobo JK. Lee NC, Thames SF. Findings from 752081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. J Natl Cancer Inst 2000;92:971-976.
- 35. Evans A, Trimboli RM, Athanasiou A, et al. Breast ultrasound: Recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging
- 36. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, Heywang-Köbrunner SH, Kaiser WA, Kerin MJ, Mansel RE, Marotti L, Martincich L, Mauriac L, Meijers-Heijboer H, Orecchia R, Panizza P, Ponti A, Purushotham AD, Regitnig P, Del Turco MR, Thibault F, Wilson R. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer. 2010 May;46(8):1296-316. doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.015. Epub 2010 Mar 19.
- 37. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Screening and Diagnosis. Version I.2017.www.nccn.org; NICE Guidelines
- 38. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guide- lines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin 2007;57:75-89.
- 39. Phi XA, Saadatmand S, De Bock GH, Warner E, Sardanelli F, Leach MO, Riedl CC, Trop I, Hooning MJ, Mandel R, Santoro F, Kwan-Lim G, Helbich TH, Tilanus-Linthorst MM, van den Heuvel ER, Houssami N. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. Br J Cancer. 2016 Mar 15;114(6):631-7



- 40. Colin C, Foray N, Di Leo G, Sardanelli F. 2017. Radiation induced breast cancer risk in BRCA mutation carriers from low-dose radiological exposures: a systematic review, Radioprotection 52: 231–240
- 41. Sardanelli F, Podo F, Santoro F, Manoukian S, Bergonzi S, Trecate G, Vergnaghi D, Federico M, Cortesi L, Corcione S, Morassut S, Di Maggio C, Cilotti A, Martincich L, Calabrese M, Zuiani C, Preda L, Bonanni B, Carbonaro LA, Contegiacomo A, Panizza P, Di Cesare E, Savarese A, Crecco M, Turchetti D, Tonutti M, Belli P, Maschio AD; High Breast Cancer Risk Italian 1 (HIBCRIT-1) Study. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. Invest Radiol. 2011 Feb;46(2):94-105.
- 42. Kuhl C, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, König R, Tombach B, Leutner C, Rieber-Brambs A, Nordhoff D, Heindel W, Reiser M, Schild HH. Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: the EVA trial. J Clin Oncol. 2010 Mar 20;28(9):1450-7.
- **43**. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S et al (2010) Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. Ann Intern Med 152:444–455
- 44. 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
- 45. Goss PE, Ingle JN, Alès-Martinez JE et al. Exemestane for breast cancer prevention in postmenopausal women. N Engl J Med 2011; 364: 2381-2391
- 46. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2014;383:1041-1048
- 47. Decensi A, Dunn BK, Puntoni M, et al. Exemestane for breast cancer prevention: a critical shift? Cancer Discov. 2012;2:25-40
- 48. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. Stat Med 2004;23:1111-1130. Erratum in: Stat Med 2005;24:156
- 49. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 1998;90:1371-1388

3. Inquadramento diagnostico

- 1. Tavassoli FA, Devilee P editors. World Health classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC press, Lyon 2003.
- 2. Lakhani S, Ellis IO, Schnitt SJ et al, editors. WHO classification of tumour of the breast, 4th edition. IARC: Lyon 2012.
- 3. Eltson CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991;19;403-410.
- 4. Van de Vijver MJ., He YD., van 't Veer LJ., et al. A Gene-Expression Signature as a Predictor of Survival in Breast Cancer. N Engl J Med 2002;347:1999-2009.
- 5. Carey LA. Directed Therapy of Subtypes of Triple-Negative Breast Cancer. Oncologist 2010;15:49-56.
- 6. Prat A, Parker JS, Karginova O, Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer.Breast Cancer Res. 2010;12R68.
- 7. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. PLoS One. 2016 Jun 16;11(6):e0157368. doi: 10.1371/journal.pone.0157368.
- 8. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J Clin Invest 2011;121:2750-2067.
- 9. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer J Natl Cancer Inst 2009:101:736–750.
- 10. 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
- 11. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. Clin Oncol 2010;28:3271-3277.
- 12. Adaniel C, Jhaveri K, Heguy A, et al. Genome-based risk prediction for early stage breast cancer. Oncologist. 2014 Oct;19(10):1019-1027.
- 13. 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.
- 14. Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E et al. Clinical application of the 70 gene-profile: the MINDACT trial. J Clin Oncol 2008; 26:729-735.



- 15. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 2015;373:2005-14.
- 16. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE Jr, Dees EC, Goetz MP, Olson JA Jr, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW Jr. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer.N Engl J Med. 2018 Jul 12;379(2):111-121.
- 17. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):717-29.
- 18. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2016 Apr 1;34(10):1134
- 19. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Ann Oncol. 2017 Aug 1;28(8):1700-1712.
- 20. Amin B, Edge SB, Greene F, editors. American Joint Committee on cancer (AJCC). Cancer Staging manual. Eigth edition. New York, Springer 2017.
- 21. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017 Jul 8;67(4):290-303.
- 22. Weiss A, Chavez-MacGregor M, Lichtensztajn DY, Yi M, Tadros A, Hortobagyi GN, Giordano SH, Hunt KK, Mittendorf EA. Validation Study of the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Prognostic Stage Compared With the Anatomic Stage in Breast Cancer. JAMA Oncol. 2018 Feb 1;4(2):203-209. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4298.
- 23. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:966-978.
- 24. Meattini I, Desideri I, Saieva C, et al. Impact of sentinel node tumor burden on outcome of invasive breast cancer patients. European Journal of Surgical Oncology, 40 (2014) 1195-1202
- 25. Giuliano Hawes D, Ballman KV, et Association Occult Metastases and Sentinel Lymph **Nodes** Bone Marrow With Survival Among Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. JAMA. 2011;306(4):385-393
- 26. Galimberti V, Cole BF, Zurrida 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.
- 27. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. J Natl Cancer Inst 2006;98:262-272.
- 28. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol 2010;28:509-518
- 29. Dowsett M , Nielsen TO, Roger AH et al, Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst 2011;103::1656-1664.
- 30. Yerushalmi R , Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma-rare types: review of the literature. Ann Oncol 2009;20:1763-1770.
- 31. Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, et al. Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 years of follow up. Cancer 1997;40:1365-1385.
- 32. 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.
- 33. Soerjomataramam I, Louwman MW, Ribot JG et al. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008;107:309-330.
- 34. 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.
- 35. Ejlertsen B, Jensen M-B, Rank F, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009;101:729-735.
- 36. De Placido S, De Laurentiis M, Carlomagno C, et al. Twenty-year results of the Naples GUN randomized trial: predictive factors of adjuvant tamoxifen efficacy in early breast cancer. Clin Cancer Res. 2003;9:1039-1046.
- 37. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer J Clin Oncol 2010;28:2784-2795.
- 38. Pekar G, Hofmeyer S, Tabár L, et al. Multifocal breast cancer documented in large-format histology sections: long-term follow-up results by molecular phenotypes. Cancer 2013;119:1132-9.
- 39. Lynch SP1, Lei X, Chavez-MacGregor M, et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. Ann Oncol. 2012 Dec;23(12):3063-9. doi: 10.1093/annonc/mds136. Epub 2012 Jul 9.



- 40. Loi S1, Sirtaine N, Piette F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. J Clin Oncol. 2013 Mar 1;31(7):860-7. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0902. Epub 2013 Jan 22.
- 41. Dieci MV, Mathieu MC, Guarneri V, Conte P, Delaloge S, Andre F, Goubar A. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials. Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1698-704. doi: 10.1093/annonc/mdv239.
- 42. Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review. JAMA Oncol. 2016 Oct 1;2(10):1354-1360. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1061.
- 43. Adams S, Gray RJ, Demaria S, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. J Clin Oncol. 2014 Sep 20;32(27):2959-66.
- 44. Loi S, Dubray S, Adams S, et al. Pooled individual patient data analysis of stromal tumor infiltrating lymphocytes in primary triple negative breast cancer treated with anthracycline-based chemotherapy. San Antonio Breast Cancer Symposium 2015.
- 45. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Ann Oncol. 2015 Feb;26(2):259-71. doi: 10.1093/annonc/mdu450. Epub 2014 Sep 11.
- 46. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, Heywang-Köbrunner SH, Kaiser WA, Kerin MJ, Mansel RE, Marotti L, Martincich L, Mauriac L, Meijers-Heijboer H, Orecchia R, Panizza P, Ponti A, Purushotham AD, Regitnig P, Del Turco MR, Thibault F, Wilson R Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer. 2010 May; 46(8):1296-316.
- 47. Bansal GJ, Young P (2015) Digital breast tomosynthesis within a symptomatic "one-stop breast clinic" for characterization of subtle findings. Br J Radiol 88(1053)
- 48. Tagliafico A, Astengo D, Cavagnetto F et al (2012) One-to-one comparison between digital spot compression view and digital breast tomosynthesis. Eur Radiol 22:539–544
- 49. Ciatto S, Pacini P, Azzini V, Neri A, Jannini A, Gosso P, et al. Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study. Cancer 1988;61(5):1038-40.
- 50. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, Papi M, Tassinari D, Arcangeli V, et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. Breast Cancer Research and Treatment 2002;72(1):53-60.
- 51. Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. Breast. 2012 Apr;21(2):112-23. K
- 52. 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.
- 53. Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Aukema TS et al. 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. Breast Cancer Res Treat 2012; 131: 117-126.
- 54. Carr CE, Conant EF, Rosen MA, et al. The impact of FDG PET in the staging of breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24(17S):abstract 530.
- 55. Khan QJ, O'Dea AP, Dusing R, et al. Integrated FDG-PET/TC for initial staging of breast cancer. J Clin Oncol 2007;25(18S):abstract 558.
- 56. 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.
- 57. Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. J Natl Compr Canc Netw 2007;5 (1S).
- 58. Rose EL, Eubank WB, Mankoff DA et al. FDG PET, PET/TC and breast cancer imaging. Radiographics 2007; 27(1S):S215-229.
- 59. 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.
- 60. Groheux D, Moretti JL, Baillet G, et al. Effect of 18F-FDG PET/TC imaging in patients with clinical stage II e III breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71;695-704.
- 61. Van der Hoeven JJM, Krak NC, Hoekstra OS, et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. J Clin Oncol 2004;22:1253-1259.
- 62. Nikura N, Costelloe CM, Madewell JE, et al FDG-PET/TC compared with conventional imaging in the detection of distant metastases of primary breast cancer. Oncologist 2011;16:1111-1119.
- 63. Morrow M, et al: Lancet 2011; 378: 1804-11



- 64. Mann RM, Loo CE, Wobbes T, Bult P, Barentsz JO, Gilhuijs KG, Boetes C. The impact of preoperative breast MRI on the re-excision rate in invasive lobular carcinoma of the breast. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jan; 119(2):415-22.
- 65. Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. Ann Surg. 2013 Feb; 257(2):249-55.
- 66. Di Leo G, Trimboli RM, Benedek A et al (2015) Magnetic resonance imaging for selecting patients for partial breast irradiation: a systematic review and meta-analysis. Radiology.
- 67. Turnbull L, Brown S, Harvey I, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. Lancet. 2010;375:563–571.
- 68. Peters NH, van Esser S, van den Bosch MA, et al. Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MONET randomised controlled trial. Eur J Cancer. 2011;47:879–886.
- 69. 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.
- 70. 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.
- 71. Parker A, Schroen AT, Brenin DR. MRI utilization in newly diagnosed breast cancer: a survey of practicing surgeons. Ann Surg Oncol. 2013 Aug;20(8):2600-6; Lee J, Tanaka E, Eby PR, Zhou S, Wei W, Eppelheimer C, Loving VA. Preoperative Breast MRI: Surgeons' Patient Selection Patterns and Potential Bias in Outcomes Analyses. AJR Am J Roentgenol. 2017 Apr;208(4):923-932.
- 72. Marinovich ML, Macaskill P, Irwig L, Sardanelli F, Mamounas E, von Minckwitz G, Guarneri V, Partridge SC, Wright FC, Choi JH, Bhattacharyya M, Martincich L, Yeh E, Londero V, Houssami N. Agreement between MRI and pathologic breast tumor size after neoadjuvant chemotherapy, and comparison with alternative tests: individual patient data meta-analysis. BMC Cancer. 2015 Oct 8;15:662.
- 73. Gu YL, Pan SM, Ren J, Yang ZX, Jiang GQ.Role of Magnetic Resonance Imaging in Detection of Pathologic Complete Remission in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-analysis. Clin Breast Cancer. 2017 Jul;17(4):245-255. doi: 10.1016/j.clbc.2016.12.010. Epub 2017 Jan

1. Trattamento del carcinoma in situ e microinvasivo

- 1. Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. Annals of Internal Medicine 1997;127:1013-1022.
- 2. Subhedar P, Olcese C, Patil S, et al. Decreasing Recurrence Rates for Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated with Breast-Conserving Surgery Over 30 Years. Ann Surg Oncol. 2015 Oct;22(10):3273-81. doi: 10.1245/s10434-015-4740-8. Epub 2015 Jul 28.
- 3. Dunne C, Burke JP, Morrow M, and Kell MR. Effects of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol 2009;27:1615-1620.
- 4. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. Pract Radiat Oncol. 2016 Jun 24. pii: S1879-8500(16)30109-6. doi: 10.1016/j.prro.2016.06.011.
- 5. Morrow M De-escalating and escalating surgery in the management of early breast cancer. Breast. 2017 Aug;34 Suppl 1:S1-S4. doi: 10.1016/j.breast.2017.06.018. Epub 2017 Jun 30.
- 6. Lyman GH, Giuliano AE, Mark R. 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.
- 7. Lyman GH1, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, Benson AB 3rd, Bosserman LD, Burstein HJ, Cody H 3rd, Hayman J, Perkins CL, Podoloff DA, Giuliano AE; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2014 May 1;32(13):1365-83. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1177. Epub 2014 Mar 24.
- 8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Correa C, McGale P, Taylor C, et al. Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst Monogr 2010;41:162–177.
- 9. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomay in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. J Natl Cancer Inst 2011;103:478-488.
- 10. Donker M et al. Adjuvant Radiotherapy After Breast-conserving Surgery for Ductal Carcinoma in Situ Fifteenyear Results of the EORTC Randomized Phase III Trial 10853. Presented at EBCC 2012;abstract 217. www.ecco-org.eu



- 11. Riou O, Lemanski C, Guillaumon V, et al. Role of the Radiotherapy Boost on Local Control in Ductal Carcinoma In Situ. Int J Surg Oncol 2012 ID 748196, 5 pages, doi: 10.1155/2012/748196.
- 12. Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control After Whole-Breast Radiotherapy. Moran MS, Zhao Y, Ma S, Kirova Y, Fourquet A, Chen P, Hoffman K, Hunt K, Wong J, Halasz LM, Freedman G, Prosnitz R Jr, Yassa M, Nguyen DH, Hijal T, Haffty BG, Wai ES, Truong PT. JAMA Oncol. 2017 Mar 30. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6948.
- 13. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. J Natl Cancer Inst 2010;102:170-178.
- 14. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index. In: Silverstein MJ (ed) Ductal carcinoma in situ of the breast. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, (2002) USA, pp 459–473
- 15. McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. J Clin Oncol. 2015 Mar 1;33(7):709-715..
- 16. 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.
- 17. Hughes LL, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2009 Nov 10;27(32):5319-24
- 18. Solin LJ, Gray R, Hughes LL, et al. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. J Clin Oncol. 2015 Nov 20;33(33):3938-44
- 19. Protocollo FONCAM: I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. Scientific Press, Firenze; 2001.
- 20. 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.
- 21. Fisher B, Land S,Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. Semin Oncol 2001;28:400–418.
- 22. 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.
- 23. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, Land SR, Margolese RG, Swain SM, Costantino JP, Wolmark N. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. J Natl Cancer Inst. 2011 Mar 16;103(6):478-88.
- 24. 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.
- 25. 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.
- 26. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2016 Feb 27;387(10021):849-56
- 27. 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.
- 28. Amin B, Edge SB, Greene F, editors. American Joint Committee on cancer (AJCC). Cancer Staging manual. Eigth edition. New York, Springer 2017.
- 29. Fisher ER, Land SR, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. Cancer 2004;100:238-244.
- 30. Fisher B, Costantino JB, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 2005;97:1652-1662.
- 31. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results. J Clin Oncol 2005; 23:5534-5541.
- 32. Wong SM, King T, Boileau JF, Barry WT, Golshan M. Population-Based Analysis of Breast Cancer Incidence and Survival Outcomes in Women Diagnosed with Lobular Carcinoma In Situ. Ann Surg Oncol. 2017 Sep;24(9):2509-2517.
- 33. Monhollen L. Morrisen C, Ademuyiwa FO, et al. Pleomorphic lobular carcinoma: a distinctive clinical and molecular breast cancer type. Histopathology 2012;61:365-377.
- 34. Murray L, Reintgen M, Akman K, et al. Pleomorphic lobular carcinoma in situ: treatment options for a new pathologic entity. Clin Breast Cancer 2012;12:76-79.
- 35. Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, et al. Pleomorphic lobular carcinoma: morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. Am J Surg Pathol 2000;24:1650-1656.
- 36. Georgian-Smith D, Lawton TJ. Calcifications of lobular carcinoma in situ of the breast: radiologic.pathologic correlation. AJR AM J Roentgenol 2001;176:1255-1259.



- 37. Sneige N, Wang J, Baker BA, et al. Clinical, histopathologic, and biologic features of pleomorphic lobular (ductal-lobular) carcinoma in situ of the breast: a report of 24 cases. Mod Pathol 2002; 15:1044-1050.
- 38. Bentz JS, Yassa N, Clayton F. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: clinicopathologic features of 12 cases. Mod Pathol 1998;11:814-822.
- 39. Lien HC, Chen YL, Juang YL, Jeng YM, et al. Frequent alterations of HER2 through mutation, amplification, or overexpression in pleomorphic lobular carcinoma of the breast. Breast Cancer Res Treat. 2015 Apr; 150(2):447-55.
- 40. Umar Wazir, Ali Wazir, Clive Wells, and Kefah Mokbel. Pleomorphic lobular carcinoma in situ: Current evidence and a systemic review. Oncol Lett. 2016 Dec; 12(6): 4863–4868.
- 41. Cutuli B, De Lafontan B, Kirova Y, et al. Lobular carcinoma in situ (LCIS) of the breast: is log-term outcome similar to ductal carcinoma in situ (DCIS)? Analysis of 200 cases. Radiat Oncol 2015; 10
- 42. De Mascarel I, MacGrogan G, Mathoulin-Pèlissier S, et al. Breast ductal carcinoma in situ with microinvasion: a definition supported by a long-term study of 1248 serially sectioned ductal carcinomas. Cancer 2002;94:2134-2142.
- 43. Adamovich TL, Simmons RM. Ductal carcinoma in situ with microinvasion. Am J Surg 2003;186:112-116.
- 44. Solin LJ, Fowble BL, Yeh IT, et al. Microinvasive ductal carcinoma of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:961-968.
- 45. Padmore RF, Fowble B, Hoffman J, et al. Microinvasive breast carcinoma: clinicopathologic analysis of a single institution experience. Cancer 2000;88:1403-1409.
- 46. 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.
- 47. Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, et al. Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion? Ann Surg Oncol 2000; 7:636-642.
- 48. Zavagno G, Belardinelli V, Marconato R, et al. Sentinel lymph node metastases from mammary ductal carcinoma in situ with mircoinvasion. Breast 2007:16:146-151.
- 49. Wong JH, Kopald KH, Morton DL. The impact of microinvasion on axillary node metastases and survival in patients with intraductal breast cancer. Arch Surg 1990;125:1298-1302.
- 50. Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. Ann Oncol 2010;21:723-728.

2. Trattamento del carcinoma infiltrante operabile

5.1 Trattamenti loco-regionali

- 1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1233-1241.
- 2. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS et al: Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 years follow up of EORTC 10801 phase 3randomised trial. Lancet Oncol 2012; 13:412-419.
- 3. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomised study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1227-1232
- 4. De Lorenzi F¹, Loschi P², Bagnardi V et al. Oncoplastic Breast-Conserving Surgery for Tumors Larger than 2 Centimeters: Is it Oncologically Safe? A Matched-Cohort Analysis. Ann Surg Oncol. 2016;23:1852-9.
- 5. Pilewskie M, Morrow M. Margins in breast cancer: How much is enough? Cancer. 2018 Apr 1;124(7):1335-1341.
- 6. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. Ann Surg Oncol. 2014 Mar;21(3):704-16.
- 7. Giaj-Levra N, Sciascia S, Fiorentino A, et al. Radiotherapy in patients with connective tissue diseases. Lancet Oncol. 2016 Mar;17(3):e109-17.
- 8. Fernandez-Delgado J, Lopez-Pedraza MJ, Blasco JA, et al. Satisfaction with and psychological impact of immediate and deferred breast reconstruction. Annals of Oncology 2008; 19: 1430-1434
- 9. Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH, et al. The use of skin sparing mastectomy in the treatment of breast cancer: the Emory Experience. Surg Oncol 2003;12:265-269.
- 10. Downes KJ, Glatt SB, Kanchwala SK, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction is an acceptable treatment option in patients with high risk breast carcinoma. Cancer 2005;103:906-913.
- 11. Foster RD, Esserman LJ, Anthony JP, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: a prospective cohort study for the treatment of advanced stages of breast carcinoma. Ann Surg Oncol 2002;9:462-466.



- 12. Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix RJ, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. Ann Surg Oncol 2002;235:814-819.
- 13. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, et al. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. Ann Surg 2010;251:632-639.
- 14. De La Cruz L, Moody AM, Tappy EE, et al. Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple-Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review. Ann Surg Oncol. 2015 Oct;22(10):3241-9.
- 15. Peled AW, Wang F, Foster RD, et al. Expanding the Indications for Total Skin-Sparing Mastectomy: Is It Safe for Patients with Locally Advanced Disease? Ann Surg Oncol. 2016 Jan;23(1):87-91.
- 16. Orzalesi L, Casella D, Santi C, et al. Nipple sparing mastectomy: Surgical and oncological outcomes from a national multicentric registry with 913 patients (1006 cases) over a six year period. Breast. 2016 Feb;25:75-81. doi: 10.1016/j.breast.2015.10.010. Epub 2015 Nov 21
- 17. Headon HL, Kasem A, Mokbel K et al. The Oncological Safety of Nipple-Sparing Mastectomy: A Systematic Review of the Literature with a Pooled Analysis of 12,358 Procedures. Arch Plast Surg. 2016 Jul;43(4):328-238.
- 18. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast cancer Cooperative Group (DBCG). Eur J Cancer 1992;28 A: 1415-1418.
- 19. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvment based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. Cancer 1992;69:2496-2501.
- 20. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, et al. Sentinel lymph node biopsy compared to complete axillary dissection for staging early breast cancer: results of a randomized trial. Ann Oncol 2009;20:1001-1007.
- 21. Lyman GH, Temin S, Edge SB et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2014;32:1365-1383
- 22. Harris JR, Morrow M. Local management of invasive breast cancer. In "Disease of the Breast". Harris S, Lippman ME, Hellman S (eds); Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia; 1996; 487-547.
- 23. Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomised trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med 2002;347:567-575.
- 24. 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.
- 25. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Ten year results of a randomized controlled study. Ann Surg 2010;251:595-600.
- 26. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. J Natl Cancer Inst 2006:98:599-609.
- 27. 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.
- 28. Kuijer A, King TA. Age, molecular subtypes and local therapy decision-making. Breast. 2017 Aug;34 Suppl 1:S70-S77
- 29. Hansen TM1, Zellars RC. Treatment Minimization in Older Patients With Early-Stage Breast Cancer. Cancer J. 2017 Jul/Aug;23(4):231-237. doi: 10.1097/PPO.000000000000272.
- 30. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastases: a randomized clinical trial. JAMA 2011;305:569-575.
- 31. Giuliano AE; Ballman K, McCall L, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. Ann Surg. 2016;264:413-20.
- 32. Tinterri C, Canavese G, Bruzzi P, et al. SINODAR ONE, an ongoing randomized clinical trial to assess the role of axillary surgery in breast cancer patients with one or two macrometastatic sentinel nodes. Breast. 2016 Jul 9. pii: S0960-9776(16)30090-X. doi: 10.1016/j.breast.2016.06.016. [Epub ahead of print]
- 33. Galimberti V, Cole BF, Zurrida 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.
- 34. Ozcan LC, Giuliano AE. Is Axillary Lymph Node Dissection Necessary After a Positive Sentinel Lymph Node Biopsy? Adv Surg. 2017 Sep;51(1):165-178. doi: 10.1016/j.yasu.2017.03.013. Epub 2017 May 13.
- 35. Teshome M, Kuerer HM. Breast conserving surgery and locoregional control after neoadjuvant chemotherapy. EJSO 2017; 865-874.
- 36. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol. 2013;14:609-618.
- 37. Zhang L, Liu C, Wang W et al. Is optimal timing of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? A literature review. Surg Oncol. 2012 Dec;21(4):252-6. doi: 10.1016/j.suronc.2012.06.006.



- 38. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al. Sentinel Lymph Node Surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial JAMA2013; 310: 1455-1461
- 39. Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. J Clin Oncol. 2015 Jan 20;33(3):258-264.
- 40. Fu JF, Chen HL, Yang J, et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. PLoS One. 2014 Sep 11;9(9):e105316.
- 41. Mocellin S, Goldin E, Marchet A, et al. Sentinel node biopsy performance after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 2015 Jun 17. doi: 10.1002/ijc.29644
- 42. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial): A New Tool to Guide the Excision of the Clipped Node After Neoadjuvant Treatment. Ann Surg Oncol. 2018 Mar;25(3):784-791.
- 43. Cabioğlu N, Karanlık H, Kangal D, et al. Improved False-Negative Rates with Intraoperative Identification of Clipped Nodes in Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2018 Oct;25(10):3030-3036.
- 44. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. J Clin Oncol. 2016 Apr 1;34(10):1072-8.
- 45. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. Eur J Surg Oncol 2016;42:361-8.
- 46. Mamtani A, Barrio AV, King TA et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. Ann Surg Oncol. 2016 Oct;23(11):3467-3474.
- 47. Al-Hilli Z, Hoskin TL2, Day CN, Habermann EB, Boughey JC. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Nodal Disease and Nodal Surgery by Tumor Subtype. Ann Surg Oncol. 2018 Feb;25(2):482-493.
- 48. Barrio AV¹, Mamtani A², Edelweiss M³, et al. How Often Is Treatment Effect Identified in Axillary Nodes with a Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy? Ann Surg Oncol. 2016 Oct;23(11):3475-3480.
- 49. Tracy-Ann Moo et al. Is Low-volumedisease in the sentinel node after neoadjuvant chemotherapy an Indication for Axillary Dissection? Ann Surg Oncol (2018) 25:1488-1494).
- 50. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials. Lancet 2011;378:1707-1716.
- 51. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R, et al. Patient selection for accelerated partial breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence 2009. Radiother Oncol 2010;94:264–273.
- 52. Smith BD, Arthur DW, Bucholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:987–1000.
- 53. 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.
- 54. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. J Nat Cancer Inst 2002;94:1143-1150.
- 55. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet Oncol 2008;9:331-341.
- 56. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. Lancet 2008;371:1098-1107.
- 57. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, et al. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. Pract Radiat Oncol. 2018 May Jun;8(3):145-152. doi: 10.1016/j.prro.2018.01.012. Epub 2018 Mar 12.
- 58. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for earlybreast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):47-56.
- 59. BIB Hahn C.et Al. choosing wisely: the american society for radiation oncology' top 5 list. Pratical Radiat Oncol 2014:4,349-355.



- 60. Buwenge M, Cammelli S, Ammendolia I, et al. Intensity modulated radiation therapy for breast cancer: current perspectives. Breast Cancer (Dove Med Press). 2017 Mar 6;9:121-126.
- 61. Pignol JP, Truong P, Rakovitch E, et al. Ten years results of the Canadian breast intensity modulated radiation therapy (IMRT) randomized controlled tria 1. Radiother Oncol. 2016 Dec;121(3):414-419. doi: 10.1016/j.radonc.2016.08.021. Epub 2016 Sep 13.
- 62. Vicini FA, Kestin L, Chen P, et al. Limited-Field Radiation Therapy in the Management of Early-Stage Breast Cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1205-1210.
- 63. Kuske RR, Winter K, D. Arthur W, et al. A phase II trial of brachytherapy alone following lumpectomy for stage I or II breast cancer: Initial outcomes of RTOG 9517. J Clin Oncol 2004;23 (18S):abstract 565.
- 64. Veronesi U, Gatti G, Luini A, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. Arch Surg 2003;138:1253-1256.
- 65. Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S, Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. J Clin Oncol 2013;31:4038-4045
- 66. Yarnold J, Bentzen SM, Coles C, et al. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities. Int J Oncol Biol Phys Radiat 2011; 79: 1-9
- 67. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. Eur J Cancer. 2015;51(4):451-63.
- 68. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. Lancet 2014;383:603-613
- 69. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve PIntraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. Lancet Oncol. 2013;14:1269-1277. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70497-2.
- 70. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO). 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2016 Jan 16;387(10015):229-38.
- 71. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Feb;18(2):259-268.
- 72. Coles CE1, Griffin CL2, Kirby AM3, Titley J2, Agrawal RK4, Alhasso A5, Bhattacharya IS2, Brunt AM6, Ciurlionis L7, Chan C8, Donovan EM9, Emson MA2, Harnett AN10, Haviland JS2, Hopwood P2, Jefford ML11, Kaggwa R2, Sawyer EJ12, Syndikus I13, Tsang YM14, Wheatley DA15, Wilcox M11, Yarnold JR16, Bliss JM2; IMPORT Trialists.Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2017 Sep 9;390(10099):1048-1060. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31145-5. Epub 2017 Aug 2.
- 73. Marta GN, Macedo CR, Carvalho Hde A, et al. Accelerated partial irradiation for breast cancer: systematic review and meta-analysis of 8653 women in eight randomized trials.Radiother Oncol. 2015;114(1):42-9
- 74. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1539-1569.
- 75. Recht A, Comen EA, Fine RE et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. Ann Surg Oncol. 2017 Jan;24(1):38-51.
- 76. Overgaard M. Is the benefit of postmastectomy irradiation limitet to patients with four or more positive nodes, as recommended in International consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. Radiother Oncol 2007;82:247-253.
- 77. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet. 2014 21;383: 2127-2135.
- 78. Whelan TJ, Olivotto I, Ackerman I, et al. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. J Clin Oncol 2011;29 (18S):LBA1003.
- 79. Donker M¹, van Tienhoven G², Straver ME¹, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2014 Nov;15(12):1303-1310.



- 80. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med. 2013;368:987-998..
- 81. Hershman DL, Wang X, McBride R, et al. Delay on initiation adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. Int J Rad Oncol Biol Phys 2006 65:1353–1360.
- 82. Olivotto IA, Lesperanc ML, Truong PT, et al. Intervals longer than 20 weeks from breast-conserving surgery to radiation therapy are associated with inferior outcome for women with early-stage breast cancer who are not receiving chemotherapy. J Clin Oncol 2003;27:16-23.
- 83. 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.
- 84. Tsoutsou PG, Koukourakis MI, Azria D, et al. Optimal timing for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a comprehensive review and perspectives. Crit Rev Oncol Hematol 2009;2:102-116.
- 85. Corradini S, Niemoeller OM, Niyazi M et al. Timing of radiotherapy following breast-conserving surgery: outcome of 1393 patients at a single institution. Strahlenther Onkol 2014; 352–357.
- 86. Toledano AH, Bollet MA, Fourquet A, et al. Does concurrent radiochemotherapy affect cosmetic results in the adjuvant setting after breast-conserving surgery? Results of the ARCOSEIN multicenter, Phase III study: patients' and doctors' views.Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:66-72.
- 87. Cardoso MJ, Cardoso J, Santos AC, et al. Factors determining aesthetic outcome after breast cancer conservative treatment. Breast J 2007;13:140-146.
- 88. Ismaili N, Elmajjaoui S, Layla L, et al. Anthracycline and concurrent radiotherapy as adjuvant treatment of operable breast cancer: a retrospective color study in a single institution. BMC Research Notes 2010;3:247.
- 89. Halyard M, Pisansky TM, Dueck AC, et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: Tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. J Clin Oncol 2009;27: 2638-2644.
- 90. Bucholz TA. Introduction: Locally Advanced Breast Cancer, Sem Radiat Oncol 2009;19:193-194.
- 91. Buchholz A, Lehman C D, Harris JR, et al. Statement of the science concerning locoregional treatments after preoperative chemotherapy for breast cancer: a National Cancer Institute Conference. J Clin Oncol 2008;26:791-797.
- 92. McGuire SE, Gonzalez-Angulo A M, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68:1004-1009.
- 93. 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.
- 94. 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.
- 95. But-Hadzic J, Bilban-Jakopin C, Hadzic V. The role of Radiation Therapy in Locally Advanced Breast Cancer. Breast J 2010; 16, 2: 183-188.
- 96. Alvarado-Miranda A, Arrieta O, Gamboa-Vignolle C, et al. Concurrent chemo-radiotherapy following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. Radiat Oncol 2009;11: 4-24.
- 97. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ et al.Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. J Clin Oncol. 2012 10;30:3960-66.
- 98. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al: Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2011;378:771-784.
- 99. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer J Natl Cancer Inst 2009:101:736–750.
- 100. 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
- 101. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. Ann Oncol 2011;22:515-523

5.2 Trattamenti sistemici adiuvanti

- 1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet. 2012 Feb 4;379(9814):432-44.
- 2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R. Relevance of breast cancer



- hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2011 Aug 27;378(9793):771-84.
- 3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet 2015386;1341-52.
- 4. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;(4):CD006243.
- 5. Yerushalmi R , Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma-rare types: review of the literature. Ann Oncol 2009;20:1763-1770.
- 6. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. Oncologist. 2014 Aug;19(8):805-13.
- 7. Seethala RR, Cieply K, Barnes EL, Dacic S. Progressive genetic alterations of adenoid-cystic carcinoma with high-grade transformation. Archives of pathology & laboratory medicine. 2011;135(1):123-130
- 8. Cristofanilli M, Gonzales-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. J Clin Oncol 2005;23:41-48.
- 9. Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. Ann Oncol 2006;17:1228-1233.
- 10. Vargas AC, Lakhani SR, Simpson PT. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: molecular pathology and clinical impact. Future Oncol 2009;5:233-243.
- 11. Monhollen L. Morrisen C, Ademuyiwa FO, et al. Pleomorphic lobular carcinoma: a distinctive clinical and molecular breast cancer type. Histopathology 2012;61:365-377.
- 12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, Version I.2018.www.nccn.org
- 13. Davies C, Pan H, Godwin J et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet. 2013;381:805-816.
- 14. Gray RG, Rea DW, Handley K, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 5)
- 15. Goss PE Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer:updated findings from NCIC CTG MA:17. J Natl Cancer Inst 2005;97: 1262-1271.
- 16. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. Ann Oncol 2013;24:355-61.
- 17. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifene. J Clin Oncol 2008;26:1948-1955.
- 18. Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. J Clin Oncol. 2012 Mar 1;30(7):718-21.
- 19. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI,et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. N Engl J Med. 2016 Jun 5. DOI: 10.1056/NEJMoa1604700
- 20. Francis PA, Regan MM, Fleming GF et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2015 Jan 29;372(5):436-446.
- 21. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med. 2018 Jul 12;379(2):122-137. doi: 10.1056/NEJMoa1803164. Epub 2018 Jun 4.
- 22. Jakesz R, Gnant M, Griel R, et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: updated data from the Austrian breast and colorectal cancerstudy group trial 8. Cancer Res 2009;69 (1S): 14.
- 23. Dubsky PC, Jakesz R, Greil R, et al. Two years of tamoxifen followed by 3 years of anastrozole versus 5 years of tamoxifen alone in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: efficacy results from 3714 patients from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study group (ABCSG) trial 8. J Clin Oncol 2010; 28(15S): abstract 534.
- 24. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al. Improved Overall Survival in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer After Anastrozole Initiated After Treatment With Tamoxifen Compared With Continued Tamoxifen: The ARNO 95 Study. J Clin Oncol 2007;25:2664-2670.
- 25. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet 2007;369:559-570.
- 26. Aihara T, Takatsuka Y, Ohsumi S, et al. Phase III randomized adjuvant study of tamoxifen alone versus sequential tamoxifen and anastrozole in Japanese postmenopausal women with hormone-responsive breast cancer: N-SAS BC03 study. Breast Cancer Res Treat. 2010;121:379-387.



- 27. Boccardo F, Guglielmini P, Bordonaro R, Fini A, Massidda B, Porpiglia M, Roagna R, Serra P, Orzalesi L, Ucci G, Rubagotti A. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: Long term results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. Eur J Cancer 2013 14: 1546-54.
- 28. Jones SE, Seynaeve C, Hasenburg A, et al. Results of the first planned analysis of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. Cancer Res 2009;69 (1S):15.
- 29. Rea D, Hasenburg A, Seynaeve C, et al. Five years of exemestane as initial therapy compared to 5 years of tamoxifen followed by exemestane: the TEAM trial, a prospective, randomized, phase III trial in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. Cancer Res 2009;69 (1S):abstract 11.
- 30. Aubert RE, Stanek EJ, Yao J, et al. Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. J Clin Oncol 2008;27(18 S):abstract 508.
- 31. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27--a randomized controlled phase III trial. J Clin Oncol 2013;31:1398-1404.
- 32. De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Apr;19(4):474-485.
- 33. The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol, 2008;9:45-53.
- 34. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med. 2005 Dec 29;353(26):2747-57.
- 35. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Ejlertsen B, Mauriac L, Forbes JF, Smith I, Láng I, Wardley A, Rabaglio M, Price KN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B; BIG 1-98 Collaborative Group; International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8·1 years median follow-up. Lancet Oncol. 2011 Nov;12(12):1101-8.
- 36. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol 2010;28:509-518.
- 37. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel JM, Paridaens R, Markopoulos C, Hozumi Y, Hille ET, Kieback DG, Asmar L, Smeets J, Nortier JW, Hadji P, Bartlett JM, Jones SE. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011 Jan 22;377(9762):321-31.
- 38. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, Gomez HL, Tondini C, Burstein HJ, Perez EA, Ciruelos E, Stearns V, Bonnefoi HR, Martino S, Geyer CE Jr, Pinotti G, Puglisi F, Crivellari D, Ruhstaller T, Winer EP, Rabaglio-Poretti M, Maibach R, Ruepp B, Giobbie-Hurder A, Price KN, Bernhard J, Luo W, Ribi K, Viale G, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Francis PA; TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2014 Jul 10;371(2):107-18.
- 39. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2009;360:679-691.
- 40. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. Lancet Oncol 2011;12:631-41.
- 41. 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 Jul;16(7):848-858.
- 42. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. JAMA 2011;306:269-276.
- 43. Metzger ML, Meacham LR, Patterson B et al. Female Reproductive Health After Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers: Guidelines for the Assessment and Management of Female Reproductive Complications J Clin Oncol 2013; 31:1239-1247.
- 44. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. Fertil Steril 2009;91:694-697.
- 45. Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. Breast Cancer Res Treat. 2009;117:561-567.
- 46. Leonard RC, Adamson D, Anderson R, et al. The OPTION trial of adjuvant ovarian protection by goserelin in adjuvant adjuvant chemotherapy for early breast cancer. J Clin Oncol 2010;28 (suppl):155(abstract 590).



- 47. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, Cox CE, Lacevic M, Gross-King M, Xu P, Carter WB, Minton SE. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2012;30:533-538.
- 48. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, et al.(German Breast Group Investigators). Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. J Clin Oncol 2011;29:2334-2341.
- 49. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA, Azim HA Jr, Ugolini D, Pronzato P, Loibl S, Moore HC, Partridge AH, Bruzzi P, Del Mastro L. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. Ann Oncol. 2015 Dec;26(12):2408-19
- 50. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. J Clin Oncol 2000;18: 584-590.
- 51. Shannon C, Ashley S and Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? J Clin Oncol 2003;21:3792-3797.
- 52. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients With Breast Cancer. JAMA Oncol. 2016 Mar;2(3):322-9.
- 53. Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687-1717.
- 54. Engelsman E, Klijn JC, Rubens RD, et al. "Classical" CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Phase III Trial (10808). Eur J Cancer 1991;27:8966-8970.
- 55. Azim HA Jr1, de Azambuja E, Colozza M, Bines J, Piccart MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. Ann Oncol. 2011 Sep;22(9):1939-47. doi: 10.1093/annonc/mdq683.
- 56. Francis P, Crown J, Di Leo A, et al. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2008;100:121-133.
- 57. 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.
- 58. 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.
- 59. Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Ten year update of E1199: Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer. 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium, S-03. 2014
- 60. 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.
- 61. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE Jr, Jacobs SA, Robert NJ, Hopkins JO, O'Shaughnessy JA, Dang CT, Gómez HL, Fehrenbacher L, Vukelja SJ, Lyss AP, Paul D, Brufsky AM, Jeong JH, Colangelo LH, Swain SM, Mamounas EP, Jones SE, Wolmark N. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). J Clin Oncol. 2017 Aug 10;35(23):2647-2655.
- 62. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, et al. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Natl Cancer Inst 2010;102:1845-1854.
- 63. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. Lancet 2015;385:1863-1872.
- 64. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel, epirubicin and cyclophosphamide for early Breast Cancer: the randomized clinical FinXX Trial. Jama Oncol 2017; 3:793-800.
- 65. 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.
- 66. O'Shaughnessy et al Randomized, phase III study of adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide (AC) -> docetaxel (T) with or without capecitabine (X) in high-risk early breast cancer: Exploratory Ki-67 analyses. Clin Cancer Res. 2015 Oct 1;21(19):4305-11
- 67. Martín M, Ruiz Simón A, Ruiz Borrego M, Ribelles N, Rodríguez-Lescure Á, Muñoz-Mateu M, González S, Margelí Vila M, Barnadas A, Ramos M, Del Barco Berron S, Jara C, Calvo L, Martínez-Jáñez N, Mendiola Fernández C, Rodríguez CA, Martínez de Dueñas E, Andrés R, Plazaola A, de la Haba-Rodríguez J, López-Vega JM, Adrover E, Ballesteros AI, Santaballa A, Sánchez-Rovira P, Baena-Cañada JM, Casas M, del Carmen



- Cámara M, Carrasco EM, Lluch A. Epirubicin Plus Cyclophosphamide Followed by Docetaxel Versus Epirubicin Plus Docetaxel Followed by Capecitabine As Adjuvant Therapy for Node-Positive Early Breast Cancer: Results From the GEICAM/2003-10 Study. J Clin Oncol. 2015 Nov 10;33(32):3788-95
- 68. Möbus V, von Minckwitz G, Jackisch C, Lück HJ, Schneeweiss A, Tesch H, Elling D, Harbeck N, Conrad B, Fehm T, Huober J, Müller V, Bauerfeind I, du Bois A, Loibl S, Nekljudova V, Untch M, Thomssen C; German Breast Group (GBG), the AGO Breast Study Group (AGO-B) and NOGGO Study Groups. German Adjuvant Intergroup Node-positive Study (GAIN): a phase III trial comparing two dose-dense regimens (iddEPC versus ddEC-PwX) in high-risk early breast cancer patients. Ann Oncol. 2017 Aug 1;28(8):1803-1810.
- 69. 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.
- 70. Romond E, Perez EA., Bryant J, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2005;353:1673-1684.
- 71. 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.
- 72. 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.
- 73. Piccart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. First result of HERA trial. N Engl J Med 2005;353:1659-1672.
- 74. 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.
- 75. Goldhirsch A, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, et al: 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2013;382:1021-8.
- 76. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011;365:1273-1283.
- 77. 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
- 78. Joensuu H, Kellukumpu-Lehtinen P-L, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006;354:809-820.
- 79. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicina, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbina, with and without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer trial. J Clin Oncol 2009;27:5685-5692.
- 80. Spielmann M, Rochè H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. J Clin Oncol 2009;27:6129-6134.
- 81. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. J Natl Cancer Inst. 2012 Sep 5;104(17):1293-305. doi: 10.1093/inci/djs317.
- 82. 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.
- 83. 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.
- 84. Frenel JS. Impact of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy in T1ab node-negative HER2 overexpressing breast carcinomas. J Clin Oncol 2012;30:(15S) abstr 601.
- 85. Olszewski AJ, Migdady Y, Boolbol SK. Effects of adjuvant chemotherapy in HER2-positive or triple-negative pT1ab breast cancers: a multi-institutional retrospective study. Breast Cancer Res Treat. 2013;138:215-23.
- 86. Gori S, Inno A, Fiorio E, et al. The Promher Study: An Observational Italian Study on Adjuvant Therapy for HER2-Positive, pT1a-b pN0 Breast Cancer. PLoS One 2015;10:e0136731. doi: 10.1371/journal.pone.0136731.
- 87. 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.
- 88. 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.
- 89. Joerger M, Thurlimann B, Huober J. Small HER2-positive, node-negative breast cancer: who should receive systemic adjuvant treatment? Ann Oncol 2011;22:17-23.
- 90. Jones SE, Collea R, Paul D et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2013;14:1112-1118



- 91. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2015; 372:134-141.
- 92. Tolaney SM, Barry WT, Guo H, et al. Seven-year (yr) follow-up of adjuvant paclitaxel (T) and trastuzumab (H) (APT trial) for node-negative, HER2-positive breast cancer (BC). Journal of Clinical Oncology 35, no. 15_suppl (May 20 2017) 511-511.
- 93. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, Castro G Jr, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Al-Sakaff N, Lauer S, McFadden E, Leyland-Jones B, Bell R, Dowsett M, Jackisch C; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet. 2017 Mar 25;389(10075):1195-1205.
- 94. X Pivot, G Romieu, Debled M. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14:741-748.
- 95. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Ann Oncol 2015;26:1333-40.
- 96. Conte PF, Bisagni G, Frassoldati A, et al. 9 weeks vs 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: Results of the phase III multicentric Italian study Short-HER. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 501)
- 97. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, et al. Effect of Adjuvant Trastuzumab for a Duration of 9 Weeks vs 1 Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The SOLD Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018 May 31.
- 98. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, et al. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 506)
- 99. Piccart-Gebhart M, et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. J Clin Oncol 2016;34:1034-1042.
- 100. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2017 Jun 5. doi: 10.1056/NEJMoa1703643.
- 101. Hadji P, Aapro MS, Body JJ et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. Ann Oncol. 2011 Dec;22(12):2546-55.
- 102. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015;386:433-43.
- 103. Gnant M, Pfeiler G, Steger GG, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer: Disease-free survival analysis of 3,425 postmenopausal patients in the ABCSG-18 trial. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 500)
- 104. Coleman RE, Finkelstein D, Barrios CH, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer: First results from the international multicenter randomized phase III placebo controlled D-CARE study. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 501)
- 105. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. Lancet Oncol 2011;12:631-41.
- 106. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Long-Term Follow-Up in ABCSG-12: Significantly Improved Overall Survival with Adjuvant Zoledronic Acid in Premenopausal Patients with Endocrine-Receptor-Positive Early Breast Cancer. Cancer Research 2012;71:S1-S2.
- 107. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. N Engl J Med 2011;365:1396-1405.
- 108. Paterson AHG, Anderson SJ, Lembersky BC, et al. NSABP Protocol B-34: A Clinical Trial Comparing Adjuvant Clodronate vs. Placebo in Early Stage Breast Cancer Patients Receiving Systemic Chemotherapy and/or Tamoxifen or No Therapy Final Analysis. Cancer Research 2012;71:S2-S3.
- 109. De Boer R, Bundred N, Eidtmann H, et al. Long-Term Survival Outcomes among Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Letrozole and Zoledronic Acid: 5-Year Follow-Up of ZO-FAST. Cancer Research 2012;71:S1-S3.
- 110. Mobus V, Diel IJ, Harbeck N, et al. GAIN Study: A Phase III Trial To Compare ETC vs. EC-TX and Ibandronate vs. Observation in Patients with Node-Positive Primary Breast Cancer 1st Interim Efficacy Analysis. Cancer Research 2012;71:S2-S4.
- 111. Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE, Adjuvant therapy with zoledronic Acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncologist. 2013;18:353-361.
- 112. Gralow J, William E. Barlow WE, Alexander H. G. Paterson AHG, et al. Phase III trial of bisphosphonates as adjuvant therapy in primary breast cancer: SWOG/Alliance/ECOG-ACRIN/NCIC Clinical Trials Group/NRG Oncology study S0307. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 503)



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

- 1. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol 2008; 26:814.
- 2. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol 2006; 24:1940.
- 3. Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. Cancer 2004; 100:2512.
- 4. Shannon C, Smith I. Is there still a role for neoadjuvant therapy in breast cancer? Crit Rev Oncol Hematol 2003; 45:77.
- 5. Mamtani A, Barrio AV, King TA, et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. Ann Surg Oncol 2016; 23:3467.
- 6. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. Eur J Cancer 1994; 30A:645.
- 7. van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. J Clin Oncol 2001; 19:4224.
- 8. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 2001; :96.
- 9. Davidson NE, Morrow M. Sometimes a great notion--an assessment of neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst 2005; 97:159.
- 10. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. Clin Cancer Res 2005; 11:8715.
- 11. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005; 97:188.
- 12. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008; 26:778.
- 13. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012; 30:1796.
- 14. Hayes DF. Targeting adjuvant chemotherapy: a good idea that needs to be proven! J Clin Oncol 2012; 30:1264.
- 15. Coates AS, Colleoni M, Goldhirsch A. Is adjuvant chemotherapy useful for women with luminal a breast cancer? J Clin Oncol 2012; 30:1260.
- 16. Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2012; 30:1747.
- 17. Buzdar AU, Valero V, Theriault RL, et al. Pathological complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status. Breast Cancer Res Treat 2003; 88: abstr 302.
- 18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet Oncol 2018; 19:27.
- 19. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014; 384:164.
- 20. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2007.
- 21. Symmans WF, Wei C, Gould R, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. J Clin Oncol 2017; 35:1049.
- 22. Seyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23:7703.
- 23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012; 379:432.



- 24. Evans TR, Yellowlees A, Foster E, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. J Clin Oncol 2005; 23:2988.
- 25. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. J Clin Oncol 2006; 24:2019.
- 26. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. J Clin Oncol 2002; 20:1456.
- 27. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2003; 79 Suppl 1:S19.
- 28. Schneeweiss A, Huober J, Sinn HP, et al. Gemcitabine, epirubicin and docetaxel as primary systemic therapy in patients with early breast cancer: results of a multicentre phase I/II study. Eur J Cancer 2004; 40:2432.
- 29. Diéras V, Fumoleau P, Romieu G, et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22:4958.
- 30. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17:345.
- 31. Gianni L1, Mansutti M2, Anton A3, et al Comparing Neoadjuvant Nab-paclitaxel vs Paclitaxel Both Followed by Anthracycline Regimens in Women With ERBB2/HER2-Negative Breast Cancer-The Evaluating Treatment With Neoadjuvant Abraxane (ETNA) Trial: A Randomized Phase 3 Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018 Mar 1;4(3):302-308
- 32. Chen X, Ye G, Zhang C, et al. Superior outcome after neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, anthracycline, and cyclophosphamide versus docetaxel plus cyclophosphamide: results from the NATT trial in triple negative or HER2 positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013; 142:549.
- 33. Nakatsukasa K, Koyama H, Oouchi Y, et al. Docetaxel and cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative primary breast cancer. Breast Cancer 2017; 24:63.
- 34. von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. J Clin Oncol 2010; 28:2015.
- 35. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. N Engl J Med 2012; 366:310.
- 36. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Neoadjuvant plus adjuvant bevacizumab in early breast cancer (NSABP B-40 [NRG Oncology]): secondary outcomes of a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015; 16:1037
- 37. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol. 2018 Jul 1;29(7):1497-1508.
- 38. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC +/- carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: outcomes from CALGB 40603 (Alliance). SABCS 2015; abstract S2-05.
- 39. von Minckwitz G, Loibl S, Schneeweiss A, et al. Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto). SABCS 2015; abstract S2-04.
- 40. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy:results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:3676-3685.
- 41. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. Clin Cancer Res 2007;13:228-233.
- 42. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial) a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2- negative cohort. Lancet 2010;375:377-384.
- 43. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet Oncol. 2014;15:640-647.



- 44. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Chlouverakis G, Mavroudis D, Georgoulias V. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast. 2011 Dec;20(6):485-90. doi: 10.1016/j.breast.2011.06.009. Epub 2011 Jul 23.
- 45. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Dec;14(13):1317-1325.
- 46. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. NeoALTTO Study Team. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2012;379:633-640.
- 47. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, Cagossi K, Bisagni G, Sarti S, Ravaioli A, Cavanna L, Giardina G, Musolino A, Untch M, Orlando L, Artioli F, Boni C, Generali DG, Serra P, Bagnalasta M, Marini L, Piacentini F, D'Amico R, Conte P. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. J Clin Oncol. 2012 Jun 1;30(16):1989-95.
- 48. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13:25-32.
- 49. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2- positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol. 2013;24:2278-2284.
- 50. Chia YH, Ellis MJ, Ma CX. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool. Br J Cancer 2010;103:759-764.
- 51. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol 2005;23:5108-5116.
- 52. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative 'Arimidex' Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. Cancer 2006;106:2095-2103.
- 53. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. Breast Cancer Res Treat. 2007;105 Suppl 1:33-43. Epub 2007 Oct 3.
- 54. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, et al Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2016 Nov 1;2(11):1477-1486.
- 55. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 2001;12:1527-1532.
- 56. MJ Beresford, D Ravichandran, A Makris, et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. Cancer Treat Rev 2007;33:48-57.
- 57. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 2007;99:167-170.
- 58. Humbert O, Riedinger JM, Charon-Barra C, et al. Identification of Biomarkers Including 18FDG-PET/CT for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. Clin Cancer Res 2015; 21:5460.
- 59. 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.
- 60. 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.
- 61. 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.
- 62. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Ann Oncol. 2017 Aug 1;28(8):1700-1712.
- 63. Masuda N, Othani S, Lee SJ et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. New Engl J Med 2017 Jun 1;376(22):2147-2159.



7.Gestione del Follow Up

- 1. AIRTUM 2017 I numero del cancro in Italia http://www.registri-tumori.it
- 2. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64:252.
- 3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018; 68:7.
- 4. Cheung WY, Neville BA, Cameron DB, et al. Comparisons of patient and physician expectations for cancer survivorship care. J Clin Oncol 2009; 27:2489.
- 5. Runowicz CD, Laeach CR, Henry NL, et al: American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. J Clin Oncol 2015; 34: 611-635
- 6. 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.
- 7. de Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, et al. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. J Clin Oncol 2004; 22:4010.
- 8. 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.
- 9. Lu W, de Bock GH, Schaapveld M, et al. The value of routine physical examination in the follow up of women with a history of early breast cancer. Eur J Cancer 2011; 47:676.
- 10. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. J Clin Oncol 2016; 34:611.
- 11. 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.
- 12. Loomer L, Brockschmidt JK, Muss HB, Saylor G. Postoperative follow-up of patients with early breast cancer. Patterns of care among clinical oncologists and a review of the literature. Cancer 1991; 67:55.
- 13. Pace BW, Tinker MA. Follow-up of patients with breast cancer. Clin Obstet Gynecol 1994; 37:998.
- 14. Temple LK, Wang EE, McLeod RS. Preventive health care, 1999 update: 3. Follow-up after breast cancer. Canadian Task Force on Preventive Health Care. CMAJ 1999; 161:1001.
- 15. Lash TL, Fox MP, Buist DS, et al. Mammography surveillance and mortality in older breast cancer survivors. J Clin Oncol 2007; 25:3001.
- 16. 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.
- 17. Lash TL, Fox MP, Silliman RA. Reduced mortality rate associated with annual mammograms after breast cancer therapy. Breast J 2006; 12:2.
- 18. 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.
- 19. Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. Breast 2002; 11:228.
- 20. 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.
- 21. 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.
- 22. Montgomery DA, Krupa K, Jack WJ, et al. Changing pattern of the detection of locoregional relapse in breast cancer: the Edinburgh experience. Br J Cancer 2007; 96:1802.
- 23. Houssami N, Abraham LA, Miglioretti DL, et al. Accuracy and outcomes of screening mammography in women with a personal history of early-stage breast cancer. JAMA 2011; 305:790.
- 24. 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.
- 25. Gutter Z. Cancer of the remaining breast: radiologic contribution to diagnosis. Can Med Assoc J 1976; 114:27.
- 26. 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.
- 27. 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.
- 28. BC Cancer Agency: Clinical indications for breast MRI. http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Breast/Diagnosis/MRI.htm (Accessed on August 28, 2012).



- 29. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. JAMA 2012; 307:1394.
- 30. Barnsley GP, Grunfeld E, Coyle D, Paszat L. Surveillance mammography following the treatment of primary breast cancer with breast reconstruction: a systematic review. Plast Reconstr Surg 2007; 120:1125.
- 31. Pant S, Shapiro CL. Aromatase inhibitor-associated bone loss: clinical considerations. Drugs 2008; 68:2591.
- 32. Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005; :CD001768.
- 33. Henry NL, Hayes DF, Ramsey SD, et al. Promoting quality and evidence-based care in early-stage breast cancer follow-up. J Natl Cancer Inst 2014; 106:dju034.
- 34. Schreve RH, Terpstra OT, Ausema L, et al. Detection of liver metastases. A prospective study comparing liver enzymes, scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. Br J Surg 1984; 71:947.
- 35. 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.
- 36. Wiener SN, Sachs SH. An assessment of routine liver scanning in patients with breast cancer. Arch Surg 1978; 113:126.
- 37. 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.
- 38. Molina R, Zanón G, Filella X, et al. Use of serial carcinoembryonic antigen and CA 15.3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 1995; 36:41.
- 39. Jäger W, Krämer S, Palapelas V, Norbert L. Breast cancer and clinical utility of CA 15-3 and CEA. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1995; 221:87.
- 40. Kokko R, Holli K, Hakama M. Ca 15-3 in the follow-up of localised breast cancer: a prospective study. Eur J Cancer 2002; 38:1189.
- 41. Emens LA, Davidson NE. The follow-up of breast cancer. Semin Oncol 2003; 30:338.
- 42. 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.
- 43. 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.
- 44. Guadagni F, Ferroni P, Carlini S, et al. A re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: a prospective longitudinal study. Clin Cancer Res 2001; 7:2357.
- 45. 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.
- 46. Hurria A, Leung D, Trainor K, et al. Screening chest imaging studies are not effective in the follow-up of breast cancer patients. J Oncol Manag 2003; 12:13.
- 47. 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.
- 48. Mehta VK, Goffinet DR. Unsuspected abnormalities noted on CT treatment-planning scans obtained for breast and chest wall irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49:723.
- 49. Rutgers EJ, van Slooten EA, Kluck HM. Follow-up after treatment of primary breast cancer. Br J Surg 1989; 76:187.
- 50. Hannisdal E, Gundersen S, Kvaløy S, et al. Follow-up of breast cancer patients stage I-II: a baseline strategy. Eur J Cancer 1993; 29A:992.
- 51. Tomin R, Donegan WL. Screening for recurrent breast cancer--its effectiveness and prognostic value. J Clin Oncol 1987; 5:62.
- 52. Wickerham L, Fisher B, Cronin W. The efficacy of bone scanning in the follow-up of patients with operable breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1984; 4:303.
- 53. 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.
- 54. Yang HL, Liu T, Wang XM, et al. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ¹⁸FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. Eur Radiol 2011; 21:2604.
- 55. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. JAMA 1994; 271:1587.
- 56. Drotman MB, Machnicki SC, Schwartz LH, et al. Breast cancer: assessing the use of routine pelvic CT in patient evaluation. AJR Am J Roentgenol 2001; 176:1433.
- 57. Kauczor HU, Voges EM, Wieland-Schneider C, et al. Value of routine abdominal and lymph node sonography in the follow-up of breast cancer patients. Eur J Radiol 1994; 18:104.



- 58. Vranjesevic D, Filmont JE, Meta J, et al. Whole-body (18)F-FDG PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. J Nucl Med 2002; 43:325.
- 59. 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.
- 60. 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.
- 61. 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.
- 62. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, et al. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17:379.
- 63. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. J Clin Oncol 2002; 20:1128
- 64. Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E, et al. Alcohol consumption and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer: the life after cancer epidemiology study. J Clin Oncol 2010; 28:4410.
- 65. Gerber B, Scholz C, Reimer T, et al. Complementary and alternative therapeutic approaches in patients with early breast cancer: a systematic review. Breast Cancer Res Treat 2006; 95:199.
- 66. Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. Clin Cancer Res 2008;14:14-24.
- 67. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS,et a Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:3808-3815
- 68. Husam Abdel-Qadir, Peter C. Austin, Douglas S. Lee, et a. "A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer" JAMA Cardiol. 2017;2(1):88-93
- Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al: Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 35:893-911, 2017.
- 70. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al: Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 23:vii155-vii166, 201.
- 71. Bell LN, Ngueyen AT, Li L et al.: Comparison of changes in the lipid profile of postmenopausal women with early stage breast cancer treated with exemestane or anastrozole. J Clin Pharmacol 2012; 52:1852-1860.
- 72. Foglietta J, Inno A, de Iuliis F, Sini V, Duranti S, Turazza M, Tarantini L, Gori S. Cardiotoxicity of Aromatase Inhibitors in Breast Cancer Patients. Clin Breast Cancer. 2016 Jul 25. pii: S1526-8209(16)30196-3.
- 73. 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.
- 74. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Psychosocial problems among younger women with breast cancer. Psychooncology 2004; 13:295.
- 75. Speer JJ, Hillenberg B, Sugrue DP, et al. Study of sexual functioning determinants in breast cancer survivors. Breast J 2005; 11:440.
- 76. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2013; 20:888.
- 77. 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.
- 78. Goetsch MF, Lim JY, Caughey AB. Locating pain in breast cancer survivors experiencing dyspareunia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2014; 123:1231.
- 79. Iqbal J, Amir E, Rochon PA, et al. Association of the Timing of Pregnancy With Survival in Women With Breast Cancer. JAMA Oncol 2017; 3:659.
- 80. Azim H. Pregnancy following estrogen receptor-positive breast cancer is safe- results from a large multi-center case-control study. Presented at the Eighth Annual European Breast Cancer Conference, Vienna, Austria. 3/21/2012. (Abstr 21).
- 81. Valachis A, Tsali L, Pesce LL, et al. Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. Obstet Gynecol Surv 2010; 65:786.
- 82. Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. Cancer 1990; 65:847.



8. Trattamento della recidiva loco-regionale

- Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2003; 14(8): 1215-21.
- 2. McGuire A, Lowery AJ, Kell MR, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional Recurrence Following Breast Cancer Surgery in the Trastuzumab Era: A Systematic Review by Subtype. Ann Surg Oncol. 2017 Oct;24(11):3124-3132.
- 3. Cossetti RJ, Tyldesley SK, Speers CH, Zheng Y, Gelmon KA. Comparison of breast cancer recurrence and outcome patterns between patients treated from 1986 to 1992 and from 2004 to 2008. J Clin Oncol. 2015 Jan 1;33(1):65-73. doi: 10.1200/JCO.2014.57.2461. Epub 2014 Nov 24.
- 4. Zumsteg ZS, Morrow M, Arnold B, et al. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple-negative breast cancer. Annals of surgical oncology 2013; 20(11): 3469-76.
- 5. Chen SL, Martinez SR. The survival impact of the choice of surgical procedure after ipsilateral breast cancer recurrence. American journal of surgery 2008; 196(4): 495-9.
- 6. Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, Lannin DR, Haffty BG. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. International journal of radiation oncology, biology, physics 2005; 63(3): 845-51.
- 7. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2009; 27(15): 2466-73.
- 8. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2018.
- 9. Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Breast cancer subtypes and outcome after local and regional relapse. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2012; 23(2): 324-31.
- 10. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2010; 28(10): 1684-91.
- 11. Cox CE, Furman BT, Kiluk JV, et al. Use of reoperative sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. Journal of the American College of Surgeons 2008; 207(1): 57-61.
- 12. Gentilini O, Botteri E, Veronesi P, et al. Repeating conservative surgery after ipsilateral breast tumor reappearance: criteria for selecting the best candidates. Annals of surgical oncology 2012; 19(12): 3771-6
- 13. Elkort RJ, Kelly W, Mozden PJ, Feldman MI. A combined treatment program for the management of locally recurrent breast cancer following chest wall irradiation. Cancer 1980; 46(4): 647-53.
- 14. Laramore GE, Griffin TW, Parker RG, Gerdes AJ. The use of electron beams in treating local recurrence of breast cancer in previously irradiated fields. Cancer 1978; 41(3): 991-5.
- 15. Joerger M, Thurlimann B, Huober J. Small HER2-positive, node-negative breast cancer: who should receive systemic adjuvant treatment? Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2011; 22(1): 17-23.
- 16. Wapnir IL, Price KN, Anderson SJ, et al. Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Final Analysis of the CALOR Trial. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2018; 36(11): 1073-9.



9. Trattamento della malattia metastatica (stadio IV)

- 1. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(20): 3271-7.
- 2. Criscitiello C, Andre F, Thompson AM, et al. Biopsy confirmation of metastatic sites in breast cancer patients: clinical impact and future perspectives. *Breast cancer research*: *BCR* 2014; 16(2): 205.
- 3. Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW, et al. A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A(2): 137-42.
- 4. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001; 19(2): 343-53.
- 5. Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92(11): 903-11.
- 6. Cheung KL, Agrawal A, Folkerd E, Dowsett M, Robertson JF, Winterbottom L. Suppression of ovarian function in combination with an aromatase inhibitor as treatment for advanced breast cancer in pre-menopausal women. *Eur J Cancer* 2010; 46(16): 2936-42.
- 7. Carlson RW, Theriault R, Schurman CM, et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(25): 3917-21.
- 8. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 373(3): 209-19.
- 9. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 2012; 366(6): 520-9.
- 10. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2dagger. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2014; 25(12): 2357-62.
- 11. Gnant M, Baselga J, Rugo HS, et al. Effect of everolimus on bone marker levels and progressive disease in bone in BOLERO-2. *Journal of the National Cancer Institute* 2013; 105(9): 654-63.
- 12. Burris HA, 3rd, Lebrun F, Rugo HS, et al. Health-related quality of life of patients with advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus placebo plus exemestane in the phase 3, randomized, controlled, BOLERO-2 trial. *Cancer* 2013; 119(10): 1908-15.
- 13. Beck JT, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR(+), HER2(-) advanced breast cancer in BOLERO-2. *Breast cancer research and treatment* 2014; 143(3): 459-67.
- 14. Royce M, Bachelot T, Villanueva C, et al. Everolimus Plus Endocrine Therapy for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: A Clinical Trial. *JAMA oncology* 2018.
- 15. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(30): 4594-600.
- 16. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2014; 106(1): djt337.
- 17. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(27): 4530-5.
- 18. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33(32): 3781-7.
- 19. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10063): 2997-3005.
- 20. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncology* 2015; 16(1): 25-35.
- 21. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New Engl J Med* 2016; 375(20): 1925-36.



- 22. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2016; 17(4): 425-39.
- 23. Loibl S, Turner NC, Ro J, et al. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. *The oncologist* 2017; 22(9): 1028-38.
- 24. Rugo HS, Dieras V, Gelmon KA, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2018; 29(4): 888-94.
- 25. Harbeck N, Iyer S, Turner N, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2016; 27(6): 1047-54.
- 26. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New Engl J Med* 2016; 375(18): 1738-48.
- 27. Tripathy D, Bardia A, Hurvitz SA, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ribociclib (LEE011) in combination with either tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with HR+, HER2-advanced breast cancer (aBC): MONALEESA-7. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(15).
- 28. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast cancer research and treatment* 2018.
- 29. Gelbert LM, Cai SF, Lin X, et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Investigational new drugs* 2014; 32(5): 825-37.
- 30. Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, et al. Efficacy and Safety of Abemaciclib, an Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *Cancer discovery* 2016; 6(7): 740-53.
- 31. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH1: Results from a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as monotherapy, in patients with HR+/HER2-breast cancer, after chemotherapy for advanced disease. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(15).
- 32. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2-Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(25): 2875-+.
- 33. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017; 35(32): 3638-46.
- 34. Loibl S, Turner NC, Ro J, Cristofanilli M, Iwata H, Im SA, Masuda N, Loi S, André F, Harbeck N, Verma S, Folkerd E, Puyana Theall K, Hoffman J, Zhang K, Bartlett CH, Dowsett M. Palbociclib Combined with Fulvestrant in Premenopausal Women with Advanced Breast Cancer and Prior Progression on Endocrine Therapy: PALOMA-3 Results. Oncologist. 2017 Sep;22(9):1028-1038.
- 35. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MH, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; (12): CD008792.
- 36. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002; 20(12): 2812-23.
- 37. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003; 21(4): 588-92
- 38. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29(16): 2144-9.
- 39. Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ, et al. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998; 16(5): 1669-76.



- 40. Muss HB, Case LD, Richards F, 2nd, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *The New England journal of medicine* 1991; 325(19): 1342-8.
- 41. Yardley DA, Coleman R, Conte P, et al. nab-Paclitaxel Plus Carboplatin or Gemcitabine vs Gemcitabine Plus Carboplatin as First-Line Treatment for Patients With Triple-Negative Metastatic Breast Cancer: Results From the tnAcity Trial. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2018.
- 42. Puglisi F, Rea D, Kroes MA, Pronzato P. Second-line single-agent chemotherapy in human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: A systematic review. *Cancer treatment reviews* 2016; 43: 36-49.
- 43. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(31): 7794-803.
- 44. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(22): 3611-9.
- 45. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377(9769): 914-23.
- 46. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33(6): 594-601.
- 47. Twelves C, Cortes J, Vahdat L, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast cancer research and treatment* 2014; 148(3): 553-61.
- 48. Muss H, Cortes J, Vahdat LT, et al. Eribulin monotherapy in patients aged 70 years and older with metastatic breast cancer. *The oncologist* 2014; 19(4): 318-27.
- 49. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nature medicine* 2018; 24(5): 628-37.
- 50. Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of clinical oncology:* official journal of the American Society of Clinical Oncology 2015; 33(17): 1902-9.
- 51. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine* 2012; 366(2): 109-19.
- 52. Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The lancet oncology* 2013; 14(6): 461-71.
- 53. Dang C, Iyengar N, Datko F, et al. Phase II study of paclitaxel given once per week along with trastuzumab and pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33(5): 442-7.
- 54. Lambertini M, Ferreira AR, Poggio F, et al. Patterns of Care and Clinical Outcomes of First-Line Trastuzumab-Based Therapy in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients Relapsing After (Neo)Adjuvant Trastuzumab: An Italian Multicenter Retrospective Cohort Study. *The oncologist* 2015; 20(8): 880-9.
- 55. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 2012; 367(19): 1783-91.
- 56. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(33): 5529-37.
- 57. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer results of the eLEcTRA trial. *Breast* 2012; 21(1): 27-33.
- 58. Krop IE, Kim SB, Martin AG, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *The lancet oncology* 2017.
- 59. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine* 2006; 355(26): 2733-43.
- 60. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast cancer research and treatment* 2008; 112(3): 533-43.



- 61. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(21): 2585-92.
- 62. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B, et al. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33(14): 1564-73.
- 63. Johnston S, Pippen J, Jr., Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27(33): 5538-46.
- 64. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine* 2007; 357(26): 2666-76.
- 65. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(20): 3239-47.
- 66. Miles DW, de Haas SL, Dirix LY, et al. Biomarker results from the AVADO phase 3 trial of first-line bevacizumab plus docetaxel for HER2-negative metastatic breast cancer. *British journal of cancer* 2013; 108(5): 1052-60.
- 67. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011; 29(10): 1252-60.
- 68. Brufsky A, Bondarenko IN, Smirnov V, et al. RIBBON-2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab In Combination with Chemotherapy for Second-Line Treatment of HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Cancer Res* 69(Suppl):(24) 2009: Abstract 42.
- 69. O'Shaughnessy JA, Brufsky AM. RiBBON 1 and RiBBON 2: phase III trials of bevacizumab with standard chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clinical breast cancer* 2008; 8(4): 370-3.
- 70. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *The New England journal of medicine* 2017; 377(6): 523-33.
- 71. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer journal (Sudbury, Mass* 2001; 7(5): 377-87.
- 72. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2003; 14(9): 1399-405.
- 73. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *British journal of cancer* 2004; 90(6): 1133-7.
- 74. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *The New England journal of medicine* 2003; 349(17): 1676-9; discussion -9.
- 75. Jackson G. Safety and compliance of intravenous and oral dosing regimens. *The oncologist* 2005; 10(5): 313-4; author reply 5-6.
- 76. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2004; 62(5): 527-34.
- 77. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(34): 8580-7.
- 78. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology* 2006; 2(1): 7-14.
- 79. Schilcher J, Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta orthopaedica* 2009; 80(4): 413-5.
- 80. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *The New England journal of medicine* 2007; 356(18): 1809-22.
- 81. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Archives of internal medicine* 2008; 168(8): 826-31.



- 82. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(35): 5132-9.
- 83. Criscitiello C, Giuliano M, Curigliano G, et al. Surgery of the primary tumor in de novo metastatic breast cancer: To do or not to do? European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology 2015; 41(10): 1288-92.
- 84. Ruiterkamp J, Voogd AC, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Ernst MF. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast cancer research and treatment* 2010; 120(1): 9-16.
- 85. Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(9): 2828-34.
- 86. Warschkow R, Guller U, Tarantino I, et al. Improved Survival After Primary Tumor Surgery in Metastatic Breast Cancer: A Propensity-adjusted, Population-based SEER Trend Analysis. *Ann Surg* 2016; 263(6): 1188-98.
- 87. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(13): 1380-8.
- 88. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. Ann Surg Oncol. 2018 Oct;25(11):3141-3149. King TA, Lyman J, Gonen M, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). ASCO Meeting Abstracts 2016; 34(15_suppl): 1006.
- 89. Baziotis N, Yakoumakis E, Zissimopoulos A, Geronicola-Trapali X, Malamitsi J, Proukakis C. Strontium-89 chloride in the treatment of bone metastases from breast cancer. *Oncology* 1998; 55(5): 377-81.
- 90. Roque M, Martinez MJ, Alonso P, Catala E, Garcia JL, Ferrandiz M. Radioisotopes for metastatic bone pain. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003; (4): CD003347.

10.Carcinoma mammario nella donna anziana

- 1. I numeri del cancro in Italia 2017. AIOM-AIRTUM. www.aiom.it
- 2. Schairer C, Mink PJ, Carroll L, et al. Probabilities of Death From Breast Cancer and Other Causes Among Female Breast Cancer Patients J Natl Cancer Inst 2004;96:1311-1321
- 3. Rosso S, Gondos A, Zanetti R, et al. Up-to-date estimates of breast cancer survival for the years 2000–2004 in 11 European countries: the role of screening and a comparison with data from the United States. Eur J Cancer 2010; 46: 3351–57.
- 4. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. J Clin Oncol 2003; 21: 3580–87.
- 5. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). Lancet Oncol. 2012; 13:e148-60.
- 6. Mass HA, Jassen Heijnen M, Olde Rikkrt MG, et al. Comprehensive geriatric assessment and its clinical impact in oncology. Eur J Cancer 2007;43:2161-2169.
- Rodin MB, Mohile SG. A practical approach to geriatric assessment in oncology. J Clin Oncol 2007;25:1938-1944.
- 8. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients:recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). Crit Rev Oncol Hematol 2005;55:241-252.
- 9. 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 Jan 25;(1):CD004272.
- 10. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, et al. Sentinel lymph node biopsy compared to complete axillary dissection for staging early breast cancer: results of a randomized trial. Ann Oncol 2009;20:1001-1007.
- 11. 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.
- 12. Christiane Matuschek, Edwin Bölke, Jan Haussmann, Svjetlana Mohrmann, Carolin Nestle-Krämling, Peter Arne Gerber, Stefanie Corradini, Klaus Orth, Kai Kammers, and Wilfried Budach. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials. Radiation Oncology (2017) 12:60
- 13. Xuan-zhang Huang, You Chen, Wen-jun Chen, Xi Zhang, Cong-cong Wu, Chao-ying Zhang, Shuang-shuang Sun, Jian Wu. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery in older patients with early breast cancer and breast ductal carcinoma *in situ*: a meta-analysis. Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 17), pp: 28215-28225



- 14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;366:2087–2106.
- 15. 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.
- 16. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 or older with early breast cancer: : Long-Term Follow-Up of CALGB 9343. J Clin Oncol 2013;31: 2382-2387.
- 17. Scalliet PG, Kirkove C. Breast cancer in elderly women: can radiotherapy be omitted? Eur J Cancer 2007;43:2264-2269.
- 18. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015 Mar;16(3):266-73.
- 19. Eaton BR, Jiang R, Torres MA et al. Benefit of adjuvant radiotherapy after breast-conserving therapy among elderly women with T1-T2N0 estrogen receptor-negative breast cancer. Cancer. 2016;122(19):3059-68
- 20. Herskovic AC, Wu X, Christos PJ, Nagar H. Omission of Adjuvant Radiotherapy in the Elderly Breast Cancer Patient: Missed Opportunity? Clin Breast Cancer. 2018 Feb 20. pii: S1526-8209(17)30782-6. doi: 10.1016/j.clbc.2018.02.006. [Epub ahead of print]
- 21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687–717.
- 22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet 2015; 386:1341-52
- 23. Muss HB, Tu D, Ingle JN, et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. J Clin Oncol 2008; 26: 1956–64.
- 24. Christiansen P, Bjerre K, Ejlertsen B, et al. Mortality rates among early-stage hormone receptor-positive breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 1363–72.
- 25. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. Ann Oncol 2011; 22: 1736–47.
- 26. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2011; 126(2):529-537:
- 27. Chirgwin JH, Giobbie-Hurder A, Coates AS, et al. Treatment Adherence and Its Impact on Disease-Free Survival in the Breast International Group 1-98 Trial of Tamoxifen and Letrozole, Alone and in Sequence. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016; 34(21):2452-2459).
- 28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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.
- 29. Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. N Engl J Med 2009;360: 2055–65
- Elkin EB, Hurria A, Mitra N, et al. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptornegative breast cancer: assessing outcome in a population-based observational cohort. J Clin Oncol 2006;24: 2750-2756.
- 31. Giordano SH, Duan Z, Kuo F-Y, et al. Use and outcome of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. J Clin Oncol 2006;24: 2750-2756.
- 32. Fargeot P, Bonneterre J, Rochè H, et al. Disease-free survival advantage of weekly Epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone as adjuvant treatment of operable, node-positive, elderly breast cancer patients: 6year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 08 trial. J Clin Oncol 2004;23: 4622-4630
- 33. Muss HB. Adjuvant Chemotherapy in Older Women With Breast Cancer: Who and What? J Clin Oncol 2014; 32: 1996-2000
- 34. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol 2009; 27: 1177–83.
- 35. Freyer G, Campone M, Peron J, et al. Adjuvant docetaxel/cyclophosphamide in breast cancer patients over the age of 70: results of an observational study. Crit Rev Oncol Hematol 2011; 80: 466–73.



- 36. Crivellari D, BonettiM, Castiglione- Gertsh M, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclofosfamide, methotrexate and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer. The International Breast Cancer Study Group. Trial VII. J Clin Oncol 2000;18:1412-1415.
- 37. Nuzzo F, Morabito A, De Maio E, et al. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for elderly breast cancer patients: safety data from the multicntre phase 3 randomized ELDA trial. Crit Rev Oncol Hematol 2008 66:171-180.
- 38. Pinderh MC, Duan Z, Goodwin JS, et al. Congestive Heart Failure in Older Women Treated With Adjuvant Anthracycline Chemotherapy for Breast Cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 3808-3815.
- 39. Muss HB, Woolf S, Berry D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and young women with lymph node-positive breast cancer. JAMA 2005;293:1073-1081.
- 40. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011;47:8-32.
- 41. Shulman LNB, D. A.; Cirrincione, C. T.; Becker, H. P.; et al. Comparison of doxorubicin and cyclophosphamide versus single-agent paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer in women with 0 to 3 positive axillary nodes: CALGB 40101 (Alliance). Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014; 32(22):2311-2317)
- 42. Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ, et al: Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: Results from a herceptin adjuvant trial. J Clin Oncol 31:2692-2698, 2013.
- 43. Dall P, Lenzen G, Göhler T, et al. Trastuzumab in the treatment of elderly patients with early breast cancer: Results from an observational study in Germany. J Ger Oncol 2015; 6:462-469.
- 44. Russel SD,Blackwell KL, Lawrence J et al. Independent Adjudication of Symptomatic Heart Failure With the Use of Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Trastuzumab Adjuvant Therapy: A Combined Review of Cardiac Data From the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 Clinical Trials. J Clin Oncol 2010; 28:3416-3421
- Bowles EJA, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of Heart Failure in Breast Cancer Patients After Anthracycline and Trastuzumab Treatment: A Retrospective Cohort Study. J Natl Cancer Inst 2012; 104-1293-1305
- 46. Chen J, Long JB, Hurria A, et al: Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. J Am Coll Cardiol 2012; 60:2504-2512.
- 47. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA, et al. Trastuzumab-realated cardiotoxicity among older patients with breast cancer. J Clin Oncol 2013; 31: 4222-4228.
- 48. Tsai HAT, Isaacs C, Fu AZ et al. Risk of cardiovascular adverse events from trastuzumab (Herceptin®) in elderly persons with breast cancer:a population-based study. Breast Cancer Res Treat. 2014;144:163-70
- 49. Farolfi A, Melegari E, Aquilina M, et al. Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity in Early Breast Cancer Patients: A Retrospective Study of Possible Risk and Protective Factors. Heart 2013;99:634-639
- 50. Tarantini L, Cioffi G, Gori S, et al. Trastuzumab adjuvant chemotherapy and cardiotoxicity in real-world women with breast cancer. J Card Fail. 2012;18:113-119.
- 51. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. Circ Cardiovasc Imaging. 2012;5:596-603.
- 52. Piotrowski G, Gawor R, Stasiak A, et al. Cardiac complications associated with trastuzumab in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer overexpressing human epidermal growth factor receptor type 2 a prospective study. Arch Med Sci 2012 2: 227-235.
- 53. Tolaney SMB, W. T.; Dang, C. T.; Yardley, D. A. et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-poitive breast cancer. N Engl J Med. 2015; 372(2):134-141.)
- 54. Dall P, Koch T, Göhler T, et al. Trastuzumab without chemotherapy in the adjuvant treatment of breast cancer: subgroup results from a large observational study. BMC Cancer. 2018;18:51. doi: 10.1186/s12885-017-3857-5.
- 55. von Minckwitz G, Procter M., de Azambuja E. et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzuma in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2017; 377:122-131
- 56. Pritchard KI, Burris HA, Ito Y, et al. Safety and Efficacy of Everolimus With Exemestane vs. Exemestane Alone in Elderly Patients With HER2-Negative, Hormone Receptor-Positive Breast Cancer in BOLERO-2. Clinical Breast Cancer 2013; 13:421-432.
- 57. G. Jerusalem G. Mariani E. M. Ciruelos, et Safety of everolimus plus exemestane in patients with hormone-receptor–positive, HER2–negative locally advanced or metastatic breast cancer progressing on prior non-



- steroidal aromatase inhibitors: primary results of a phase IIIb, open-label, single-arm, expanded-access multicenter trial (BALLET). Ann Oncol 2016; 27:1719–1725
- 58. Rugo HS, Turner NC, Finn RS, et al. (2016). Palbociclib in Combination With Endocrine Therapy in Treatment-Naive and Previously Treated Elderly Women With HR+, HER2– Advanced Breast Cancer: A Pooled Analysis From Randomized Phase 2 and 3 Studies. San Antonio Breast Cancer Symposium
- 59. Sonke GS, Hart LL, Campone M, et al Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat 2018;167(3):659-669
- 60. Goetz MP, Toi M, Campone M. et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2017; 35:3638-3646...
- 61. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol. 2017;35:2875-2884
- 62. Christman K, Muss HB, Case LD, Stanley V. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly—the Piedmont Oncology Association experience. JAMA 1992; 268: 57–62.
- 63. Del Mastro L, Perrone F, Repetto L, et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy in elderly advanced breast cancer patients. A phase II study of Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica (GIOGer). Ann Oncol 2005;16: 253-258.
- 64. Hainsworth JD. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. J Clin Oncol 2001;19:3500-3505.
- 65. Biganzoli L, Coleman R, Minisini A, et al. A joined analysis of two European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) studies to evaluate the role of pegylated liposomal doxorubicin (CaelyxTM) in the treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2007, 61:84-89
- 66. Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. J Clin Oncol 2005;23:1-7.
- 67. Vogel C, O'Rourke M, Winer E et al. Vinorelbine as first-line chemotherapy for advanced breast cancer in women 60 years of age or older. Ann Oncol 1999; 10: 397-402.
- 68. Muss H, Cortes J, Vahdat L, et al. Eribulin monotherapy in patients aged 70 years and older with metastatic breast cancer Oncologist 2014;19:318–327
- 69. Aapro M, Tjulandin, Bhar P, Gradishar W. Weekly nab-paclitaxel is safe and effective in ≥65 years old patients with metastatic breast cancer: a post-hoc analysis. Breast. 2011 20:468-474
- 70. Biganzoli L, Berardi R, Pedersini R, et al. The Effect Trial: A Randomized Phase II Trial Evaluating Two Different Doses of Weekly (W) NAB-Paclitaxel (NP) as First-Line Chemotherapy in Older Breast Cancer (BC) Patients (pts). Cancer Research 78(4 Supplement): Abstract nr P6-14-01
- 71. Rousseau F, Retornaz F, Joly F, et al. Impact of an all-oral capecitabine and vinorelbine combination regimen on functional status of elderly patients with advanced solid tumours: a multicentre pilot study of the French geriatric oncology group (GERICO). Crit Rev Oncol Hematol 2010; 76:71-78.
- 72. Biganzoli L, Lichtman S, Michel JP, et al Oral single-agent chemotherapy in older patients with solid tumours: A position paper from the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). Eur J Cancer. 2015;51:2491-500
- 73. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007;357:2666-2676.
- 74. Biganzoli L, Di Vincenzo E, Jiang Z et al. First-line bevacizumab-containing therapy for breast cancer: results in patients aged ≥70 years treated in the ATHENA study. Ann Oncol 2012; 23: 111-118.
- 75. Kaufman PA, Brufsky AM, Mayer M, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in elderly patients with HER2-positive metastatic breast cancer from the registHER observational study. Breast Cancer Res Treat 2012; 135:875–883
- 76. Crown JP, Burris HA, Boyle F, et al. Pooled analysis of diarrhea events in patients with cancer treated with lapatinib. Breast Cancer Res Treat. 2008; 112: 317-325.
- 77. Azim HA Jr, Agbor-Tarh D, Bradbury I,et al. Pattern of Rash, Diarrhea, and Hepatic Toxicities Secondary to Lapatinib and Their Association With Age and Response to Neoadjuvant Therapy: Analysis From the NeoALTTO Trial. J Clin Oncol. 2013;31:4504-4511
- 78. Miles D, Baselga J, Amadori D et al. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). Breast Cancer Res Treat 2013;142:89-99
- 79. Diéras V, Harbeck N, Budd GT et al. Trastuzumab Emtansine in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer: An Integrated Safety Analysis. *JCO 2014:2750-275*



- 80. Barrios CH, Anton A, Delaloge S, et al. Safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in 373 patients 65 years or older with HER2-positive advanced breast cancer: A subgroup analysis of the Kamilla study. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 603)
- 81. Vogel CL, Cobleigh MA, Triparthy D et al. First-line Herceptin monotherapy in metastatic breast cancer. Oncology 2001; 61: 37-42.

11. Situazioni cliniche particolari

- 1. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. Ann of Int Med 2002; 137: 678-687.
- 2. Ruddy KJ, Winer EP: Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment and survivorship. Ann Oncol 2013; 24:1434-1443.
- 3. Greif JM, Pezzi CM, Klimberg VS, <u>Gender differences in breast cancer: analysis of 13,000 breast cancers in men from the National Cancer Data Base.</u> Ann Surg Oncol. 2012:3199-3204.
- 4. Cloyd JM, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. <u>Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients:</u> analysis of SEER, 1983-2009. Ann Surg Oncol. 2013 May;20(5):1545-1550.
- 5. Giordano SH, Hortobagyi GN: Leuprolide acetate plus aromatase inhibition for male breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:e42-e43.
- 6. Doyen J, Italiano A, Largillier R et al Aromatase inhibition in male breast cancer patients: biological and clinical implications. Ann Oncol 2010; 21:1243-1245.
- 7. Nugent P, O'Connel TX. Breast cancer and pregnancy. Arch Surg 1985;120: 1221-1224.
- 8. Stensheim H, Moller B, Van DijK T et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. J Clin Oncol 2009; 27: 45-51.
- 9. Guinee VF, Olsson H, Moller T et al. Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. Lancet 1994; 343:1587-1589.
- 10. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. Cancer 2006; 106: 237-246.
- 11. 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.
- 12. 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.
- 13. Bonnier P. Romain S, Dilhuydy JM, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. Int J Cancer 1997;72: 720-727.
- 14. 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.
- 15. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. Cancer 1991; 67:869-872.
- 16. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. Cancer 2003; 98: 1055-1060.
- 17. Azim HA Jr, Santoro L, Russell-Edu W, et al. <u>Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies.</u> Cancer Treat Rev. 2012;38:834-842
- 18. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, Whitman GJ, Theriault R. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. Radiology 2006; 239: 52-60.
- 19. Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S, et al. Radiation dose to organs and tissues from mammography: Monte Carlo and phantom study. Radiology 246: 2007; 434-443.
- 20. Behrman RH, Homer MJ, Yang WT, et al. Mammography and fetal dose. Radiology 243: 2007; 605-606,
- 21. Wagner LK, Lester RG, Saldana LR. Exposure of the pregnant patient to diagnostic radiations: a guide to medical management. 2nd ed. Madison, Wis: Medical Physics, 1997.
- 22. Doyle S, Messiou C, Rutherford JM, Dineen RA. Cancer presenting during pregnancy: radiological perspectives. Clinical Radiology 2009; 64: 857-871.
- 23. Nicklas AH, Baker ME. Imaging strategies in the pregnant cancer patient. Semin Oncol 2000; 27: 623-632.
- 24. Psyrri A, Burtness B. Pregnancy-associated breast cancer. Cancer J 2005; 11: 83-95.
- 25. Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. Cancer Treat Rev 2005;31:439-447.
- 26. Ducan P, Pope W, Cohen M, et al. Foetal risk of anestesia and surgery during pregnancy. Anesthesiology 1986; 64: 790-794.
- 27. Gentilini O, Masullo M, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. Eur J Surg Oncol 2005; 31: 232-236.
- 28. Kuerer H, Gwyn K, et al. Conservative surgery and chemotherapy for breast cancer during pregnancy. Surgery 2002; 131: 108-110.



- Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. J Clin Oncol 1999; 17: 855-861.
- 30. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, et al. Breast cancer during pregnancy: a mini-review. Eur J Surg Oncol 2008; 34: 837-843.
- 31. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? World J Surg Oncol 2007: 29:5-10.
- 32. Ring AE, Smith IE, Ellis PA. Breast cancer and pregnancy. Ann Oncol 2005; 16: 1855-1860.
- 33. Mondi MM, Cuenca RE, Ollila DW, Stewart JHT, Levine EA. Sentinel lynphnode biopsy during pregnancy: initial clinical experience. Ann Surg Oncol 2007; 14: 218-221.
- 34. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. Ann Oncol 2004; 15: 1348-1351.
- 35. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37(1): 78-83.
- 36. Keleher A, Wendt R III, Delpassand E, et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004; 10: 492–495.
- 37. International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical irradiation. Ann ICRP 2000; 30: 1-43.
- 38. International Commission on Radiological Protection. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and foetus). Ann ICRP 2003; 33 (1-2): 5-206.
- 39. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. Lancet Oncol 2005; 6: 328-333.
- 40. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node negative. J Natl Cancer Inst. 2002; 94: 1143-1150.
- 41. Doll Rc, Ringenberg QS, Yarbo JW. Antineoplastic agents and pregnancy. Semin Oncol 1989;16: 337-345.
- 42. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P el al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. Arch Intern Med 1992 152: 573-576.
- 43. Ebert U, Loffler H, Kirch W. et al Cytotoxic therapy and pregnancy. Pharmacol Ther 1997; 74: 207-220.
- 44. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. Arch Surg 2003; 138: 91-98.
- 45. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. Int J Gynecol Cancer 2009; 19:S1-S12.
- 46. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol 2004; 5: 283-291.
- 47. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. J Clin Oncol 2010; 28: 683-689.
- 48. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. Cancer J 2010; 16: 76–82.
- 49. Loibl S, Amant F, Kaufmann M, et al. 313 patients with breast cancer during pregnancy-a prospective and retrospective registry (GBG-20/BIG02-03). Cancer Res 2010; 70(24 Suppl): Abstract S6-2
- 50. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. Cancer 2006; 107: 1219-1226.
- 51. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. J Clin Oncol 1999; 17: 855-861.
- 52. Peccatori FA, Azim HA Jr, Scarfone G, et al. Weekly epirubicin in the treatment of gestational breast cancer (GBC). Breast Cancer Res Treat 2009; 115: 591-594.
- 53. Ring AE, Smith IE, Jones A, et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. J Clin Oncol 2005; 23: 4192-4197.
- 54. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. Ann Oncol 2010; 21: 425-426.
- 55. Van Calsteren K, Berteloot P, Hanssens M, et al. In utero exposure to chemotherapy: eff ect on cardiac and neurologic outcome. J Clin Oncol 2006; 24: e16-17.
- 56. Garcia-Manero M, Royo MP, Espinos J, et al. Pregnancy associated breast cancer. Eur J Surg Oncol 2009; 35: 215-218.
- 57. Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. et al. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: a French national survey. Cancer 1999; 86: 2266-2272.
- 58. Ebert U, Loffl er H, Kirch W et al. Cytotoxic therapy and pregnancy. Pharmacol Ther 1997; 74: 207-220.
- 59. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. Clin Lymphoma 2001; 2: 173-177.
- 60. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. Cancer 2006;107:1219-1226.
- 61. Aviles A, Neri N, Nambo MJ, et al Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. Ann Oncol 2006;17:286-288.
- 62. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. Lancet Oncol 2012;13:256-264.



- 63. Azim HA Jr, Peccatori FA, Pavlidis N. Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review on the ise of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid tumors. Cancer Treat Rev 2010;36:101-109.
- 64. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. Ann Oncol 2010;21:425-426.
- 65. Pereg D, Lishner M. Maternal and fetal defects of systemic therapy in the pregnant woman with cancer. Recent results Cancer Res 2008;178:21-38.
- Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into development toxicity testing of monocloncal antibodies. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009;86:328-344.
- 67. Azim HA Jr, Peccatori FA, Liptrott SJ, et al. Breast cancer and pregnancy: how safe is trastuzumab? Nat Rev Clin Oncol 2009;6:367-370.
- 68. Briggs GC, Freeman RK, Yaffee SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation., 7th ed. Philadelphia: William and Wilkins, 2005.
- 69. Tincello DG, Hohnstone MJ. Treatment of hyperemesis gravida rum with the 5-HT3 antagonist ondansetron (Zofran). Postgrad Med J 1996;72:688-689.
- 70. Sullivan CA, Johson CA, Roach H, et al. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. Am J Obstet Gynecol 1996;174:1565-1568.
- 71. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. Cancer J 2010;16:76-82.
- 72. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and neonatal outcome. J Clin Oncol 2010;28:683-689.
- 73. Azim HA Jr, Del Mastro L, Scarfone G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: regimen selection, pregnancy, monitoring and more Breast 2011;201-206.

12. Counseling genetico

- 1. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994;266:66-71.
- 2. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature 1995;378:789-792.
- 3. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, et al.. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. JAMA Oncol 2017;3:1190
- 4. Kuchenbaecker KB, Hopper JL,Barnes DR et al Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. JAMA 2017; 23:2402-2416
- 5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines 2018. Available at: www.nccn.org
- 6. National Institute for Clinical Excellence- Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Guidelines 2017 Available at www.nice.org.uk/guidance/CG164
- 7. Protocollo assistenziale nelle donne a rischio ereditario di tumore della mammella e/o ovaio. Contributo n°91/2016 Regione Emilia Romagna, II Edizione Anno 2016
- 8. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, Hogervorst FB, Hoogerbrugge N, Spurdle AB, Tavtigian SV. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. Hum Mutat. 2008;29(11):1282–91
- 9. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. J Clin Oncol. 2010 Jan 10;28(2):222-231
- 10. Kurian AW, Munoz DF, Rust P, et al. Online tool to guide decisions for BRCA1/2 mutation carriers. J Clin Oncol. 2012;30(5):497-506
- 11. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Apr 5
- 12. Rebbeck TR1, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE, Evans GR, Narod SA, Isaacs C, Matloff E, Daly MB, Olopade OI, Weber BL. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol. 2004 Mar 15;22(6):1055-62
- 13. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. JAMA 2010; 304:967-975.
- 14. Guillem JG, Wood WC, Moley JF, et al. ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. J Clin Oncol 2006; 24:4642-4660.
- 15. Metcalfe KA, Goel V, Lickley L, Semple J, Narod SA. Prophylactic bilateral mastectomy: patterns of practice. Cancer. 2002 Jul 15;95(2):236-42.



- 16. Sacchini V, Pinotti JA, Barros AC, et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? J Am Coll Surg 2006;203:704-714.
- 17. Garwood ER, Moore D, Ewing C, et al. Total skin-sparing mastectomy: complications and local recurrence rates in 2 cohorts of patients. Ann Surg 2009; 249:26-32.
- 18. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, et al. Oncology safety of prophylactic nipple-sparing mastectomy in a population with BRCA mutations: a multi-national study. JAMA Surg. 2018;153:123-129.
- 19. Khansa I, Wang D, Coriddi M, et al. Timing of prophylactic hysterectomy-oophorectomy, mastectomy, and microsurgical breast reconstruction in BRCA1 and BRCA2 carriers. Microsurgery. 2014;34(4):271-6
- 20. Boughey JC, Khakpour N, Meric-Bernstam F, et al. Selective use of sentinel lymph node surgery during prophylactic mastectomy. Cancer 2006; 107:1440-1447.
- 21. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL,et al. Prophylactis oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002;346:1616-1622.
- 22. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation, NEJM 2002, 346:1609-1615
- 23. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutations carriers. J Natl Cancer Inst 2009;101:80-87.
- 24. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. JAMA 2006;296:185-192.
- 25. Finch AP, Lubinski J, Møller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol. 2014;32(15):1547-53
- 26. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of the BRCA1 and BRCA2 associated breast and gynecolgic cancer: a multicenter, prospective study. J Clin Oncol 2008; 26:1331-1337.
- 27. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutations carriers. J Natl Cancer Inst 1999;91:1475-1479.
- 28. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutations carriers: an international case-control study. J Clin Oncol 2005;23:7491-7496.
- 29. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. Lancet Oncol 2006;7:223-229
- 30. Nelson HD, Pappas M, Zakher B, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Ann Intern Med. 2014 Feb 18;160(4):255-66
- 31. Rabban JT, Krasik E, Chen LM, et al..Multistep level sections to detect occult fallopian tube carcinoma in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations: implications for defining an optimal specimen dissection protocol. Am J Surg Pathol.2009;33:1878-5.
- 32. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. JAMA Oncol. 2016;2(11):1434-1440
- 33. Havrilesky LJ, Moss HA, Chino J, et al.. Mortality reduction and cost-effectiveness of performing hysterectomy at the time of risk-reducing salpingo-oophorectomy for prophylaxis against serous/serous-like uterine cancers in BRCA1 mutation carriers Gynecol Oncol. 2017; 3:549-554.
- 34. Harmsen MG, Arts-de Jong M, Hoogerbrugge N, et al. Early salpingectomy (TUbectomy) with delayed oophorectomy to improve quality of life as alternative for risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers (TUBA study): a prospective non-randomised multicentre study. BMC Cancer. 2015;15:593
- 35. Kwon JS, Tinker A, Pansegrau G, et al. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers. Obstet Gynecol. 2013;121(1):14-24
- Nebgen DR, Hurteau J, Holman LL et. al.. Bilateral salpingectomy with delayed oophorectomy for ovarian cancer risk reduction: A pilot study in women with BRCA1/2 mutations. Gynecol Oncol. 2018 May 4. pii: S0090-8258(18)30842
- 37. Cortesi L, Turchetti D, Marchi I, et al.Breast cancer screening in women at increased risk according to different family histories: an update of the Modena Study Group experienceBMC Cancer. 2006; 6: 210.
- 38. Sim LS, Hendriks JH, Fook-Chong SM. Breast ultrasound in women with familial risk of breast cancer. Ann Acad Med Singapore. 2004 Sep;33(5):600-6.
- 39. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med 2004;351: 427-437.
- 40. Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. Cancer 2005; 103: 1898-1905.
- 41. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA 2004; 292: 1317-1325.
- 42. Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, et al. Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. Radiology 2007;244:381-388.



- 43. Weinstein SP, Localio AR, Conant EF, et al. Multimodality screening of high-risk women: a prospective cohort study. J Clin Oncol 2009: 27: 6124-6128.
- 44. Sardanelli F, Podo F, Santoro F, et al. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. Invest Radiol 2011;46:94-105.
- 45. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK,MARIBS study group. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). Lancet. 2005 May 21-27;365(9473):1769-1778.
- 46. Le Petross HT, Whitman GJ, Atchley DP, et al. Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer, Cancer 2011, 117(17), 3900-7
- 47. Rijnsburger AJ, Obdeijn IM, Kaas R, et al. BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. J Clin Oncol. 2010 Dec 20;28(36):5265-73
- 48. Cho N, Han W, Han B-K, et al. Breast Cancer Screening With Mammography Plus Ultrasonography or Magnetic Resonance Imaging in Women 50 Years or Younger at Diagnosis and Treated With Breast Conservation Therapy. JAMA Oncol. 2017; 3(11):1495-1502
- 49. W. A. Berg, Z. Zhang, D. Lehrer et al. Detection of Breast Cancer with Addition of Annual Screening Ultrasound or a Single Screening MRI to Mammography in Women with Elevated Breast Cancer Risk, JAMA. 2012; 307(13): 1394–1404.
- 50. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin 2007; 57:75-89.
- 51. Berg WA, Blume JD, et al; ACRIN 6666 Investigators. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA. 2008;299(18):2151-63
- 52. Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, et al. American Society of Clinical. Oncology J Clin Oncol 2009;27: 3235-3258.
- 53. King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA 2001;286:2251-2256.
- 54. Kote-Jarai Z, Powles TJ, Mitchell G, et al. BRCA1/BRCA2 mutation status and analysis of cancer family history in participants of the RoyalMarsden Hospital tamoxifen chemoprevention trial. Cancer Lett 2007;247:259-265.
- 55. Xu L, Zhao Y, Chen Z, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: a meta-analysis. Breast Cancer. 2015 Jul;22(4):327-34
- 56. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol. 2013;31:3091–9..
- 57. Gronwald J, Robidoux A, Kim-Sing C, et al. Duration of tamoxifen use and the risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat. 2014;146:421–7
- 58. Reding KW, Bernstein JL, Langholz BM,et al. Adjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers in a population-based study of risk of contralateral breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010;123:491–8.
- 59. Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y, Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. Breast Cancer Res Treat. 2006 Aug;98(3):285-294.
- 60. Manders P, Pijpe A, Hooning MJ, et al. Body weight and risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. Breast Cancer Res Treat; 2011: 126:193–202
- 61. King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science. 2003 24;302:643-646.
- 62. Pasanisi P, Bruno E, Venturelli E, e al. Serum levels of IGF-I and BRCA penetrance: a case control study in breast cancer families. Fam Cancer; 2011: 10:521–528
- 63. Pasanisi P, Bruno E, Manoukian S, et a. A randomized controlled trial of diet and physical activity in BRCA mutation carriers. Fam Cancer. 2014 Jun;13(2):181-187
- 64. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. Eur J Cancer. 2010 Aug;46(12):2275-2284
- 65. Grandi G, Toss A, Cagnacci A.Combined Hormonal Contraceptive Use and Risk of Breast Cancer in a Population of Women With a Family History. Clin Breast Cancer. 2018 Feb;18(1):e15-e24
- 66. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). J Natl Cancer Inst. 2006 Apr 19;98(8):535-544.
- 67. Toss A, Grandi G, Cagnacci A, et al.. The impact of reproductive life on breast cancer risk in women with family history or BRCA mutation. Oncotarget. 2017;8(6):9144-9154.
- 68. Kotsopoulos J, Librach CL, Lubinski J, et al. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. Cancer Causes Control. 2008 Dec;19(10):1111-1119



- 69. A Valachis, AD Nearchou, P Lind. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat (2014) 144:443–455
- 70. Drooger JC, Hooning MJ, Seynaeve CM, et al. Diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk of a first and second primary breast cancer, with special attention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a critical review of the literature. Cancer treatment review 2015; 2:187-96
- 71. MP Nilsson, L Hartman, U Kristoffersson, OT Johannsson et al. High risk of in-breast tumor recurrence after BRCA1/2-associated breast cancer. Breast Cancer Res Treat (2014) 147:571–578
- 72. Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, et al. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. J Clin Oncol. 2006 Jul 20;24(21):3361-3366
- 73. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, et al. GENEPSO; EMBRACE; HEBON. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). BMJ. 2012 Sep 6;345:e5660
- 74. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol 2009;27:5887-5892.
- 75. Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. Breast Cancer Res Treat 2010; 121:389-398.
- 76. 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.
- 77. Cortesi L, Razzaboni E, Toss A, et al. A rapid genetic counselling and testing in newly diagnosed breast cancer is associated with high rate of risk-reducing mastectomy in BRCA1/2-positive Italian women. Ann Oncol. 2014 Jan;25(1):57-63.
- 78. 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.
- 79. 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.
- 80. 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.
- 81. Boughey JC, Hoskin TL, Degnim AC, et al. Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer. Ann Surg Oncol 2010;17:2702-2709.
- 82. Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 2010;102:401-409.
- 83. Metcalfe K1, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, Olopade OI, Eisen A, Weber B, McLennan J, Sun P, Foulkes WD, Narod SA. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol. 2004 Jun 15;22(12):2328-35
- 84. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. BMJ. 2014 Feb 11;348:g226.
- 85. Turchetti D, Cortesi L, Federico M, et al. BRCA1 mutations and clinicopathological features in a sample of Italian women with early-onset breast cancer. Eur J Cancer. 2000 Oct;36(16):2083-9
- 86. 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.
- 87. Cortesi L, Turchetti D, Bertoni C, Bellei R, Mangone L, Vinceti M, Federico M, Silingardi V, Ferrari S. Comparison between genotype and phenotype identifies a high-risk population carrying BRCA1 mutations. Genes Chromosomes Cancer. 2000 Feb;27(2):130-5
- 88. Turner NC, Reis-Filho JS. Basal-like breast cancer and the BRCA1 phenotype. Oncogene 2006;25:5846.
- 89. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. J Clin Oncol 2002;20:2310-2318.
- 90. Lehmann BD, Pietenpol JA, Tan AR. Triple-negative breast cancer: molecular subtypes and new targets for therapy. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015;35:e31-9
- 91. Rennert G, Bisland-Naggan S, Barnett-Griness O, et al. Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. N Engl J Med 2007;357:115-123.
- 92. El-Tamer M, Russo D, Troxel A, et al. Survival and recurrence after breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. Ann Surg Oncol 2004;11:157-164.
- 93. Møller P, Borg A, Evans DG, et al. Survival in prospectively ascertained familial breast cancer: analysis of a series stratified by tumour characteristics, BRCA mutations and oophorectomy. Int J Cancer 2002;101:555-559.
- 94. Brekelmans CT, Seynaeve C, Menke-Pluymers M, et al. Survival and prognostic factors in BRCA1-associated breast cancer. Ann Oncol 2006; 17:391-400.



- 95. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, et al. A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. Breast Cancer Res 2004;6:R8-R17.
- 96. Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. Breast Cancer Res Treat 2010;119:13-24.
- 97. van den Broek AJ, Schmidt MK, van 't Veer LJ, Tollenaar RA, van Leeuwen FE Worse breast cancer prognosis of BRCA1/BRCA2 mutation carriers: what's the evidence? A systematic review with meta-analysis. PLoS One. 2015 Mar 27;10(3):e0120189
- 98. Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95:e4975.
- 99. Cortesi L, Masini C, Cirilli C, Medici V, Marchi I, Cavazzini G, Pasini G, Turchetti D, Federico M. Favourable ten-year overall survival in a Caucasian population with high probability of hereditary breast cancer. BMC Cancer. 2010 Mar 10;10:90.
- 100.Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ et al., Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2018;19:169-180.
- 101.Kriege M, Seynaeve C, Meijers-Heijboer H. Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol 2009;27:3764–3771.
- 102.Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2010;28:375–379.
- 103.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
- 104.Isakoff SJ, Mayer EL, He L et al. TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. J Clin Oncol. 2015;33(17):1902-9
- 105. Sharma P, López-Tarruella S, García-Saenz JA. Efficacy of Neoadjuvant Carboplatin plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer: Combined Analysis of Two Cohorts. Clin Cancer Res. 2017;23:649-657
- 106.Robson M, Im SA, Senkus E et al.,. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation.N Engl J Med. 2017;377:523-533
- 107.Rugo HS, Ettl J, Woodward NE et al. EMBRACA: Efficacy outcomes in clinically relevant subgroups comparing talazoparib (TALA), an oral poly ADP ribose polymerase (PARP) inhibitor, to physician's choice of therapy (PCT) in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 1069).



Allegato 1: Tabelle GRADE evidence profile e EtD





QUESITO GRADE N.1

Author(s): MC IC GLP Date:

Question: Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen compared to tamoxifen in pre-menopausal hormone-receptor-positive low risk breast cancer patients Setting:
Bibliography: Francis PA, NEJM 2015; 372:436-46 Francis PA, NEJM 2018; 379:122-137 Tevaarwerk AJ, J Clin Oncol 2014; 32:3948-3958 Ribi K, J Clin Oncol. 2016 May 10;34(14):1601-10

			Certainty as	sessment			N₂ of pa	atients	Eff	fect		
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	tamoxifen	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	Certainty	Importance
OS - Fra	ncis 2018 (foll	ow up: me	edian 7.4 years)									
1	randomised trials	not serious a	not serious	not serious	serious ^{b,c}	none	10/473 (2.1%)	5/476 (1.1%)	HR 1.96 (0.67 to 5.73)	1 more per 100 (from 0 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
OS - Tev	aarwerk 2014	(follow up	: median 9.9 yea	ars)								
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^d	none	11/170 (6.5%)	13/167 (7.8%)	HR 1.19 (0.52 to 2.70)	1 more per 100 (from 4 fewer to 12 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL
	ancis 2018 (fo cancer, or de		nedian 7.4 years	; assessed with	n: recurrence	of invasive breas	cancer, invas	sive controla	teral breas	t cancer, se	cond (nonbre	ast)
1	randomised trials	not serious a	not serious	not serious	serious ^d	none	47/473 (9.9%)	60/476 (12.6%)	HR 0.76 (0.52 to 1.12)	3 fewer per 100 (from 1 more to 6 fewer)	⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
DFS - Te	vaarwerk 2014	(follow u	p: median 9.9 ye	ears; assessed	with: recurrer	ce of breast can	cer, new prima	ry breast ca	ncer or dea	ath)		
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^d	none	21/170 (12.4%)	24/167 (14.4%)	HR 1.16 (0.64 to 2.08)	2 more per 100 (from 5 fewer to 13 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	CRITICAL

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

Explanations

a. random-stratified subgroup
b. We decided to not downgrade quality of evidence for imprecision due to the low event rate in both arms.
c. Clinical data still immature (see Discussion, p 135)
d. 95% confidence interval includes no effect and the lower and upper confidence limit crosses the minimal important difference (MID)



Author(s): MC IC GLP Date:
Question: Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen compared to tamoxifen in pre-menopausal hormone-receptor-positive low risk breast cancer patients Setting:
Bibliography: Francis PA, NEJM 2015; 372:436-46 Francis PA, NEJM 2018; 379:122-137 Tevaarwerk AJ, J Clin Oncol 2014; 32:3948-3958 Ribi K, J Clin Oncol. 2016 May 10;34(14):1601-10

ı		•	
4		 	
ı			l .
ı			
ı	 		l .

	Certainty asses						N₂ of pa	atients	Eff	ect		
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	tamoxifen	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	Certainty	Importance
Flushing from: 0 t	(pts self repo o 100)	rted) - Rib	oi 2016 (follow u	p: median 67 r	months; assess	sed with: IBCSG (oL core Form	at 60 months	s (higher va	alue indicat	es better stat	us); Scale
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^c	none	861	861	-	MD 4 lower (9 lower to 0)	ФФОО Low	IMPORTANT
Flushing	(grade 3/4) -	Francis 20	015 (follow up: r	nedian 67 mon	ths)							
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	133/1005 (13.2%)	76/1006 (7.6%)	RR 1.75 (1.34 to 2.29)	6 more per 100 (from 3 more to 10 more)	⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Flushing	(grade 3/4) -	Tevaarwe	rk 2014 (follow u	ip: median 9.9	years)							
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	28/174 (16.1%)	8/171 (4.7%)	RR 3.43 (1.60 to 7.29)	11 more per 100 (from 3 more to 29 more)	О НІБН	IMPORTANT
	orders (pts se om: 0 to 100)	elf reporte	d) - Ribi 2016 (f	ollow up: medi	an 67 months;	assessed with: A	IBCS G QoL co	re Form at 60) months (i	nigher value	indicates be	tter status);
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious	none	861	861	-	MD 2 higher (1 lower to 5 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Mood dis	orders (grade	3/4) - Fra	ancis 2015 (follo	w up: median (67 months; as	sessed with: Depr	ession)					
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	44/1005 (4.4%)	38/1006 (3.8%)	RR 1.16 (0.76 to 1.77)	1 more per 100 (from 1 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Mood dis	orders (grade	3/4) - Tev	vaarwerk 2014 (follow up: medi	an 9.9 years;	assessed with: inc	ludes anxiety	and depress	ion)			
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious a	none	4/174 (2.3%)	4/171 (2.3%)	RR 0.98 (0.25 to 3.87)	0 fewer per 100 (from 2 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Osteopo	rosis (any grad	de) - Fran	cis 2015 (follow	up: median 67	months)	•				•		
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	201/1005 (20.0%)	124/1006 (12.3%)	RR 1.63 (1.33 to 2.00)	8 more per 100 (from 4 more to 12 more)	Ш	IMPORTANT
Osteopo	rosis (any grad	de) - Teva	arwerk 2014 - no	ot reported								
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

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

Explanations

a. We decided to not downgrade quality of evidence for imprecision due to the low event rate in both arms. b. data provided for the whole population (low and high risk) c. 95% CI crosses the MID $(4-8\ points)$



Author(s): MC IC GLP Date:
Question: Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen compared to tamoxifen in pre-menopausal hormone-receptor-positive low risk breast cancer patients Setting:
Bibliography: Francis PA, NEJM 2015; 372:436-46 Francis PA, NEJM 2018; 379:122-137 Tevaarwerk AJ, J Clin Oncol 2014; 32:3948-3958 Ribi K, J Clin Oncol. 2016 May

			Certainty as	sessment			N₂ of pa	atients	Effe	ect		
N ₂ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	tamoxifen	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	Certainty	Importance
Fracture	es (any grade)	- Francis	2015 (follow up:	median 67 mo	nths)							
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	54/1005 (5.4%)	49/1006 (4.9%)	RR 1.10 (1.74 to 2.11)	0 fewer per 100 (from 4 more to 5 more)	⊕⊕⊕ ніGH	CRITICAL
Fracture	es (any grade)	- Tevaarw	erk 2014 - not re	eported								
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
	dryness (pts so om: 0 to 100)	elf report	ed) - Ribi 2016 (f	follow up: medi	an 67 months	; assessed with: I	BCSG QoL core	e Form at 60	months (hig	her value i	ndicates bette	er status);
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	serious ^c	none	861	861	-	MD 6 lower (10 lower to 2 lower)	⊕ ⊕○О	IMPORTANT
Vaginal	dryness (grade	e 3/4) - Fra	ancis 2015 (folio	w up: median	67 months)							
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	0/1005 (0.0%)	0/1006 (0.0%)	not estimable		О	IMPORTANT
Vaginal	dryness (grade	e 3/4) - Te	vaarwerk 2014 (follow up: med	an 9.9 years)							
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1/174 (0.6%)	0/171 (0.0%)	RR 1.97 (0.07 to 58.26)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	О	IMPORTANT
	s in libido (pts om: 0 to 100)	sel report	ted) - Ribi 2016	(follow up: med	lian 67 month	s; assessed with:	IBCSG QoL co	re Form at 60	0 months (hi	gher value	indicates bett	er status);
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious	none	861	861	-	MD 3 lower (7 lower to 1 higher)	⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
Changes	s in libido (gra	de 3/4) - F	rancis 2015 (fo	llow up: mediar	67 months)			•	•			
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	0/1005 (0.0%)	0/1006 (0.0%)	not estimable		О	IMPORTANT
Changes	s in libido (gra	de 3/4) - 1	Tevaarwerk 2014	(follow up: me	dian 9.9 years	5)		•			•	
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious a	none	1/174 (0.6%)	0/171 (0.0%)	RR 1.97 (0.07 to 58.21)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕ ніGH	IMPORTANT

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

Explanations

a. We decided to not downgrade quality of evidence for imprecision due to the low event rate in both arms. b. data provided for the whole population (low and high risk) c. 95% CI crosses the MID $(4-8\ points)$

LINEE GUIDA 2018



QUESITO GRADE N.2

Author(s): MC IM

Question: Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen compared to tamoxifen in pre-menopausal hormone-receptor-positive high risk breast cancer patients Setting:
Bibliography: Francis PA, NEJM 2015; 372:436-46

			Quality as	ssessment			Nº of p	atients	Eff	ect		
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	tamoxifen	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	Quality	Importance
OS - Franc	is 2015 (follow u	up: median 67 mo	onths)									
1	randomised trials	not serious ¹	not serious	not serious	not serious	none	39/542 (7.2%)	57/542 (10.5%)	HR 0.64 (0.42 to 0.96)	4 fewer per 100 (from 0 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
DFS - Fran	cis 2015 (follow	up: median 67 m	nonths; assessed v	with: recurrence o	f invasive breast o	ancer, invasive controlatera	l breast cancer, seco	ond (nonbreast) invas	sive cancer, or death)			
1	randomised trials	not serious 1	not serious	not serious	serious ²	none	107/542 (19.7%)	122/542 (22.5%)	HR 0.82 (0.64 to 1.07)	4 fewer per 100 (from 1 more to 7 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Flushes - R	ribi 2016 (follow	up: median 67 m	onths; assessed v	with: IBCSG QoL	core Form at 60 m	onths (higher value indicate	s better status); Sca	le from: 0 to 100)				
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ³	serious ⁴	none	861	861	-	MD 4 lower (9 lower to 0)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Flushing (g	rade 3/4) - Fran	ncis 2015 (follow u	ıp: median 67 moı	nths)	1							
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	113/1005 (11.2%)	76/1006 (7.6%)	RR 1.75 (1.34 to 2.29)	6 more per 100 (from 3 more to 10 more)	ФФФФ HIGH	IMPORTANT
Mood (pts s	self reported) - I	Ribi 2016 (follow I	up: median 67 mo	nths; assessed wi	th: IBCSG QoL co	ore Form at 60 months (high	er value indicates be	tter status); Scale fro	om: 0 to 100)			
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ³	not serious	none	861	861	-	MD 2 higher (1 lower to 5 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Mood disor	ders (grade 3/4) - Francis 2015 (follow up: median	67 months)	1					1		ı
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	44/1005 (4.4%)	38/1006 (3.8%)	RR 1.16 (0.76 to 1.77)	1 more per 100 (from 1 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL





			Quality as	ssessment			Nº of p	atients	Eff	fect		
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ovarian function suppression (OFS) + tamoxifen	tamoxifen	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	Quality	Importance
Osteoporos	sis (any grade)	- Francis 2015 (fo	llow up: median 6	7 months)								,
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	201/1005 (20.0%)	124/1006 (12.3%)	RR 1.63 (1.33 to 2.00)	8 more per 100 (from 4 more to 12 more)	ФФФ HIGH	IMPORTANT
Fractures (any grade) - Fra	ancis 2015 (follow	up: median 67 m	onths)								
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁵	none	54/1005 (5.4%)	49/1006 (4.9%)	RR 1.10 (0.76 to 1.61)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Vaginal dry	ness (pts self re	eported) - Ribi 20	16 (follow up: med	lian 67 months; as	ssessed with: IBC	SG QoL core Form at 60 mo	nths (higher value in	dicates better status); Scale from: 0 to 100)		l	
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ³	serious ⁴	none	861	861	-	MD 6 lower (10 lower to 2 lower)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Vaginal dry	ness (grade 3/4	4) - Francis 2015	(follow up: mediar	67 months)								
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	0/1005 (0.0%)	0/1006 (0.0%)	not estimable		ФФФФ HIGH	IMPORTANT
Changes in	ı libido - Francis	s 2015 (follow up:	median 67 month	s)								
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	0/1005 (0.0%)	0/1006 (0.0%)	not estimable		⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Changes in	libido (pts self	reported) - Ribi 2	016 (follow up: me	edian 67 months; a	assessed with: IBO	CSG QoL core Form at 60 m	onths (higher value i	ndicates better statu	s); Scale from: 0 to 100)			
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ³	not serious	none	861	861	-	MD 3 lower (7 lower to 1 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	

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

- 1. random-stratified subgroup
 2. 95% confidence interval includes no effect and the lower confidence limit crosses the minimal important difference (MID)
 3. Data rpovided fo the whole population (high and low risk)
 4. 95% CI crosses the MID (+- 8 points)
 5. 95% confidence interval includes no effect and the upper confidence limit crosses the minimal important difference (MID)

LINEE GUIDA 2018



QUESITO GRADE N.3

Author(s): MC IM

Question: Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors compared to OFS + tamoxifen administered for 5 years in pre-menopausal hormone-receptor-positive breast cancer patients
Setting: inpatient
Bibliography: Bernhard J. Lancet oncol 2015;16:848-58 Pagani O, NEJM 2014; 371:107-18 Regan MM, The Breast 2013, 22:1094-1100

סווטוים	ny. Deninara J	. Lancet Unicui 20			r, 37 1.107-10 Reg	gan MM, The Breast 2013, 2						
			Quality as	ssessment			Nº of p	atients	Ef	fect		
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors	OFS + tamoxifen administered for 5 years	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	Quality	Importance
OS - Pagar	าi 2014 (follow เ	up: median 68 mo	onths)									
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious 1,2	serious ³	none	102/2346 (4.3%)	92/2344 (3.9%)	HR 1.14 (0.86 to 1.51)	1 more per 100 (from 1 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
DFS - Paga	ani 2014 (follow	up: median 68 m	onths; assessed v	vith: recurrence of	invasive breast c	ancer, second invasive (non	-breast) cancer or de	eath)				
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious 1,2	not serious	none	216/2346 (9.2%)	298/2344 (12.7%)	HR 0.72 (0.60 to 0.85)	34 fewer per 1.000 (from 18 fewer to 49 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Distant reci	urrence - Pagar	ni 2014 (follow up	: median 68 month	ns; assessed with:	not reported)							
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious 1,2	not serious	none	142/2346 (6.1%)	183/2344 (7.8%)	HR 0.78 (0.62 to 0.97)	2 fewer per 100 (from 0 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Thromboer	mbolism (any gr	ade) - Pagani 201	14 (follow up: med	ian 68 months)								
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious 1,2	not serious	none	24/2318 (1.0%)	50/2325 (2.2%)	RR 0.48 (0.30 to 0.78)	1 fewer per 100 (from 0 fewer to 2 fewer)	ФФФ HIGH	CRITICAL
Osteoporos	sis (any grade)	- Pagani 2014 (fo	llow up: median 68	3 months)								
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious 1,2	not serious	none	894/2318 (38.6%)	586/2325 (25.2%)	RR 1.53 (1.40 to 1.67)	13 more per 100 (from 10 more to 17 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Fracture (a	ny grade) - Pag	jani 2014 (follow ι	up: median 68 mor	nths)								
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious 1,2	not serious	none	158/2318 (6.8%)	120/2325 (5.2%)	RR 1.32 (1.05 to 1.66)	2 more per 100 (from 0 fewer to 3 more)	ФФФ HIGH	CRITICAL



			Quality as	sessment			Nº of p	atients	Ef	fect		
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors	OFS + tamoxifen administered for 5 years	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	Quality	Importance
Vaginal dry	ness (any grad	e) - Pagani 2014	(follow up: median	68 months)								
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious 1,2	not serious	none	1214/2318 (52.4%)	1101/2325 (47.4%)	RR 1.11 (1.04 to 1.17)	5 more per 100 (from 2 more to 8 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Vaginal dry	ness (any grad	e) - Bernhard 201	5 - (follow up: med	dian 5.7 years; as:	sessed with: IBCS	G's QoL core form 60 mont	hs (Higher scores m	ean better status); So	cale from: 0 to 100)			
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious 1,2	not serious	none	2045	2051	-	MD 7 lower (10 lower to 5 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Musculoske	eletal symptoms	s (any grade) - Pa	ngani 2014 (follow	up: median 68 mc	onths)					•		
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious 1,2	not serious	none	2057/2318 (88.7%)	1766/2325 (76.0%)	RR 1.17 (1.14 to 1.20)	13 more per 100 (from 11 more to 15 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Musculoske	eletal (Bone or j	oint pain) - Bernh	ard 2015 (follow u	p: median 5.7 yea	ırs; assessed with	: IBCSG's QoL core form 60) months (Higher sco	res mean better stat	us); Scale from: 0 to 100)	<u>, </u>		
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious 1,2	not serious	none	2045	2051	-	MD 5 lower (7 lower to 3 lower)	ФФФ HIGH	IMPORTANT
Hypertension	on (any grade)	- Pagani 2014 (fo	llow up: median 68	3 months)			-					
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious 1,2	not serious	none	527/2318 (22.7%)	509/2325 (21.9%)	RR 1.04 (0.93 to 1.16)	9 more per 1.000 (from 15 fewer to 35 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Myocardial	ischemia (any	grade) - Pagani 2	014 (follow up: me	dian 68 months)		1						
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious 1,2	not serious ⁴	none	16/2318 (0.7%)	7/2325 (0.3%)	RR 2.29 (0.94 to 5.56)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 1 more)	ФФФ HIGH	CRITICAL
Stroke (hen	norrhage) (any	grade) - Pagani 2	2014 (follow up: me	edian 68 months)								
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious 1,2	not serious ⁴	none	15/2318 (0.6%)	21/2325 (0.9%)	RR 0.72 (0.37 to 1.36)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL





			Quality as	sessment			Nº of p	patients	Eff	ect		
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ovarian function suppression (OFS) + aromatase inhibitors	OFS + tamoxifen administered for 5 years	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	Quality	Importance
Stroke (iscl	hemia) (any gra	de) - Pagani 2014	follow up: media	n 68 months)				<u>'</u>				
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious 1,2	not serious ⁴	none	5/2318 (0.2%)	11/2325 (0.5%)	RR 0.45 (0.16 to 1.31)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	ФФФ HIGH	CRITICAL
Hot flushes	(grade 3-4) Pa	gani 2014 (follow	up: median 68 mo	onths)				•				
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious 1,2	not serious	none	232/2318 (10.0%)	279/2325 (12.0%)	RR 0.83 (0.71 to 0.98)	20 fewer per 1.000 (from 2 fewer to 35 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Hot flushes	pts self reporte	ed -Bernhard 201	(follow up: media	n 5.7 years; asse	ssed with: IBCSG	's QoL core form 6 months (Higher scores mear	better status) ; Scale	e from: 0 to 100)			
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious 1,2	not serious	none	2045	2051	-	MD 8 higher (6 higher to 10 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Mood - Ber	nhard 2015 - no	ot reported	'		'							•
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Libido (any	grade) - Pagar	ni 2014 (follow up:	median 68 month	s)								•
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious 1,2	not serious	none	1042/2318 (45.0%)	950/2325 (40.9%)	RR 1.10 (1.03 to 1.18)	41 more per 1.000 (from 12 more to 74 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

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

We decid

In the SOFT trial the ovarian function suppression via LHRH chosen in 91% patients
 Tha majority of patients received chemotherapy before randomization
 95% confidence interval includes no effect and the upper confidence limit crosses the minimal important difference (MID)

LINEE GUIDA 2018



QUESITO GRADE N.4

Author(s): MC IC Date: 2015-03-25

Question: Should dose-dense antraciclines/taxanes based chemotherapy vs conventional chemotherapy be used in N-positive breast cancer patients?

Settings

Bibliography: Citron M, JCO 2003; 21:1431-1439 Burnell M, JCO 2010; 28:77-82 Moebus V, JCO 2010; 28:2874-2880 Swain SM, JCO 2013; 31:3197-3204 Del Mastro L, TheLancet 2015; published online

2nd march

Quality	assessment						No of patients		Effect			
No of studie s	Design	Risk of bias	Inconsistenc y	Indirectnes s	Imprecision	Other consideration s	Dose-dense antraciclines/taxanes based chemotherapy	Conventional chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute	Quality	Importance
OS - Cit	ron 2003 (fol	llow-up m	edian 36 months	s)	L					L	L	l
1	randomise d trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	75/988 (7.6%)	107/985 (10.9%)	HR 0.81 (0.66 to 1)	2 fewer per 100 (from 4 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
OS - Bu	rnell 2010 - r	not reporte	ed									
												CRITICAL
OS - Mo	l ebus 2010 (f	ollow-up	nedian 62 mont	hs)			L					
1	randomise d trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	114/641 (17.8%)	139/611 (22.7%)	HR 0.76 (0.59 to 0.97)	5 fewer per 100 (from 1 fewer to 9 fewer)	ФФФФ HIGH	CRITICAL
OS - Sw	ain 2013 (fol	low-up m	edian 64 months	s)						•		•
1	randomise d trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	167/1618 (10.3%)	185/1617 (11.4%)	HR 0.86 (0.7 to 1.07)	2 fewer per 100 (from 3 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL



OS - De	el Mastro 201	5 (follow-u	up median 7 yea	rs)								
1	randomise d trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	103/1002 (10.3%)	149/1001 (14.9%)	HR 0.65 (0.51 to 0.84)	5 fewer per 100 (from 2 fewer to 7 fewer)	ФФФФ HIGH	CRITICAL
DFS - C	 itron 2003 (fe	l ollow-up r	 nedian 36 montl	 ns)								
1	randomise d trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	136/988 (13.8%)	179/985 (18.2%)	HR 0.50 (0.3 to 0.83)	9 fewer per 100 (from 3 fewer to 12 fewer)	ФФФФ HIGH	CRITICAL
DFS - B	 Burnell 2010 (follow-up	median 30.4 mc	nths)								
1	randomise d trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ³	no serious imprecision	none	74/701 (10.6%)	105/702 (15%)	HR 0.59 (0.44 to 0.8)	6 fewer per 100 (from 3 fewer to 8 fewer)	ФФФ MODERATE	CRITICAL
DFS - N	loebus 2010	(follow-up	median 62 mor	nths)		<u>I</u>				<u>I</u>	<u> </u>	
1	randomise d trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	182/641 (28.4%)	226/611 (37%)	HR 0.72 (0.59 to 0.87)	9 fewer per 100 (from 4 fewer to 13 fewer)	ФФФФ HIGH	CRITICAL
DFS - S	wain 2013 (fo	ollow-up n	nedian 62 month	ns)		1		-1	1	1	1	
1	randomise d trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	320/1613 (19.8%)	327/1610 (20.3%)	HR 0.93 (0.8 to 1.09)	1 fewer per 100 (from 4 fewer to 2 more)	ФФФФ HIGH	CRITICAL
DFS - D	el Matro 201	5 (follow-u	up median 7 yea	rs)			·					
1	randomise d trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	224/1002 (22.4%)	270/1001 (27%)	HR 0.77 (0.65 to 0.92)	5 fewer per 100 (from 2 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL



Anemia	(grade 3/4)	· Citron 20	003 (follow-up m	edian 36 mont	hs; assessed v	with: Hemoglobi	n)					
1	randomise d trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	2/983 (0.2%)	1/979 (0.1%)	RR 0.99 (0.14 to 7.06)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Anemia	(grade 3/4)	· Burnell 2	2010 (follow-up r	median 30.4 mc	onths; assesse	ed with: Hemoglo	obin)				1	
1	randomise d trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ³	no serious imprecision	none	199/687 (29%)	7/674 (1%)	RR 27.89 (58.82 to 13.22)	28 more per 100 (from 13 more to 60 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Anemia	(grade 3/4)	Moebus	2010 (follow-up	median 62 mor	nths)	1	-	-1	•	1	•	•
1	randomise d trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	53/623 (8.5%)	6/587 (1%)	RR 8.32 (3.61 to 19.22)	7 more per 100 (from 3 more to 19 more)	ФФФФ HIGH	IMPORTANT
Anemia	(grade 3/4)	Swain 20	13 (follow-up m	edian 64 montl	ns; assessed v	vith: not reporte	d)	-1	•	1	•	•
1	randomise d trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	25/1612 (1.6%)	3/1607 (0.19%)	RR 2.31 (2.51 to 27.46)	0 more per 100 (from 0 more to 5 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Anemia	(grade 3/4)	Del Mast	ro 2015 (follow-	up median 7 ye	ars; assessed	with: not report	ted)		<u> </u>	<u>I</u>	1	<u> </u>
1	randomise d trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	14/988 (1.4%)	2/984 (0.2%)	RR 6.97 (1.59 to 30.6)	1 more per 100 (from 0 more to 6 more)	ФФФ HIGH	IMPORTANT
Neutro	penia (grade	3/4) - Citro	⊔ on 2003 - not rep	oorted		l					1	
												IMPORTANT
Neutro	penia (grade	3/4) - Burı	nell 2010 - not re	eported	1	1			1	1	1	<u> </u>
												IMPORTANT



Neutro	penia (grade	3/4) - Moe	bus 2010 (follow	v-up median 62	! months)							
1	randomise d trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	288/580 (49.7%)	309/541 (57.1%)	RR 0.87 (0.78 to 0.97)	7 fewer per 100 (from 2 fewer to 13 fewer)	ФФФФ HIGH	IMPORTANT
Neutro	penia (grade	3/4) - Swa	in 2013 - not rep	oorted								
												IMPORTANT
Neutro	penia (grade	3/4) - Del	l Mastro 2015 (fol	low-up median	7 years)		.1					
1	randomise d trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	147/988 (14.9%)	433/984 (44%)	RR 0.34 (0.29 to 0.4)	29 fewer per 100 (from 26 fewer to 31 fewer)	ФФФ HIGH	IMPORTANT
Febrile	neutropenia	(grade 3/4	1) - Citron 2003 -	not reported				<u>.</u>				
												IMPORTANT
Febrile	neutropenia	(grade 3/4	 4) - Burnell 2010	(follow-up med	⊔ dian 30.4 mon	ths)	<u> </u>		1			
1	randomise d trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ³	no serious imprecision	none	111/701 (15.8%)	32/702 (4.6%)	RR 3.47 (2.37 to 5.07)	11 more per 100 (from 6 more to 19 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Febrile	neutropenia	(grade 3/4	1) - Moebus 2010	(follow-up me	dian 62 mont	hs)		1	•	1	1	1
1	randomise d trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	44/623 (7.1%)	12/587 (2%)	RR 3.45 (1.84 to 6.48)	5 more per 100 (from 2 more to 11 more)	ФФФ HIGH	IMPORTANT
Febrile	neutropenia	(grade 3/4	1) - Swain 2013 (follow-up medi	an 64 months	s)	•	•	•	•	•	•
1	randomise d trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	51/1612 (3.2%)	144/1607 (9%)	RR 0.35 (0.26 to 0.48)	6 fewer per 100 (from 5 fewer to 7 fewer)	ФФФФ HIGH	IMPORTANT



Febrile	neutropenia	(grade 3/4	1) - Del Mastro 2	015 - not repor	ted							
												IMPORTANT
hromb	l ocytopenia (grade 3/4) - Citron 2003 -	not reported			1					
												IMPORTANT
Thromb	ocytopenia (grade 3/4) - Burnell 2010 -	- not reported								
												IMPORTANT
Thromb	ocytopenia (grade 3/4) - Moebus 2010	(follow-up med	dian 62 month	s)						
1	randomise d trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	58/623 (9.3%)	6/587 (1%)	RR 9.11 (3.96 to 20.95)	8 more per 100 (from 3 more to 20 more)	ФФФФ HIGH	IMPORTANT
Thromb	ocytopenia (grade 3/4) - Swain 2013 -	not reported								
												IMPORTANT
 [hromb	ocytopenia (grade 3/4) - Del Mastro 20	15 (follow-up r	nedian 7 years	<u> </u> 						
	randomise d trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	6/988 (0.61%)	4/984 (0.41%)	RR 1.49 (0.42 to 5.28)	0 more per 100 (from 0 fewer to 2 more)	ФФФ HIGH	IMPORTANT
Mucosi	tis (grade 3/4) - Citron	2003 (follow-up	median 36 mo	nths; assessed	d with: Stomatiti	s)					
I	randomise d trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	13/983 (1.3%)	19/979 (1.9%)	RR 0.68 (0.34 to 1.37)	1 fewer per 100 (from 1 fewer to 1 more)	ФФФФ HIGH	IMPORTANT



Mucosit	is grade 3/4	- Burnell	2010 (follow-up	median 30.4 m	onths; assess	ed with: Stomat	itis)					
1	randomise d trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ³	no serious imprecision	none	68/701 (9.7%)	5/702 (0.71%)	RR 13.62 (5.52 to 33.57)	9 more per 100 (from 3 more to 23 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
/lucosit	is (grade 3/4	l) - Moebu	s 2010 - not repo	orted				l .				
												IMPORTANT
lucosit	is (grade 3/4	l) - Swain	2013 (follow-up	l median 64 moi	nths)							
1	randomise d trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	18/1612 (1.1%)	15/1607 (0.93%)	RR 1.20 (0.61 to 2.37)	0 more per 100 (from 0 fewer to 1 more)	ФФФФ HIGH	IMPORTANT
/lucosit	is (grade 3/4	l) - Del Ma	l stro 2015 (follov	l v-up median 7	l years; assess	l ed with: Stomat	itis)					
1	randomise d trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	9/988 (0.91%)	3/984 (0.3%)	RR 2.99 (0.81 to 11.00)	1 more per 100 (from 0 fewer to 3 more)	ФФФ HIGH	IMPORTANT
leurolo	gical toxicity	y (grade 3	/4) - Citron 2003	- not reported	l	l				1		l
												IMPORTANT
	gical toxicity	y (grade 3	 /4) - Burnell 2010	 0 (follow-up me	 edian 30.4 moi	ths; assessed	 with: sensory neuropathy)					
I	randomise d trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ³	serious ⁵	none	41/701 (5.8%)	37/702 (5.3%)	RR 1.11 (0.72 to 1.71)	1 more per 100 (from 1 fewer to 4 more)	⊕⊕⊖⊖ LOW	IMPORTANT
leurolo	gical toxicity	y (grade 3	/4) - Moebus 201	0 - not reporte	d	1	1	1	I	1		<u>I</u>
												IMPORTANT



Neurolo	gical toxicity	y (grade 3	/4) - Swain 2013	(follow-up med	dian 64 month	s; assessed with	: sensory neuropathy)					
1	randomise d trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	99/1612 (6.1%)	16/1607 (1%)	RR 6.17 (3.65 to 10.41)	5 more per 100 (from 3 more to 9 more)	ФФФФ HIGH	IMPORTANT
Neurolo	gical toxicity	y (grade 3	/4) - Del Mastro :	⊥ 2015 (follow-up	median 7 yea	ars)					1	
1	randomise d trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁶	none	35/988 (3.5%)	25/984 (2.5%)	RR 1.39 (0.84 to 2.31)	1 more per 100 (from 0 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Acute le	eucosis/myel	odysplasi	l ia (grade 3/4) - C	 	t reported							
1	-	-	-	-	-	none	527/2318 (22.7%)	509/2325 (21.9%)	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Acute le	eucosis/myel	odysplasi	l ia (grade 3/4) - B	l Surnell 2010 (fo	llow-up media	n 30.4 months)						
1	randomise d trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	serious ³	no serious imprecision ⁴	none	4/701 (0.57%)	0/702 (0%)	RR 8.01 (0.42 to 151.26)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Acute le	eucosis/myel	odysplasi	ia (grade 3/4) - N	loebus 2010 (fo	ollow-up medi	an 62 months)		•		•	1	l
1	randomise d trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	4/623 (0.64%)	0/587 (0%)	RR 7.54 (0.40 to 142.27)	-	ФФФФ HIGH	IMPORTANT
Acute le	eucosis/myel	odysplasi	ia (grade 3/4) - S	wain 2013 (foll	ow-up median	64 months)		•		•	•	
1	randomise d trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	11/1612 (0.68%)	5/1607 (0.31%)	RR 2.19 (0.76 to 6.30)	0 more per 100 (from 0 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT



Acute	Acute leucosis/myelodysplasia (grade 3/4) - Del Mastro 2015 (follow-up median 7 years)													
1	randomise d trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	2/988 (0.2%)	0/984 (0%)	RR 3.98 (0.18 to 88.24)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT		

¹ It was not possible to judge the the whole risk of bias of the study because of lack of information. We considered an UNCLEAR risk for all bias ² 95% confidence interval includes no effect and the lower confidence limit crosses the minimal important difference (MID)

 ^{3 28%} of patients in both arms were node negative
 4 We decided to not downgrade quality of evidence for imprecision due to the low number of events in both arms
 5 95% confidence interval includes no effect and the lower and upper confidence limit crosses the minimal important difference (MID)
 6 95% confidence interval includes no effect and the upper confidence limit crosses the minimal important difference (MID)

LINEE GUIDA 2018



QUESITO GRADE N.5

Author(s): MC

Question: A platinum-based regimen be add to a taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy compared to taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy only for triple-negative breast cancer patients

Setting: inpatients

Bibliography: Pogqio F. Annals of incology In press

			Certainty a	assessment			Nº of p	patients	Effec	t		
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	a platinum-based regimen be add to a taxane- and anthracycline- based neoadjuvant chemotherapy	taxane- and anthracycline- based neoadjuvant chemotherapy only	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	Certainty	Importance
Overall surviv	ral (follow up: range	39 months to 47.3 m	onths)	•			•					•
3 a	randomised trials	not serious	serious ^b	not serious	serious °	publication bias strongly suspected ^d	18/408 (4.4%)	20/401 (5.0%)	HR 0.86 (0.46 to 1.63)	1 fewer per 100 (from 3 fewer to 3 more)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
DFS/EFS												
3 е	randomised trials	serious ^f	serious ⁹	not serious	serious ^h	publication bias strongly suspected ¹	43/408 (10.5%)	60/401 (15.0%)	HR 0.72 (0.49 to 1.06)	4 fewer per 100 (from 1 more to 7 fewer)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW	CRITICAL
Invasive-free	survival - not repor	ted	•		<u> </u>							
												CRITICAL
Pathological (complete response	rate (studies with san	ne schedule in both ar	ms) (assessed with: no	o residual invasive tur	nour in both the breast and the axi	lla: i.e. ypT0/is pN0)					•
51	randomised trials	serious ^k	serious ¹	not serious	not serious	none	338/623 (54.3%)	227/611 (37.2%)	RR 1.48 (1.20 to 1.83)	178 more per 1.000 (from 74 more to 308 more)	ФФСС	CRITICAL
Febrile neutro	penia grade 3/4/5											
51	randomised trials	not serious	not serious	not serious m,n	serious ^h	none	63/699 (9.0%)	44/693 (6.3%)	RR 1.40 (0.97 to 2.01)	3 more per 100 (from 0 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Anemia	•		,	,		,	•			,		
4 º	randomised trials	not serious	not serious	not serious m,n	serious ^h	none	94/586 (16.0%)	2/585 (0.3%)	RR 27.05 (8.57 to 85.30)	9 more per 100 (from 3 more to 29 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT





			Certainty a	ssessment			Nº of p	patients	Effec	t		
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	a platinum-based regimen be add to a taxane- and anthracycline- based neoadjuvant chemotherapy	taxane- and anthracycline- based neoadjuvant chemotherapy only	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	Certainty	Importance
Seriuos adver	rse events							·				
2 p	randomised trials	serious ^q	not serious ^r	not serious ^m	serious ^h	none	44/271 (16.2%)	19/265 (7.2%)	RR 2.25 (1.21 to 4.19)	9 more per 100 (from 2 more to 23 more)	ФФСС	CRITICAL
Thrombocytop	penia							<u>'</u>		-		
51	randomised trials	not serious	not serious s	not serious ^{m,n}	serious ^h	none	102/854 (11.9%)	15/694 (2.2%)	RR 9.29 (3.49 to 24.71)	18 more per 100 (from 5 more to 51 more)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval: HR: Hazard Ratio: RR: Risk ratio

Explanations

- a. CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014 and BrighTness 2018
- b. I-squared=63.9%
- c. Downgraded for imprecision due to small number of events
- d. Only 2 reported survival analysis. Authors of BrighTness study stated they analysed OS but they did not report data
- e. CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014 and UMIN000003355 2017
- f. Possible detection bias due to lack of masking in GeparSixto
- g. I-squared=33%
- h. Downgraded for imprecision due to small number of events
- i. UMIN000003355 study stated as secondary outcome DFS but it did not report data
- j. CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014, BrighTness 2018, GEICAM/2006-03 2012 and UMIN000003355
- k. Possible detection bias due to lask of blinded outcome assessor
- I. I-squared=55%
- m. BrighTness study added veliparib to platinum treatment arm
- n. UMIN000003355 and GeparSixto studies reported data not only for TNBC
- o. GeparSixto GBG66 2014, BrighTness 2018, GEICAM/2006-03 2012 and UMIN000003355
- p. CALGB 40603 Alliance 2014 and BrighTness 2018
- g. Possible detection bias due to lack of masking in CALGB 40603 study
- r. I-squared=26%
- s.l-squared=16%





QUESITO GRADE N.6

QUESTION

· ·	ised regimen be add to a taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy vs. taxane- and anthracycline-based herapy only be used for triple-negative breast cancer patients?
POPULATION:	triple-negative breast cancer patients
INTERVENTION:	a platinum-based regimen be add to a taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy
COMPARISON:	taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy only
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; DFS/EFS; Invasive-free survival; Pathological complete response rate (studies with same chemotherapy schedule in both arms); Febrile neutropenia grade 3/4/5; Anemia grade 3/4; Serious adverse events; Thrombocytopenia grade 3/4;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
 No Probably no Probably yes Yes Varies Don't know 	Approximately 30%–40% of triple negative breast cancer (TNBC) patients achieve a pathological complete response (pCR) after standard anthracycline-taxane based neoadjuvant chemotherapy. The achievement of pCR in TNBC patients has a strong prognostic value, larger than in other breast cancer subtypes. Although studies have suggested a possible benefit for platinum-based neoadjuvant chemotherapy in TNBC patients, the current breast cancer guidelines do not include any specific recommendation about the addition of a platinum agent to standard neoadjuvant chemotherapy in unselected TNBC patients.	



Desirable Effects How substantial are the desirable	e anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENC	E						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
 Trivial Small Moderate Large Varies Don't know 	Four outcomes of benefit RCTs in which the same analysis. No study report pCR rates. No significant short follow-up and the le chemotherapy backbone pCR in every 1000 patier of evidence for the pCR (squared=55%). The pane observed in favor of the anticipated effects. The p	standard anthracycline ed the invasive free sur differences in DFS/EF ow number of events di with or without platinu ats in the platinum-base outcome was low due to I considered the absence addition of a platinum a	and taxane-based chevival outcome. Three GIV (HR 0.72, 95% CI CI do not allow highlighting agent (only BrighTree chemotherapy group o possible detection bies of evidence for a diffagent was considered s	motherapy bar RCTs reported 0.49–1.06) nor- ing differences less study add of and 372 in the as (lack of blin ference in the ufficient to jud	ckbone was used in I the other survival in OS (HR 0.86, 9: in OS. In the five ed veliparib to plati- te control group (RI aded outcome asses survival. However, dge as "moderate" t	both groups were con outcomes and five RC 5% CI 0.46–1.63) were RCTs reporting pCR v inum treatment arm), t R 1.48, 95% CI 1.20-1 sor) and heterogeneity the difference in the p he substantiality of the	sidered for Ts reported the e observed. The with the same he risk was 550 .83). The quality (I- oCR endpoint	
	Outcomes	Anticipated abs	solute effects*	Relative effect	participants	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	
		Risk with taxane- and anthracycline- based neoadjuvant chemotherapy only	Risk with a platinum-based regimen be add to a taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy	(95% CI)	(studies)	(GRADE)		
	Overall survival (OS)	Study population		HR 0.86 (0.46 to	809 (3 RCTs) ^a	ФООО		
	follow up: range 39 months to 47.3 months	5 per 100	4 per 100 (2 to 8)	1.63)	(e ners)	VERY LOW ^{b,c,d}		
	DFS/EFS	Study population	1	HR 0.72 (0.49 to	809 (3 RCTs) ^e	ФООО		
	15 per 100							
	Invasive-free survival - not reported	-	-	-	-	-		



Pathological	Study population	ı	RR 1.48	1234	$\Theta\Theta$
complete response rate (studies with same schedule in both arms) (pCR) assessed with: no residual invasive tumour in both the breast and the axilla: i.e. ypT0/is pN0	372 per 1.000	550 per 1.000 (446 to 680)	(1.20 to 1.83)	(5 RCTs) ^j	LOW ^{k,I}
Febrile	Study population	1	RR 1.40		⊕⊕⊕○
neutropenia grade 3/4/5	6 per 100 9 per 100 (6 to 13)		(0.97 to 2.01)	(5 RCTs) ^j	MODERATE ^{h,m,n}
Anemia	Study population	1	RR	1171	$\Theta\Theta\Theta$
	0 per 100	9 per 100 (3 to 29)	27.05 (8.57 to 85.30)	(4 RCTs)°	MODERATE ^{h,m,n}
Seriuos adverse	Study population	1	RR 2.25	536	0 00
events (SAE)	7 per 100	16 per 100 (9 to 30)	(1.21 to 4.19)	(2 RCTs) ^p	LOWh,m,q,r
	Study population	1	RR 9.29	1548	000
	2 per 100	20 per 100 (8 to 53)	(3.49 to 24.71)	(5 RCTs) ^j	MODERATE ^{h,m,n,s}

- a. CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014 and BrighTness 2018
- b. I-squared=63.9%
- c. Downgraded for imprecision due to small number of events
- d. Only 2 reported survival analysis. Authors of BrighTness study stated they analysed OS but they did not report data
- e. CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014 and UMIN000003355 2017
- f. I-squared=33%
- g. UMIN000003355 study stated as secondary outcome DFS but it did not report data
 h. Downgraded for imprecision due to small number of events

- i. Possible detection bias due to lack of masking in GeparSixto
 j. CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014, BrighTness 2018, GEICAM/2006-03 2012 and UMIN000003355



	I. I-squared= m. BrighTness n. UMIN0000 o. GeparSixto p. CALGB 406 q. I-squared= r. Possible de	 I. I-squared=55% m. BrighTness study added veliparib to platinum treatment arm n. UMIN000003355 and GeparSixto studies reported data not only for TNBC o. GeparSixto GBG66 2014, BrighTness 2018, GEICAM/2006-03 2012 and UMIN000003355 p. CALGB 40603 Alliance 2014 and BrighTness 2018 q. I-squared=26% r. Possible detection bias due to lack of masking in CALGB 40603 study 										
Undesirable Effect How substantial are the undes												
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENC	CE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS				
 ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	taxane-based chemothers 95% CI 1.21 to 4.19) and febrile neutropenia (RR	al outcomes". The addition of platinum to a standard anthracy rade 3-4 anemia (RR 27.05, 95% CI 8.57 to 85.30), of SAE (F & CI 3.49 to 24.71). No significant differences were found in the panel about the substantiality of the undesirable anticipate attment schedules applied in the different studies, that may have			anthracycline and SAE (RR 2.25, bund in the risk of atticipated effects is							
	(95% CI) Risk with taxane- and anthracycline based neoadjuvant chemotherag only		Risk with a platinum-based regimen be add to a taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy	(95% CI)	(studies)	(GRADE)						
	Overall survival	Study population	1	HR 0.86 (0.46 to	809	ФООО						
	(OS) follow up: range 39 months to 47.3 months	5 per 100			(3 RCTs) ^a	VERY LOW ^{b,c,d}						



DFS/EFS	Study population		HR 0.72	809	\oplus
	15 per 100	11 per 100 (8 to 16)	(0.49 to 1.06)	(3 RCTs) ^e	VERY LOW ^{f,g,h,i}
Invasive-free survival - not reported	-	-	-	-	-
Pathological	Study population		RR 1.48	1234	ФФОО
complete response rate (studies with same schedule in both arms) (pCR) assessed with: no residual invasive tumour in both the breast and the axilla: i.e. ypTO/is pNO	372 per 1.000	550 per 1.000 (446 to 680)	(1.20 to 1.83)	(5 RCTs) ^j	LOW ^{k,1}
Febrile neutropenia grade 3/4/5	Study population		RR 1.40	1392	⊕⊕⊕○
	6 per 100	9 per 100 (6 to 13)	(0.97 to 2.01)	(5 RCTs) ^j	MODERATE ^{h,m,n}
Anemia	Study population		RR	1171	000
	0 per 100	9 per 100 (3 to 29)	27.05 (8.57 to 85.30)	(4 RCTs)°	MODERATE ^{h,m,n}
Seriuos adverse events (SAE)	Study population		RR 2.25	536	00
	7 per 100	16 per 100 (9 to 30)	(1.21 to 4.19)	(2 RCTs) ^p	LOW ^{h,m,q,r}
Thrombocytopenia	Study population		RR 9.29	1548	000
	2 per 100	20 per 100 (8 to 53)	(3.49 to 24.71)	(5 RCTs) ^j	MODERATE ^{h,m,n,s}

a. CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014 and BrighTness 2018
b. I-squared=63.9%
c. Downgraded for imprecision due to small number of events



	 d. Only 2 reported survival analysis. Authors of BrighTness study stated they analysed OS but they did not report data e. CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014 and UMIN000003355 2017 f. I-squared=33% g. UMIN000003355 study stated as secondary outcome DFS but it did not report data h. Downgraded for imprecision due to small number of events i. Possible detection bias due to lack of masking in GeparSixto j. CALGB 40603 Alliance 2014, GeparSixto GBG66 2014, BrighTness 2018, GEICAM/2006-03 2012 and UMIN000003355 k. Possible detection bias due to lask of blinded outcome assessor l. I-squared=55% m. BrighTness study added veliparib to platinum treatment arm n. UMIN000003355 and GeparSixto studies reported data not only for TNBC o. GeparSixto GBG66 2014, BrighTness 2018, GEICAM/2006-03 2012 and UMIN000003355 p. CALGB 40603 Alliance 2014 and BrighTness 2018 q. I-squared=26% r. Possible detection bias due to lack of masking in CALGB 40603 study s. I-squared=16% 	
Certainty of evidence What is the overall certainty of t		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
Very lowLowModerateHighNo included studies	Reasons for downgrade evidence: Most outcomes were affected by inconsistency of results, imprecision of effect estimates due to small number of events, detection and publication bias.	
Values Is there important uncertainty a	pout or variability in how much people value the main outcomes?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
Important uncertainty or variability Possibly important uncertainty or variability Probably no important uncertainty or variability No important uncertainty or variability	According to the Panel there is important uncertainty about or variability in how much people value the achievement of pCR after neoadjuvant chemotherapy and the worse side effects profile due to addition of carboplatin.	



Balance of effects Does the balance between desire	able and undesirable effects favor the intervention or the comparison?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
 ○ 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 	Although it remains unclear whether the addition of platinum to a standard anthracycline-taxane regimen improves survival, the balance between desirable and undesirable effects probably favors the intervention due to the higher pCR rates and to the acceptable toxicity profile with the addition of carboplatin.	
Resources required How large are the resource requ	irements (costs)?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
 Large costs Moderate costs Negligible costs and savings Moderate savings Large savings Varies Don't know 	For the Panel the addition of platinum to standard anthraclicline-taxane based chemotherapy and the management of additional toxicity may lead to a moderate increase in overall costs. The cost related to the drug is neglibile, but the costs related to the clinical patient management 8including adverse events) may be moderate. No trial addressed this issue and the judgment was based on Panel opinion.	



	e of required resources ence of resource requirements (costs)?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
 ∨ Very low Low Moderate High No included studies 	The certainty of the evidence of resource requirements is low. No trial addressed this issue and the judgment was based on Panel opinion.	
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the	e intervention favor the intervention or the comparison?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
 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 	Considering the significant improvement in pCR rates and the toxicity profile, the panel judged the cost-effectiveness of the intervention as probably favorable for the intervention. Uncertainty is due to lack of significant difference in DFS/EFS and OS and to the additional toxicities with the addition of carboplatin.	



Equity What would be the impact on he	ealth equity?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
 Reduced Probably reduced Probably no impact Probably increased Increased Varies Don't know 	The intervention is widely accessible and probably has no impact on health equity. No trial addressed this issue and the judgment was based on Panel opinion.	
Acceptability Is the intervention acceptable to	key stakeholders?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
 No Probably no Probably yes Yes Varies Don't know 	The intervention probably is acceptable to key stakeholders. No trial addressed this issue and the judgment was based on Panel opinion.	
Feasibility Is the intervention feasible to im	plement?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
 No Probably no Probably yes Yes Varies Don't know 	For the Panel the intervention is feasible to implement.	

LINEE GUIDA 2018



SUMMARY OF JUDGEMENTS

				JUDGEMENT			
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know





TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
0	0	0	•	0

Il panel ha si è espresso per un bilancio beneficio/danno PROBABILMENTE a FAVORE dell'intervento (10/11). Assenti durante la votazione le due rappresentanti dei pazienti e 2 clinici.

Bilancio beneficio/danno: 10/11 INCERTO FAVOREVOLE. La raccomandazione è stata votata POSITIVA DEBOLE (10/11).



QUESITO GRADE N.6

Should the integrat	tion of early palliative care with oncology treatment VS. the "solo practice model" be recommended for patients with advanced/metastatic cancer?
POPULATION:	Patients with advanced/metastatic cancer
INTERVENTION:	Early palliative care integrated with oncology treatment. Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offirire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nelle fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato. Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell' ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomii, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i paziente in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020. In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditato da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non g
COMPARISON:	solo practice model
MAIN OUTCOMES:	Quality of life; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life;
SETTING:	outpatients/inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	





ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?									
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDEN	ICE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
 No Probably no Probably yes Yes Varies Don't know 	TRATTAMENTI ANTI GARANTIRE IL CON	E' PRIORITARIO DIFFONDERE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE UN APPROCCIO INTEGRATO TRA TRATTAMENTI ANTITUMORALI E CURE PALLIATIVE PRECOCI, AL FINE DI MIGLIORARE I SINTOMI, GARANTIRE IL CONTROLLO DEL DOLORE, VALUTARE I BISOGNI NUTRIZIONALI, GESTIRE IL DISTRESS PSICOSOCIALE, E ASSICURARE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA, A TUTTI I PAZIENTI.							
Desirable Effects How substantial are the d	esirable anticipated effects?								
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDEN					ADDITIONAL CONSIDERATIONS			
 Trivial Small Moderate Large Varies Don't know 	Outcomes	Outcomes Anticipated absolute effect (95% CI)	bsolute effects*	Relative effect (95% CI)	effect participants	participants	rticipants the	Comments	
		Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology	(93% CI)	(Studies)	(GRADE)			
	Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher) ^a	_a	1190 (6 RCTs) ^b	UERY LOWc,d,e,f,g			
	Symptom intensity ^h	The mean symptom intensity was 0 SD	SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher) ^a	_a	562 (4 RCTs) ⁱ	UVERY LOWc,g,h			
	Overall Survival	Study populati	ion	HR 1.01	271	⊕ 			
	(OS)	35 per 100	35 per 100	(0.77 to 1.31)	(2 RCTs) ^j	VERY LOW ^{d,g,k,l}			



Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-	
Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-	
Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-	

The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988).

Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017
In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.
Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014).
Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.

12=67%

Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.

Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L

Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014

Tattersall 2014 and Temel 2010

12=92%

According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm



Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?			
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
Large Moderate Small Trivial Varies Don't know	EVENTUALI EFFETTI INDESIDERATI DELL'APPLICAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO NON SONO STATI AL MOMENTO INVESTIGATI NEGLI STUDI PRESENTI IN LETTERATUIRA E PERTANTO NON POSSONO ESSERE VALUTATI MA ANDRANNO MONITORATI BASANDOSI SULL'ESPERIENZA PERSONALE IL GRUPPO RITIENE CHE IL CONTROLLO DEI SINTOMI COSTITUISCE UN ELEMENTO FONDAMENTALE PER MIGLIORARE LA QUALITA DELLA VITA DEI PAZIENTI E VA PERTANTO PERSEGUITO. INOLTRE OVE GIA' APPLICATO; TALE MODELLO HA RICEVUTO CONSENSI POSITIVI DA PARTE DEI PAZIENTI.		
Certainty of evidence What is the overall certainty of	f the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
 Very low Low Moderate High No included studies 	The quality of the evidence was considered VERY LOW for these reasons: In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, While in all other studies partecipants were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. I2=67% for the quality of life outcome Higher score indicates better HRQOL. Each study used a different quality of life scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp. For this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal Gl cancer Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L I2=92% for the overall survival outcome According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude h		



Values Is there important uncertainty about	Values s there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?			
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS		
 Important uncertainty or variability Possibly important uncertainty or variability Probably no important uncertainty or variability No important uncertainty or variability 	MANTENERE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA E' L'OBIETTIVO PRINCIPALE PER IL PAZIENTE IN FASE AVANZATA DI MALATTIA: IL PANEL PERTANTO RITIENE CHE GLI OUTCOMES CRITICI VOTATI DAL GRUPPO SONO PERFETTAMENTE IN LINEA CON L'OBIETTIVO PRINCIPALE DEI PAZIENTI:			
Balance of effects Does the balance between desirab	ole and undesirable effects favor the intervention or the comparison?			
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS		
 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 	AL MOMENTO LE EVIDENZE DISPONIBILI SUPPORTANO UNA PRECOCE INTEGRAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE CON LE TERAPIE ONCOLOGICHE IN PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA, E TUMORI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE. LA MANCATA EVIDENZA DEL VANTAGGIO DEL MODELLO INTEGRATO IN ALCUNI STUDI RANDOMIZZATI CHE HANNO INCLUSO ALTRE PATOLOGIE ONCOLOGICHE, PUO' ESSERE DOVUTA A: 1.LIMITI METODOLOGICI DEGLI STUDI STESSI; 2.TIMING SCELTO PER VALUTARE LA DIFFERENZA IN QOL NEI DUE BRACCI (TROPPO PRECOCE), 3. DISEGNO STATISTICO, 4. USO DI SCALE DIVERSE PER LA VALUTAZIONE DELLA QOL ED INTENSITA' DEI SINTOMI 5. DISOMOGENEITA' DELLA POPOLAZIONE STUDIATA CON TIPI DIVERSI DI TUMORI, DISPONIBILITA' DI TRATTAMENTI ATTIVI, E STORIE NATURALI MOLTO VARIABILI 6. COMPETENZE DEGLI ONCOLOGI NEL CONTROLLO DEI SINTOMI(BUON CONTROLLO DEI SINTOMI OTTENUTO NEI BRACCI DI CONTROLLO "SOLO PRACTICE MODEL").			



Resources required How large are the resource require	ements (costs)?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
 Large costs Moderate costs Negligible costs and savings Moderate savings a lungo termine Large savings Varies Don't know 	NON DISPONIBILI AL MOMENTO DATI RELATIVI AI COSTI. SI PUO' IPOTIZZARE NEL BREVE TERMINE, SIANO NECESSARI INVESTIMENTI PER IMPLEMENTARE LA DISPONIBILITA' DEI SERVIZI DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' ED INTEGRAZIONE CON LE U.O.C. DI ONCOLOGIA E RADIOTERAPIA E PER LA FORMAZIONE DEL PERSONALE, LA REVISIONE DEI PERCORSI ORGANIZZATIVI-ASSISTENZIALI, E L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI DEDICATI. NEL MEDIO E LUNGO TERMINE SI PUO' TUTTAVI PREVEDERE CHE L'ATTIVAZIONE SISTEMATICA DELLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE, POSSA RIDURRE IL NUMERO DI ACCESSI IN PS, I RICOVERI OSPEDALIERI E LA LORO DURATA, I TRATTAMENTI ONCOLOGICI A FINE VITA, AUMENTANDO L'ACCESSO PRECOCE ALLE CURE PALLIATIVE DOMICILIARI E AGLI HOPSPICE, E DI CONSEGUENZA RIDUCENDO I COSTI SIA DELL'ASSISTENZA, CHE DELLA SPESA FARMACEUTICA. NEGLI OSPEDALI DI PICCOLE DIMENSIONI PROBABILMENTE IL MODELLO "EMBEDDED" PUO' RISULTARE APPLICABILE CON PIU' DIFFICOLTA' SIA PER L'ALLOCAZIONE DELLE RISORSE CHE DEGLI SPAZI DEDICATI AL TEAM INTERDISCIPLINARE DI CURE PALLIATIVE	
Certainty of evidence of require What is the certainty of the eviden	d resources ce of resource requirements (costs)?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
 Very low Low Moderate High No included studies 	AL MOMENTO NON CI SONO STUDI CHE ABBIANO VALUTATO QUESTO SPECIFICO ASPETTO. SULLA BASE DELL'ESPERIENZA CONSOLIDATA DELLE CURE PALLIATIVE IN FASE TERMINALE DI MALATTIA, E' NOTO CHE I COSTI DELLE CURE PALLIATIVE SONO INFERIORI RISPETTO ALL'OSPEDALIZZAZIONE DEL PAZIENTE E CHE IL MODELLO INTEGRATO GARANTISCE UNA CONTINUITA' ASSISTENZIALE AL PAZIENTE ONCOLOGICO. DI CONSEGUENZA DOVREBBE RIDURRE I COSTI DELL'ASSISTENZA DEI PAZIENTI IN FASE AVANZATA-METASTATICA. ANCHE DAL PUNTO DI VISTA ORGANIZZATIVO IL MODELLO INTEGRATO, ACCREDITATO DA ESMO, UNA VOLTA ATTIVATO, DOVREBBE RISULTATRE ANCHE ECONOMICAMENTE VANTAGGIOSO.	



JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
 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 	LA VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA DEL MODELLO PROPOSTO RICHIEDE STUDI AD HOC (in corso). I VANTAGGI A LUNGO TERMINE PER I PAZIENTI E L'ORGANIZZAZIONE SUPERANO I COSTI DIRETTI INIZIALI RICHIESTI PER ATTIVARE IL MODELLO DI INTEGRAZIONE.	
Equity What would be the impact on healt	h equity?	
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
 Reduced Probably reduced Probably no impact Probably increased Increased Varies Don't know 	NON SONO DISPONIBILI EVIDENZA SCIENTIFICHE AL RIGUARDO. L'ATTIVAZIONE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE DI AMBULATORI DEDICATI (IN CUI SI REALIZZI L'INTEGRAZIONE TRA LE CURE PALLIATIVE PRECOCI ELE TERAPIE ONCOLOGICHE), RENDERA' OMOGENEO ED ACCESSIBILE A TUTTI UN SERVIZIO ATTUALMENTE DISPONIBILE SOLO IN ALCUNI CENTRI. ESISTE OGGI INFATTI UNA DISPARITA' NELLE VARIE REGIONI ITALIANE. BENCHE' L'ITALIA DETENGA IL MAGGIOR NUMERO DI CENTRI ACCREDITATI ESMO (42), LA MAGGIOR PARTE DI QUESTI E' CONCENTRATA AL CENTRO-NORD. L'EQUITA' DELL'OFFERTA DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE SARA' RAGGIUNTA QUANDO SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE SARA' ATTUATO IL MODELLO INTEGRATO.	



Acceptability Is the intervention acceptable to k	Acceptability s the intervention acceptable to key stakeholders?								
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS							
 No Probably no Probably yes Yes Varies Don't know 	NON SONO DISPONIBILI DATI DI LETTERATURA. DALLE SINGOLE ESPERIENZE SI EVINCE UNA BUONA ACCETTAZIONE DA PARTE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI DI QUESRTO TIPO DI SERVIZIO. L'AMBULATORIO INTEGRATO CONSENTE DI SOSTENERE ED AIUTARE IL PAZIENTE NELLE SCELTE TERAPEUTICHE E NELLA PROGRAMMAZIONE DEL PERCORSO DI CURA, VERIFICARE E RAFFORZARE LA CONSAPEVOLEZZA DELLO STATO DI MALATTIA, ACCOMPAGNARE IL PAZIENTE E LA FAMIGLIA NELL'ACCETTAZIONE DELLA FASE AVANZATA. CONSENTE INOLTRE UNA GESTIONE FLESSIBILE DEL MALATO E DEI SUOI BISOGNI, CON APPROPRIATI OBIETTIVI IN OGNI SINGOLA SITUAZIONE ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE, PIANIFICAZIONE, COORDINAMENTO, MONITORAGGIO, SELEZIONE DELLE OPZIONI DI CURA E DEI SERVIZI. LE CURE PALLIATIVE PRECOCI HANNO INOLTRE DIMOSTRATO UN IMPATTO POSITIVO ANCHE SUI CAREGIVERS, MIGLIORANDO LA QUALITÀ DELLA VITA, DIMINUENDO I SINTOMI DEPRESSIVI E CONSENTENDO UN MANTENIMENTO DELLA LORO VITALITÀ E FUNZIONALITÀ SOCIALE. E' INDISPENSABILE LA DISPONIBILITA' DEGLI ONCOLOGI E DEI RADIOTERAPISTI A CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA CON IL TEAM DI CURE PALLIATIVE, E A FARSI PROMOTORI DELLA ATTUAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO.								
Feasibility Is the intervention feasible to impl	ement?								
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS							
 No Probably no Probably yes Yes Varies Don't know 	L'ATTUAZIONE' DI UN AMBULATORIO INTEGRATO E' INDISPENSABILE PER CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA E LE SCELTE DECISIONALI INTEGRATO TRA ONCOLOGO E TEAM DI CURE PALLIATIVE. NELLA PRATICA CLINICA L'INVIO ALLE CURE PALLIATIVE È SPESSO ANCORA LIMITATO ALLA FASE TERMINALE DELLA MALATTIA. E' AUSPICABILE CHE SI METTANO IN ATTO TUTTE LE RISORSE PER ATTIVARE IL TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITÀ DEI SERVIZI DI ONCOLOGIA O RADIOTERAPIA PER PERMETTERE L'ATTIVAZIONE DEGLI AMBULATORI INTEGRATI. E' ALTRETTANTO IMPORTANTE CHE L'ONCOLOGO MEDICO, IN ASSENZA DELLA DISPONIBILITA' DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' DELL'U.O. DI ONCOLOGIA, CONTINUI IN PROPRIO, O TRAMITE CONSULENZE ESTERNE, AD ASSICURARE AL PAZIENTE UN ADEGUATO CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, E DI TUTTI GLI ALTRI ASPETTI CHE GARANTISCONO LA MIGLIORE QOL.								

LINEE GUIDA 2018



SUMMARY OF JUDGEMENTS

COMMAN OF CODOLI	JUDGEMENT									
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know			
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know			
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know			
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies			
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability						
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know			
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know			
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies			
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies			
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know			
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know			
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know			

LINEE GUIDA 2018



TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the	Conditional recommendation against the	Conditional recommendation for the	Strong recommendation for the
intervention	intervention	intervention	intervention
0	0	0	•

OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE :RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE.
OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE : RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE.

CONCLUSIONS

Recommendation

IL MODELLO INTEGRATO (CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE) DOVREBBE ESSERE SEMPRE PRESO IN CONSIDERAZIONE COME PRIMA OPZIONE PER I PAZIENTI IN FASE METASTATICA O SINTOMATICI, OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE).

OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, L'ONCOLOGO MEDICO DEVE GARANTIRE UN CONTROLLO ADEGUATO DEI SINTOMI A TUTTI I PAZIENTI IN FASE METASTATICA IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, E PROMUOVERE L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI INTEGRATI, PER GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (**RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**)

Justification

STUDI RANDOMIZZATI HANNO DIMOSTRATO IL VANTAGGIO SUI PARAMETRI DELLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI IN FASE METASTATICA, DI UN APPROCCIO DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE), SPECIE NEI PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA (NSCLC) E IN PAZIENTI CON TUMORE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE.

SULLA BASE DI QUESTI STUDI, LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI (IN PARTICOLARE ASCO, ESMO, NCCN, E DOCUMENTO AIOM-SICP), RACCOMANDANO UNA VALUTAZIONE PRECOCE DEL PAZIENTE IN FASE METASTATICA, IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, DA PARTE DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, SEBBENE AL MOMENTO LA LETTERATURA NON NE CONFERMI IL VANTAGGIO PER TUTTI I TIPI DI TUMORE.

Subgroup considerations

E' NECESSARIO PROMUOVERE LA DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ED I CONSEGUENTI PERCORSI E AMBULATORI CONDIVISI, AL FINE DI GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI ONCOLOGICI IN FASE METASTATICA, SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA.

Implementation considerations

RIMANE DA DEFINIRE QUANDO AVVIARE IL PAZIENTE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI . SECONDO IL DOCUMENTO AIOM-SICP, L'AVVIO DEL PAZIENTE DEVE CONSIDERARE SOPRATTUTTO L'ATTESA DI VITA (IN PARTICOLA È IMPORTANTE CHIEDERSI:" SARESTI SORPRESO SE IL PAZIENTE MORISSE ENTRO 12 MESI?", SE LA DOMANDA È NO, QUESTO È DA SOLO UN MOTIVO VALIDO PER CONSIDERARE IL PAZIENTE CANDIDABILE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE) IL P.S., LA PRESENZA E INTENSITA' DI SINTOMI, PROBLEMI PSICOLOGICI O SOCIALI, LE PROSPETTIVE DI TRATTAMENTO, ETA' E PRESENZA O MENO DI CARGIVER (Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care, on early palliative care. Corsi D et al. Tumori 2018, August 29 DOI:101177/0300891618792478).

COMPITO DELLE CURE PALLIATIVE PROCI È INFATTI: 1) CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, DI PROBLEMI NUTRIZIONALI; 2) DISCUTERE DELLE PROSPETTIVE DI CURA E DEL REALISTICO BENEFICIO ATTESO; 3) AFFRONTARE IL TEMA DELLA PROGNOSI; 4) COSTRUIRE UNA RELAZIONE CON IL PAZIENTE ED I FAMILIARI PER LA PRESA IN CARICO NEL FINE VITA; 5) VALUTARE I DESIDERI DI FINE VITA; 6) COORDINARE ALTRI EVENTUALI FIGURE CHE INTERVENGONO NEL PERCORSO DI CURA; 7) INDIRIZZARE IL PAZIENTE, OVE NECESSARIO, AD ALTRI SERVIZI (ES. NUCLEO DI CURE PALLIATIVE TERRITORIALI).



Monitoring and evaluation

AIOM SI IMPEGNA A MONITORARE L'IMPLEMENTAZIONE E DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ATTRAVERSO LA VERIFICA DELL'ACCREDITAMENTO DEI CENTRI DI ONCOLOGIA AL PROGRAMMA ESMO, ED IL RIACCREDITAMENTO DEI CENTRI GIA' ACCREDITATI.

L'EFFICACIA DEL MODELLO INTEGRATO, UNA VOLTA DIFFUSO A LIVELLO NAZIONALE, POTRA' ESSERE VALUTATA ATTRAVERSO SURVEY AD HOC, E QUESTIONARI DA DISTRIBUIRE AI PAZIENTI PER VALUTARNE ANCHE L'INDICE DI GRADIMENTO E DI SODDISFAZIONE RISPETTO AI BISOGNI.

Research priorities

E' AUSPICABILE PROMUOVERE ULTERIORI STUDI PROSPETTICI CHE IMPLEMENTINO LE EVIDENZE SCIENTIFICHE AL MOMENTO ANCORA MOLTO SCARSE IN QUESTO SETTORE.



Allegato 2: Lesioni proliferative intraduttali e neoplasia lobulare

* LESIONI PROLIFERATIVE INTRADUTTALI. Sono un gruppo di proliferazioni, eterogenee da un punto di vista citologico e architetturale, che orginano 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 interconnesioni più complesse tra queste varie lesioni proliferative intraduttali e il carcinoma infiltrante.

Questi dati hanno suggerito che:

- 1' UDH presenta scarse similitudini con la maggior parte di ADH, DCIS o carcinoma infiltrante;
- l'ADH presenta molte similitudini con il DCIS a basso grado;
- Il DCIS a basso grado ed il DCIS ad alto grado sembrano rappresentare disordini geneticamente distinti che portano a forme distinte di carcinomi infiltranti;
- La FEA rappresenta una lesione clonale neoplastica con caratteristiche morfologiche, immunoistochimiche e molecolari dell'ADH e del DCIS a basso grado, supportando la nozione di continuità di trasformazione e la comune definizione di "neoplasie intraepiteliali".

E' stato pertanto proposto nel 2001 da Tavassoli et al⁴ di sostituire la terminologia tradizionale delle lesioni proliferative intraduttali con quella di Neoplasia Duttale Intraepiteliale (DIN=ductal intraepitelial 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 intraepitelial 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)				



Nell'edizione WHO del 2012, 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-osservatore⁴ (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 pleomorfo⁵, caratterizzato da pleomorfismo nucleare marcato con o senza caratteristiche apocrine e comedonecrosi (vedere paragrafo 4.1.3).

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'enitità 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 carcioma duttale in situ (DCIS), incluso il potenziale di sviluppare calcificazioni. Il pannel degli esperti ha discusso se includere questa variante di LCIS nella categoria pTis; tuttavia, secondo gli autori i dati in letteratura riguardanti la prognosi e i criteri di riproducibilità diagnostica per questa variante di LCIS sono insufficienti. I casi che mostrano DCIS e LCIS sono da classificare come pTis (DCIS).

Bibliografia

- 1. Amin, M.B., Edge, S., Greene, F. et al editors. American Joint Committee on cancer (AJCC). Cancer Staging manual. Eight edition. New York, Springer 2017.
- 2. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, et al: Breast. IN: Giuliano AE, Connolly JL et al., Edge SB et al. Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017 DOI: 10.3322/caac.21393. Pagg 589-627.



Allegato 3- Determinazione di HER2 nel carcinoma della mammella. Raccomandazioni ASCO/CAP

Ad ottobre 2013 sono state pubblicate le nuove raccomandazioni ASCO/CAP1 per la determinazione di HER2 nel carcinoma della mammella nelle quali sono riportate alcune importanti variazioni rispetto alle precedenti linee del 2007². In particolare, l'algoritmo diagnostico per HER2 è stato modificato tenendo conto dell'eterogeneità del campione tumorale e delle caratteristiche genomiche, è stata aggiunta l'ibridizzazione in situ in campo chiaro come metodica accettata di valutazione di HER2, sono stati discussi gli scenari più critici, ed è stata sottolineata la necessità di una correlazione tra il risultato del test e le caratteristiche clinico-patologiche e di una comunicazione tra oncologo e patologo. Ad Aprile 2015, il gruppo di I. Ellis di Nottingham ha notificato alcune perplessità sulle linee ASCO/CAP 2013³. Alcune richieste sono state prese in considerazione ed è recentemente apparsa una revisione delle linee guida che tiene conto di queste richieste⁴. Oltre a chiarire la definizione immunoistochimica dello score di positività 2+ ed a moderare la 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 overesperssione 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 immunoistochimica (IHC) rimangono i predittori principali di responsività a terapie target nelle pazienti affette da carcinoma della mammella.

CAMPIONI DA TESTARE: Il campione tissutale della neoplasia primitiva può essere prelevato mediante core biopsy o biopsia chirurgica incisionale o escissionale. Le metastasi possono essere sottoposte a prelievo bioptico a livello della parete toracica, dei linfonodi regionali o degli organi a distanza, a seconda delle sedi di malattia. È essenziale assicurare che il tempo dal prelievo alla fissazione (tempo di ischemia fredda) e il tempo di fissazione (che passa da 6-48 ore del 2007 a 6-72 ore del 2013, confermato nel 2018) siano registrati e considerati nella definizione dei risultati (Data Supplement 8: Preanalytic Issues ASCO/CAP 2018). In sintesi, se disponibile, il test andrebbe effettuato sulla core biopsy alla diagnosi. Se il risultato del test è chiaramente positivo o negativo, non è necessario ripetere il test. Se il test è negativo e vi è discordanza con le altre caratteristiche istopatologiche della neoplasia, oppure se la processazione del campione non è avvenuta secondo le raccomandazioni, il test può essere ripetuto su una sezione di



tumore ottenuta mediante biopsia escissionale. A questo punto, se il risultato è positivo non è necessario procedere con ulteriori test, ma se risulta negativo e dal confronto tra oncologo medico e patologo persistono ancora dubbi riguardo il risultato del test, può essere appropriata la ripetizione del test su un differente blocchetto del tumore: se il risultato risulta essere ancora negativo, non sono raccomandati ulteriori test. Le caratteristiche istopatologiche suggestive di una possibile discordanza con il risultato del test per HER2 (sia esso positivo o negativo) sono riportati in maniera dettagliata nella Tabella 2 del testo principale delle raccomandazioni.

Alla luce della maggiore esperienza clinica che conferma l'elevata concordanza nel test di HER2 tra la core e la biopsia escissionale l'aggiornamento delle linee guida del 2018⁴ ha eliminato l'obbligo di ritestare i carcinomi grado 3 e la nuova tabella 2 delle raccomandazioni 2018 indica infatti "se il test HER2 iniziale sul carcinoma primario eseguito sulla core biopsy è negativo, un nuovo test "può" essere richiesto sul tessuto da escissione chirurgica". se si riscontra uno dei seguenti scenari: i) tumori di grado 3: ii) scarsa componente di tumore invasivo sul prelievo bioptico: iii) la resezione chirurgica mostra un carcinoma di alto grado che è morfologicamente diverso dal carcinoma invasivo presente sulla biopsia: iv) il risultato di HER2 su prelievo bioptico è equivoco dopo test IHC e ISH; v) si hanno dubbi sulla manipolazioje del prelievo bioptico (ad es. lungo tempo di sichemia, 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 testa 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 Supplemnet 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 Supplemnet 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 IMMUNOISTOCHIMICA (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:

IMMUNOISTOCHIMICA (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 $HER2 \ge 6$
- 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 <u>almeno</u> 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 oreratore 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 $HER2 \ge 6$, allora si consiglia di considerare il test positivo; se il risultato di conta ISH varia di categoria, gli esperti suggeriscono che il risultato dovrebbe essere deciso secondo procedure interne per definire la categoria finale.

Riguardo a tale scenario le raccomandazioni 2018 sottolineano che data l'evidenza che alcuni dei casi con tale pattern (gruppo 3 secondo Press et al.) presentano amplificazione del gene *HER2* e non polisomia del cromosoma 17, in particolare quando la conta media del gene *HER2* è elevata, gli esperti sostengono di dover continuare a classificare tali casi come HER2 positivi a meno che l'IHC sia chiaramente negativa (score 0 or 1+)⁸⁻¹⁴.

Una ripetizione del test su altri campioni tissutali disponibili può essere un altro approccio appropriato in tale scenario, e in casi di particulare 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.

IMMUNOISTOCHIMICA (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 definizione 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 $HER2 \ge 4 < 6$ (gruppo 4 secondo Press et al.⁵): necessità di ulteriore analisi.



- \Rightarrow Ulteriore analisi nel caso di risultato "media copie di *HER2* \ge 4 <6": se IHC è score 2+, eseguire sonda a doppio colore e seguire le raccomandazioni per la sonda a doppio colore;
- District description de la caso di risultato "HER2/CEP17 ratio <2 e media di copie di HER2 ≥4 <6": reflex test in IHC se si è eseguita ISH front-line, oppure conta in ISH da parte di un secondo operatore in cieco al primo con nuova conta di almeno 20 cellule. Nel caso di IHC: se si ottiene score 3+, considerare il caso come positivo; se si ottiene score 0/1+ considerare il risultato come negativo con commento (cfr ***); se si ottiene score 2+: effettuare seconda conta ISH con operatore in cieco sui risultati del primo operatore con nuova conta di almeno 20 cellule includendo l'area di invasione con score 2+ in IHC. Nel caso di ISH: se si conferma il pattern di HER2/CEP17 ratio <2 e media di copie di HER2 ≥4 <6, allora si consiglia di considerare il test negativo con commento (cfr ***); se il risultato di conta ISH varia di categoria, gli esperti suggeriscono che il risultato dovrebbe essere deciso secondo procedure interne per definire la categoria finale.

***Il Commento suggerito dagli esperti nel caso di risultato negativo a seguito della conferma da parte del secondo operatore di risultato ISH equivoco è coem segue: "Non è sicuro se pazienti con stato di HER2 che presenta un numero medio di copie per cellula > 4.0 e < 6.0 e una ratio HER2/CEP17 < 2.0 possano beneficiare di terapie anti-HER2 in assenza di overespressione della proteina (IHC score 3+). Se il risultato ottenuto è vicino alla soglia per la positività secondo ratio vi è una elevata probabilità che ripetere il test porti stocasticamente a un risultato differente. Pertanto, quando il risultato di IHC non è positivo con score 3+ si suggerisce di considerare il campione HER2 negativo senza ulteriori test sul medesimo preparato."

(Tipo: evidence based; qualità dell'evidenza: intermedia; forza della raccomandazione: raccomandazione forte).

Le linee guida sottolineano come tale categoria abbia rappresentato e rappresenti una problematica sia per i patologi che per gli oncologi. In assenza di un risultato chiaramente positivo o negativo molto spesso tali casi sono stati sottoposti a test multipli (multipli campioni analizzati dello stesso paziente) e alcuni laboratori si sono affidati all'utilizzo di sonde alternative che mappano in regioni diverse dalla regione centromerica del cromosoma 17. Molte di queste sonde non sono clinicamente validate e tale pratica ha portato ad avere referti che includono più conte e un risultato finale che riporta la presenza di una amplificazione di *HER2* se una delle conte rileva una ratio >2. Dopo attenta valutazione di tale pratica e in base alla mancanza di dati di sopravvivenza gli esperti si esprimono come contrari all'utilizzo di tale approccio nella routine diagnostica standard.

In casi particolari correlazioni cliniche con altri fattori (ad esempio grado istologico e istotipi speciali) o ripetizione del test su altri preparati dello stesso paziente può esere appropriato. In casi di particulare 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:

IMMUNOISTOCHIMICA (IHC)

IHC 1+, definita come "colorazione incompleta di membrana, debole/appena percettibile in >10% delle cellule di carcinoma invasivo". IHC 0, definita come "assenza di colorazione o colorazione incompleta di membrana debole/appena percettibile in ≤10% delle cellule di carcinoma invasivo". I casi negativi in IHC (0 e 1+) non devono essere testati di routine con ISH, in quanto il comitato di esperti non è stato capace di identificare uno specifico sottogruppo che potrebbe beneficiare di test reflex se il risultato dell'IHC è inferiore a 2+ (h, Data Supplement 2: Special Issues - 2D) Consideration for Mandatory Retesting of All HER2-Negative Tests),

IBRIDAZIONE IN SITU (ISH)

Con sonda singola: copie di *HER2* <4: confrontare con IHC (score 0/1+) e/o con sonda doppio colore;

Con sonda doppia: HER2/CEP17 ratio <2 con media di copie di HER2 <4.

<u>TEST INDETERMINATO</u>: si tratta di categoriagià 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) Heterogeneit-ASCO/CAP 2018) I risultati devono pertanto essere riportati separatamenre incudendo ratio HER2/CEP17, numero di copie di HER2 e CEP17 (se disponibili) e percentuale ci 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 piu' frequetemnete si riscontrano carcinomi con un misto di cellule amplificate e non amplificate: i) in forma di cellule singole in un background di cellue non amplificate: ii) in forma di aggregati di cellule amplificate intercalati da altri gruppi di cellule non amplficate. Questi ultimi due pattern non vengono discussi ulteriormente in maniera specifica nelle raccomandazioni del 2018, che parlano piu' genericamente di identificazione dell'identificazione di una popolazione di cellule aggregate con amplificazione del gene. MODALITÀ DI REFERTAZIONE (1 Data Supplement 9: Reporting Elements for IHC and Reporting Elements for ISH): nei supplementi delle linee guida è specificata una serie di dati che devono essere inclusi nel referto rendendolo più completo e paragonabile nel tempo. Questo deve tenere conto delle nuove modalità di refertazione della ISH introdotte nel 2018 e riassunte nella Tabella 14.Resta importante la COMUNICAZIONE del clinico con la paziente che deve essere informata sull'importanza della determinazione delle caratteristiche biologiche del tumore, della determinazione di HER2, sul tipo di tessuto utilizzato per le analisi e sul tipo di test, sull'importanza di ritestare nuovi tumori o siti metastatici specificando la possibilità di discordanze tra i test nel tempo e spiegare che esistono linee guida per il test HER2.

- 1. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013; 31:3997-4013.
- 2. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25:118-145.
- 3. Rakha EA, Pigera M, Shaaban A, et al. National guidelines and level of evidence: comments on some of the new recommendations in the American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists human epidermal growth factor receptor 2 guidelines for breast cancer. J Clin Oncol. 2015 Apr 10;33(11):1301-2.
- 4. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol. 2018 Jul 10;36(20):2105-2122. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8738.



- 5. Press MF, Sauter G, Buyse M, et al. HER2 Gene Amplification Testing by Fluorescent In Situ Hybridization (FISH): Comparison of the ASCO-College of American Pathologists Guidelines With FISH Scores Used for Enrollment in Breast Cancer International Research Group Clinical Trials. J Clin Oncol. 2016 Oct 10;34(29):3518-3528. doi: 10.1200/JCO.2016.66.6693.
- 6. Ma CX, Bose R, Gao F, et al. Neratinib Efficacy and Circulating Tumor DNA Detection of HER2 Mutations in HER2 Nonamplified Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2017 Oct 1;23(19):5687-5695. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0900. Epub 2017 Jul 5.
- 7. FehrenbacherL, CecchiniRS, GeyerCE, etal: NSABP B-47 (NRG oncology): Phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with adria- mycin (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 nodenegative 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 Sympo- sium, December 5-9, 2017 San Antonio, TX
- 8. Marchiò C1, Lambros MB, Gugliotta P,et al. Does chromosome 17 centromere copy number predict polysomy in breast cancer? A fluorescence in situ hybridization and microarray-based CGH analysis. J Pathol. 2009 Sep;219(1):16-24. doi: 10.1002/path.2574.
- 9. Troxell ML1, Bangs CD, Lawce HJ, et al. Evaluation of Her-2/neu status in carcinomas with amplified chromosome 17 centromere locus. Am J Clin Pathol. 2006 Nov;126(5):709-16.
- 10. Moelans CB, de Weger RA, van Diest PJ. Absence of chromosome 17 polysomy in breast cancer: analysis by CEP17 chromogenic in situ hybridization and multiplex ligation-dependent probe amplification. Breast Cancer Res Treat. 2010 Feb;120(1):1-7. doi: 10.1007/s10549-009-0539-2. Epub 2009 Sep 18.
- 11. Yeh 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 Sep;22(9):1169-75. doi: 10.1038/modpathol.2009.78. Epub 2009 May 15.
- 12. Vranic S1, Teruya B, Repertinger S, Ulmer P, Hagenkord J, Gatalica Z. Assessment of HER2 gene status in breast carcinomas with polysomy of chromosome 17. Cancer. 2011 Jan 1;117(1):48-53. doi: 10.1002/cncr.25580. Epub 2010 Aug 27.
- 13. Hanna WM, Rüschoff J, Bilous M, et al. HER2 in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity. Mod Pathol. 2014 Jan;27(1):4-18. doi: 10.1038/modpathol.2013.103. Epub 2013 Jun 28.
- 14. Tse CH1, Hwang HC, Goldstein LC, Kandalaft PL, Wiley JC, Kussick SJ, Gown AM. Determining true HER2 gene status in breast cancers with polysomy by using alternative chromosome 17 reference genes: implications for anti-HER2 targeted therapy. J Clin Oncol. 2011 Nov 1;29(31):4168-74. doi: 10.1200/JCO.2011.36.0107. Epub 2011 Sep 26.



Caratteristiche istopatologiche suggestive di possibile discordanza del test HER2

Criteri da considerare *

Un nuovo test HER2 non dovrebbe essere richiesto se si verificano le seguenti caratteristiche istopatologiche e il test iniziale di HER2 è risultato negativo:

Carcinoma di grado istologico 1 dei seguenti tipi:

Carcinoma duttale o lobulare infiltrante, ER e PgR positivo

Tubulare (almeno 90% puro)

Mucinoso (almeno 90% puro)

Cribriforme (almeno 90% puro)

Carcinoma Adenoideocistico (almeno 90% puro) e spesso TN

Un nuovo test HER2 dovrebbe essere richiesto se si verificano le seguenti caratteristiche istopatologiche e il test iniziale HER2 è risultato positivo:

Carcinoma di grado istologico 1 dei seguenti tipi:

Carcinoma duttale o lobulare infiltrante, ER e PgR positivo

Tubulare (almeno 90% puro)

Mucinoso (almeno 90% puro)

Cribriforme (almeno 90% puro)

Carcinoma Adenoideocistico (almeno 90% puro) spesso TN

Se il risultato iniziale del test HER2 eseguito su una core biopsy del carcinoma mammario primario è negativo, un nuovo test HER2 può essere ripetuto sul campione escissionale se si osserva una delle seguenti caratteristiche:

Grado 3

Piccola quantità di tumore invasivo nella core biopsy

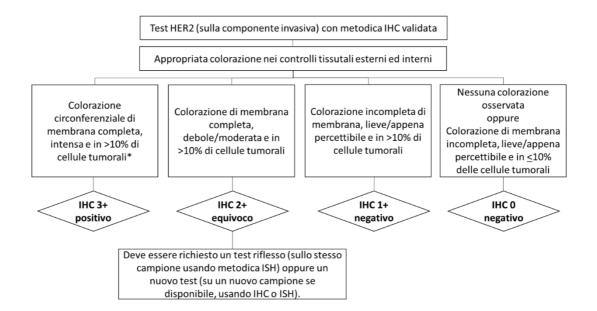
Il campione di resezione contiene carcinoma di alto grado morfologicamente diverso da quello presente nella core biopsy

Il risultato del test HER2 effettuato sulla core biopsy è equivoco dopo entrambi i test ISH e ICH C'è un dubbio circa la manipolazione del campione della core biopsy (lungo periodo di ischemia, breve periodo di tempo nel fissativo, fissativi differenti della formalina) oppure il patologo nutre dei dubbi circa la negatività del test.

* I criteri da considerare nel caso di dubbi relativi alla discordanza con le caratteristiche istopatologiche o con possibili risultati del test HER2 falsi negativi o falsi positivi.

Mod. da Wolff A.C et al, JCO 2018





Algoritmo 1. Algoritmo per la valutazione dell'espressione di HER2 con metodica immunoistochimica (IHC) della componente invasiva di un campione di carcinoma mammario.

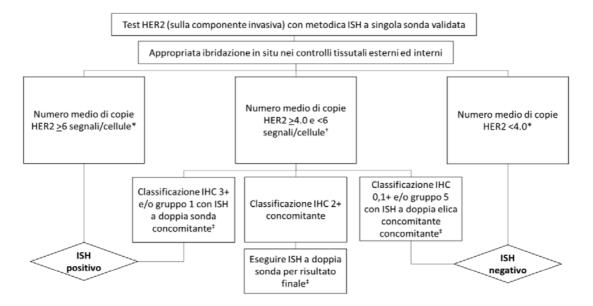
NOTA: i risultati finali riportati presuppongono una non apparente discordanza istopatologica osservata dal patologo.

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

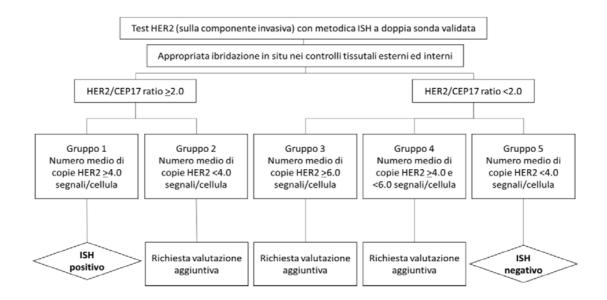
NOTA: i risultati finali riportati presuppongono una non apparente discordanza istopatologica osservata dal patologo.

*È indicato che la valutazione concomitante con immunoistochimica (IHC) diventi parte integrante dell'interpretazione dei risultati dell'ibridazione in situ a singola sonda.

†Eseguire IHC (se non già eseguita) e/o ISH a doppia sonda utilizzando sezioni dallo stesso campione tissutale usato per l'analisi ISH a singola sonda. Se il risultato della valutazione IHC è "2+ equivoco", è raccomandabile l'esecuzione anche di ISH a doppia sonda.

‡Se la valutazione iniziale con ISH a doppia sonda riconduce ai gruppi 2,3 o 4, seguire l'Algoritmo 3. (Mod. da Wolff A.C. et al, JCO 2018)





Algoritmo 3. Algoritmo per la valutazione dell'amplificazione di HER2 con metodica ibridazione in situ (ISH) della componente invasiva di un campione di carcinoma mammario usando ISH a doppia sonda.

 $NOTA: i\ risultati\ finali\ riportati\ presuppongono\ una\ non\ apparente\ discordanza\ istopatologica\ osservata\ dal\ patologo.$

Per quanto riguarda i gruppi 2,3 e 4, se non già eseguita, dovrebbe essere eseguita IHC utilizzando sezioni dallo stesso campione di tessuto usato per la valutazione ISH e i vetrini per ISH e IHC dovrebbero essere revisionati contemporaneamente in modo da guidare la selezione delle aree da valutare mediante ISH. Per maggiori dettagli sulla valutazione aggiuntiva per i gruppi 2,3,4 si rimanda alla pubblicazione Wolff A.C. et al, JCO 2018.

(Mod. da Wolff A.C. et al, JCO 2018)

SUPPLEMENTI ALLE RACCOMANDAZIONI ASCO/CAP 20184

Data Supplement 1: Search Strategy String and Dates

Data Supplement 2: QUOROM Diagram

Data Supplement 3: 2018 Focused Update Clinical Questions

Data Supplement 4: 2013 All Clinical Questions

Data Supplement 5: Research Survey
Data Supplement 6: Open Comment Period

Data Supplement 7: Types of Assays for Inclusion and Heterogeneity

Data Supplement 8: Pre-analytic Issues

Data Supplement 9: International Quality Assurance Program links



Allegato 4. "La prescrizione dei Test Molecolari Multigenici Prognostici di Tumori (TMMP della Mammella" – Documento prodotto nel 2017 dal Consiglio Superiore di Sanità (Sessione L (2014-2017) Sezione I)

Il Consiglio Superiore di Sanità (Sessione L (2014-2017) Sezione I) del Ministro della Salute ha prodotto nel 2017 un documento "La Prescrizione dei Test Molecolari Multigenici Prognostici di Tumori (TMMP) della Mammella", che specifica che in Italia i TMMP non sono al momento inseriti tra i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e quindi non sono rimborsabili; sono utilizzati senza specifiche regole istituzionali, ma sulla base delle esigenze cliniche su singoli casi e della possibilità delle pazienti di provvedere direttamente a 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:

- 1. Il Test Molecolare Multigenico Prognostico (TMMP) dovrebbe essere applicato per definire le pazienti con carcinoma della mammella non candidabili alla chemioterapia adiuvante, in linea con le Raccomandazioni internazionali.
- 2. La prescrizione del TMMP deve essere unica per il tumore mammario operato. I TMMP maggiormente utilizzati in Italia e validati dal punto di vista analitico e clinico (indagine a fine prognostico per definire la categoria di rischio di recidiva) sono: Endopredict®, Mammaprint®, Oncotype DX®, Prosigna®.
- 3. Le Società Scientifiche devono definire la popolazione delle pazienti per le quali è utile applicare il TMMP e prevedere uno specifico consenso informato per le pazienti che rientrano nella popolazione eleggibile al TMMP.
- 4. Sono escluse dall'utilizzo del TMMP le pazienti:
 - con tumore della mammella triplo negativo (ER-/PR-/HER2-) e i tumori HER2+.
 - che per motivi clinici o anagrafici non possono ricevere la chemioterapia.
 - portatrici di tumore per il quale il trattamento è certo (ormonoterapia vs ormonoterapia + chemioterapia) sulla base dei parametri prognostici standard.
- 5. 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.
- 6. Il costo del test deve prevedere anche i controlli di qualità (intra- e inter-laboratorio per lo stesso TMMP).
- 7. 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.
- 8. 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 n.5- Classificazione AJJC 2017- Ottava edizione

Classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione)

Classificazione clinica

Tumore primitivo (T):

Tx: tumore primitivo non definibile

T0: non evidenza del tumore primitivo

Tis: carcinoma in situ:

Tis (DCIS) Carcinoma duttale in situ

Tis (Paget) Malattia di Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo e/o in situ nel parenchima mammario sottostante⁽¹⁾

T1: tumore della dimensione massima fino a 20 mm

T1mi: microinvasione ≤ 1 mm

T1a: tumore dalla dimensione compresa tra 1 mm e 5 mm (arrotondare misurazioni comprese tra 1.0-1.9 mm a 2 mm)

T1b: tumore dalla dimensione >5 mm e ≤ 10 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⁾

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 m)⁽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 omolterali e in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari (livello I-II)

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

N3a: metastasi nei linfonodi sottoclaveari omolaterali

N3b: metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari

N3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari

Metastasi a distanza (M):

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

M0: non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza

cM0(i+): non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza, ma depositi di cellule tumorali evidenziati mediante biologia molecolare o microscopicamente nel sangue, midollo osseo o in altri



Classificazione AJCC 2017 (Ottava edizione)

tessuti diversi dai linfonodi regionali, di dimensioni non superiori a 0,2 mm in una paziente senza segni o sintomi di metastasi

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

Classificazione patologica

pT: Tumore primitivo

La classificazione patologica del tumore primitivo corrisponde a quella clinica.

pN: Linfonodi regionali (5)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

16.**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.

NOTA: Il carcinoma lobulare in situ (LCIS) èun'entità benigna ed è stata rimossa dalla stadi azione TNM del Manuale AJJC-Ottava edizione

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	МО
Stadio IIIC	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

^{*}T1 include T1mic

⁽³⁾ Il carcinoma infiammatorio è caratterizzato da alterazioni cutanee tipiche che coinvolgono un terzo o più della cute mammaria. E' importante sottolineare che la diagnosi di carcinoma infiammatorio è fondamentalmente clinica. Le alterazioni della cute posono 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) cN1 mi 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) dovreebbero essere aggiunti alla categoria N per denotare la conferma di metastasi basata sul linfonodo sentinella o su FNA/core biopsy, rispettivamente

⁽⁶⁾ Clinicamente rilevabili= rilevati mediante studi di diagnostica per immagini (esclusa la linfoscintigrafia) o mediante esame clinico e con caratteristiche altamente sospette per malignità o presunta macrometastasi patologica in base ad agoaspirato con ago sottile ed esame citologico.

^{**} I tumori T0 e T1 con sole micrometastasi linfonodali, sono esclusi dallo stadio II A e classsificati 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).



Ti	Т	N	M	G	Stato di Her2*	Stato di ER	Stato di PgR	Prognostic Stage Group		
T1	Tis	N0	M0	1-3	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	0		
T1	T1	N0	M0	1	Positivo	Qualsiasi	Qualsiasi	IA		
T1							Positivo			
TO-1			M0		Positivo	Positivo	Positivo			
TO-1				3			Qualsiasi			
T0-1						_ `	_ `			
Pannello MultiGenico** - Oncotype DX Recurrence Score <11										
Pannello MultiGenico** - Oncotype DX Recurrence Score <11										
T1-2	T0-1	N1mi	M0	3	Positivo	Positivo	Qualsiasi	IA		
T1-2										
T1										
T1 N0 M0 1 Negativo Positivo Positivo IB T1 N0 M0 2 Positivo Positivo Negativo Negativo T1 N0 M0 2 Positivo Negativo Qualsiasi IB T1 N0 M0 3 Positivo Negativo Qualsiasi IB T1 N0 M0 3 Positivo Negativo Positivo IB T0-1 N1mi M0 1 Negativo Positivo Negativo IB T0-1 N1mi M0 1 Negativo Positivo Negativo Positivo IB T0-1 N1mi M0 2 Positivo Negativo Qualsiasi IB T0-1 N1mi M0 2 Positivo Negativo Qualsiasi IB T0-1 N1mi M0 3 Positivo Negativo Qualsiasi IB T0-1 </td <td>T1-2</td> <td>N0</td> <td>M0</td> <td>1-3</td> <td>Negativo</td> <td>Positivo</td> <td>Qualsiasi</td> <td>IA</td>	T1-2	N0	M0	1-3	Negativo	Positivo	Qualsiasi	IA		
T1 N0 M0 1 Negativo Positivo Positivo IB T1 N0 M0 2 Positivo Positivo Negativo Negativo T1 N0 M0 2 Positivo Negativo Qualsiasi IB T1 N0 M0 3 Positivo Negativo Qualsiasi IB T1 N0 M0 3 Positivo Negativo Positivo IB T0-1 N1mi M0 1 Negativo Positivo Negativo IB T0-1 N1mi M0 1 Negativo Positivo Negativo Positivo IB T0-1 N1mi M0 2 Positivo Negativo Qualsiasi IB T0-1 N1mi M0 2 Positivo Negativo Qualsiasi IB T0-1 N1mi M0 3 Positivo Negativo Qualsiasi IB T0-1 </td <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td>										
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 Positivo IB T1 N0 M0 3 Negativo Positivo Positivo IB T0-1 N1mi M0 1 Negativo Positivo Negativo IB T0-1 N1mi M0 2 Positivo Negativo Positivo IB T0-1 N1mi M0 2 Positivo Negativo Positivo IB T0-1 N1mi M0 2 Positivo Negativo Positivo IB T0-1 N1mi M0 3 Negativo Positivo Positivo IB T0-1 N1mi <t< td=""><td></td><td></td><td></td><td></td><td>·</td><td></td><td></td><td></td></t<>					·					
T1 N0 M0 2 Positivo Negativo Qualsiasi IB T1 N0 M0 2 Negativo Negativo Positivo IB T1 N0 M0 3 Positivo Negativo Positivo IB T0-1 N1mi M0 1 Negativo Positivo Positivo IB T0-1 N1mi M0 1 Negativo Positivo Positivo IB T0-1 N1mi M0 1 Negativo Positivo Positivo IB T0-1 N1mi M0 2 Positivo Positivo Positivo IB T0-1 N1mi M0 2 Positivo Negativo Positivo IB T0-1 N1mi M0 3 Positivo Negativo Positivo IB T0-1 N1mi M0 3 Negativo Positivo Positivo IB T0-1 N1mi										
T1 N0 M0 2 Negativo Positivo IB T1 N0 M0 3 Positivo Negativo Qualsiasi IB T0-1 N1mi M0 1 Negativo Positivo Negativo IB T0-1 N1mi M0 1 Negativo Positivo Negativo IB T0-1 N1mi M0 2 Positivo Negativo Positivo 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 Positivo IB T0-1 N1mi M0 3 Negativo Negativo Positivo IB T0-1 N1mi M0 3 Negativo Positivo IB T2 N0 M0 1,2										
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 2 Positivo Negativo Positivo IB T0-1 N1mi M0 2 Positivo Negativo Qualsiasi IB T0-1 N1mi M0 2 Negativo Negativo Positivo IB T0-1 N1mi M0 2 Negativo Negativo Positivo IB T0-1 N1mi M0 3 Negativo Positivo Positivo IB T0-1 N1mi M0 3 Negativo Positivo Positivo IB T2 N0 M0 1-3 Positivo Positivo Positivo IB T1 N1	T1		M0		Positivo	Negativo	_			
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 Negativo Qualsiasi IB T0-1 N1mi M0 2 Positivo Negativo Qualsiasi IB T0-1 N1mi M0 2 Negativo Negativo Positivo IB T0-1 N1mi M0 3 Negativo Positivo Positivo IB T0-1 N1mi M0 3 Negativo Positivo Positivo IB T2 N0 M0 1-2 Negativo Positivo Positivo IB T1 N1 M0 1-2 Negativo Positivo IB T2 N1 M0							Positivo			
T0-1 N1mi M0 1 Negativo Positivo Negativo IB T0-1 N1mi M0 1 Negativo Negativo Positivo IB T0-1 N1mi M0 2 Positivo Negativo Qualsiasi IB T0-1 N1mi M0 2 Positivo Negativo Positivo IB T0-1 N1mi M0 2 Negativo Negativo Positivo IB T0-1 N1mi M0 3 Positivo Negativo Positivo IB T0-1 N1mi M0 3 Negativo Positivo Positivo IB T2 N0 M0 1-3 Positivo Positivo Positivo IB T1 N1 M0 1-2 Negativo Positivo Positivo IB T1 N1 M0 1-2 Negativo Positivo Positivo IB*** T2 N1 <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Positivo</td> <td></td> <td>Qualsiasi</td> <td></td>					Positivo		Qualsiasi			
T0-1		N0		3	Negativo	Positivo	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 Positivo Positivo IB T0-1 N1mi M0 3 Negativo Positivo Positivo IB T0-1 N1mi 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 T2 N1 M0 1-2 Negativo Positivo Positivo IB*** T2 N1 M0 1 Negativo Positivo Positivo IB**** T2 N1<				1	Negativo	Positivo				
T0-1							Positivo			
T0-1										
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 Positivo IB**** T3 N1-2 M0 1 Positivo Positivo Positivo IB**** T3 N1-2 M0 1 Negativo Negativo Negativo IIA****		N1mi			Positivo	Negativo	Qualsiasi			
T0-1 N1mi M0 3 Negativo Positivo Positivo IB T2 N0 M0 1-3 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**** T2 N1 M0 2 Positivo Positivo Positivo IB**** T3 N1-2 M0 1-2 Positivo Positivo Positivo IB**** T3 N1-2 M0 1 Negativo Positivo Positivo IIA**** T1 N0 M0							Positivo			
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 Positivo Positivo Positivo IB*** T2 N1 M0 1 Positivo Positivo Positivo IB*** T3 N1-2 M0 1 Positivo Positivo Negativo IB**** T1 N0 M0<	T0-1	N1mi	M0	3	Positivo	Negativo	Qualsiasi	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*** T2 N1 M0 2 Positivo Positivo Positivo IB*** T2 N1 M0 1 Positivo Positivo Positivo IB*** T3 N1-2 M0 1 Positivo Positivo Positivo IB*** T3 N1-2 M0 1 Negativo Positivo Positivo IB**** T1 N0 M0 1 Negativo Negativo Negativo Negativo IIA**** T1<	T0-1	N1mi	M0	3	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 1 Positivo Positivo Positivo IB*** T3 N1-2 M0 1 Negativo Positivo Positivo IB*** T4 N0 M0 2 Positivo Negativo IIA**** T1 N0 M0 3 Negativo Negativo IIA**** T1 N0 M0 3	T2	N0	M0	1-3	Positivo	Positivo	Positivo	IB		
T1N1M01-2NegativoPositivoPositivoIBT2N1M01NegativoPositivoPositivoIB***T2N1M02PositivoPositivoPositivoIB***T0-2N2M01-2PositivoPositivoPositivoIB***T3N1-2M01PositivoPositivoPositivoIB***T3N1-2M02PositivoPositivoPositivoIB***T1N0M02NegativoNegativoNegativoIIA***T1N0M03NegativoNegativoNegativoIIA***T1N0M03NegativoPositivoIIA***T1N0M03NegativoNegativoNegativoIIA***T1N0M03NegativoNegativoNegativoIIA***T0-1N1miM01NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1M01PositivoNegativoNegativoIIAT0-1N1M01	T2	N0	M0	1,2	Negativo	Positivo	Positivo	IB		
T1N1M01-2NegativoPositivoPositivoIBT2N1M01NegativoPositivoPositivoIB***T2N1M02PositivoPositivoPositivoIB***T0-2N2M01-2PositivoPositivoPositivoIB***T3N1-2M01PositivoPositivoPositivoIB***T3N1-2M02PositivoPositivoPositivoIB***T1N0M02NegativoNegativoNegativoIIA***T1N0M03NegativoNegativoNegativoIIA***T1N0M03NegativoPositivoIIA***T1N0M03NegativoNegativoNegativoIIA***T1N0M03NegativoNegativoNegativoIIA***T0-1N1miM01NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1M01PositivoNegativoNegativoIIAT0-1N1M01	T1	N1	M0	1-3	Positivo	Positivo	Positivo	IB		
T2N1M01NegativoPositivoPositivoIB***T2N1M02PositivoPositivoPositivoIB***T0-2N2M01-2PositivoPositivoPositivoIB***T3N1-2M01PositivoPositivoPositivoIB***T3N1-2M02PositivoPositivoPositivoIB***T1N0M01NegativoNegativoNegativoIIA***T1N0M03NegativoPositivoNegativoIIA***T1N0M03NegativoPositivoNegativoIIA***T1N0M03NegativoNegativoNegativoIIA***T0-1N1miM01NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM02NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1M01PositivoNegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1M01-2PositivoNegativoQualsiasiI	T1	N1	M0		Negativo	Positivo	Positivo	IB		
T0-2N2M01-2PositivoPositivoPositivoIB***T3N1-2M01PositivoPositivoPositivoIB***T3N1-2M02PositivoPositivoPositivoIB***T1N0M01NegativoNegativoNegativoIIA***T1N0M03NegativoPositivoNegativoIIA***T1N0M03NegativoNegativoPositivoIIA***T1N0M03NegativoNegativoNegativoIIA***T1N0M03NegativoNegativoNegativoIIA***T0-1N1miM01NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoPositivoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM01PositivoNegativoNegativoIIAT0-1N1M01PositivoNegativoQualsiasiIIAT0-1N1M01-2PositivoNegativoQualsiasiIIA	T2			1						
T3 N1-2 M0 1 Positivo Positivo IB*** T3 N1-2 M0 2 Positivo Positivo IB*** T1 N0 M0 1 Negativo Negativo Negativo IIA*** T1 N0 M0 3 Negativo Negativo Negativo IIA*** T1 N0 M0 3 Negativo Negativo Negativo IIA*** T1 N0 M0 3 Negativo Negativo Negativo IIA*** T1 N0 M0 M0 3 Negativo Negativo IIA*** T1 N0 M0 M0 3 Negativo Negativo Positivo IIA*** T1 N0 M0 M0 3 Negativo Negativo Negativo IIA*** T1 N1	T2	N1	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 Positivo Negativo IIA*** T1 N0 M0 3 Negativo Negativo Negativo IIA*** T1 N0 M0 3 Negativo Negativo Negativo IIA*** T1 N0 M0 1 Negativo Negativo Negativo IIA*** T1 N0 M0 3 Negativo Negativo Negativo IIA*** T1 N1 N1 N1 N1 N1 Negativo Negativo Negativo IIA T1 N1 N1 N1 N1 Negativo Negativo Negativo IIA T1 N1 N1 N1 N1 Negativo Negativo Negativo IIA T1 N1 N1 N1 N1 Negativo Negativo Negativo IIA T1 N1 N1 N1 N1 Negativo Negativo Negativo IIA T1 N1 N1 N1 N1 Negativo Negativo Negativo IIA T1 N1 N1 N1 N1 Negativo Negativo Negativo IIA T1 N1 N1 N1 N1 N1 Negativo Negativo Negativo IIA T1 N1	T0-2	N2	M0	1-2	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 Positivo IIA*** T1 N0 M0 M0 3 Negativo Negativo Negativo IIA*** T1 N0 M0 M0 1 Negativo Negativo Negativo IIA*** T0-1 N1mi M0 1 Negativo Negativo Negativo IIA T0-1 N1mi M0 3 Negativo Positivo 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 Positivo IIA T0-1 N1mi M0 3 Negativo Negativo Positivo IIA T0-1 N1mi M0 1 Positivo Negativo Negativo IIA T0-1 N1 N1 M0 1 Positivo Positivo Negativo IIA	T3	N1-2	M0	1	Positivo	Positivo	Positivo	IB***		
T1N0M02NegativoNegativoNegativoIIA***T1N0M03NegativoPositivoNegativoIIA***T1N0M03NegativoNegativoPositivoIIA***T1N0M03NegativoNegativoNegativoIIA***T0-1N1miM01NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM02NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoPositivoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1M01PositivoPositivoNegativoIIAT0-1N1M01-2PositivoNegativoQualsiasiIIA	T3	N1-2	M0	2	Positivo	Positivo	Positivo	IB***		
T1N0M02NegativoNegativoNegativoIIA***T1N0M03NegativoPositivoNegativoIIA***T1N0M03NegativoNegativoPositivoIIA***T1N0M03NegativoNegativoNegativoIIA***T0-1N1miM01NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM02NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoPositivoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1M01PositivoPositivoNegativoIIAT0-1N1M01-2PositivoNegativoQualsiasiIIA										
T1N0M02NegativoNegativoNegativoIIA***T1N0M03NegativoPositivoNegativoIIA***T1N0M03NegativoNegativoPositivoIIA***T1N0M03NegativoNegativoNegativoIIA***T0-1N1miM01NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM02NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoPositivoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1M01PositivoPositivoNegativoIIAT0-1N1M01-2PositivoNegativoQualsiasiIIA	T1	N0	M0	1	Negativo	Negativo	Negativo	IIA***		
T1N0M03NegativoNegativoPositivoIIA***T1N0M03NegativoNegativoNegativoIIA***T0-1N1miM01NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM02NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoPositivoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoPositivoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1M01PositivoPositivoNegativoIIAT0-1N1M01-2PositivoNegativoQualsiasiIIA	T1	N0	M0	2		Negativo	Negativo	IIA***		
T1N0M03NegativoNegativoPositivoIIA***T1N0M03NegativoNegativoNegativoIIA***T0-1N1miM01NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM02NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoPositivoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoPositivoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1M01PositivoPositivoNegativoIIAT0-1N1M01-2PositivoNegativoQualsiasiIIA	T1	N0	M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIA***		
T1N0M03NegativoNegativoNegativoIIA***T0-1N1miM01NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM02NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoPositivoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoPositivoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1M01PositivoPositivoNegativoIIAT0-1N1M01-2PositivoNegativoQualsiasiIIA	T1	N0	M0					IIA***		
T0-1N1miM01NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM02NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoPositivoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoPositivoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1M01PositivoPositivoNegativoIIAT0-1N1M01-2PositivoNegativoQualsiasiIIA	T1	N0	M0	3			Negativo	IIA***		
T0-1N1miM02NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoPositivoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoPositivoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1M01PositivoPositivoNegativoIIAT0-1N1M01-2PositivoNegativoQualsiasiIIA	T0-1	N1mi	M0	1				IIA		
T0-1N1miM03NegativoPositivoNegativoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoPositivoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1M01PositivoPositivoNegativoIIAT0-1N1M01-2PositivoNegativoQualsiasiIIA	T0-1	N1mi	M0	2				IIA		
T0-1N1miM03NegativoNegativoPositivoIIAT0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1M01PositivoPositivoNegativoIIAT0-1N1M01-2PositivoNegativoQualsiasiIIA			M0							
T0-1N1miM03NegativoNegativoNegativoIIAT0-1N1M01PositivoPositivoNegativoIIAT0-1N1M01-2PositivoNegativoQualsiasiIIA										
T0-1N1M01PositivoPositivoNegativoIIAT0-1N1M01-2PositivoNegativoQualsiasiIIA	T0-1		M0	3						
T0-1 N1 M0 1-2 Positivo Negativo Qualsiasi IIA	T0-1		M0	1						
ŭ ·										
10-1 NI WIO I Negativo Positivo Negativo IIA	T0-1	N1	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIA		



		1	1	T		1	
T0-1	N1	M0	1	Negativo	Negativo	Positivo	IIA
T0-1	N1	M 0	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
				<u>g</u>			
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 N0	M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	IIB
T2	N0	M0	2	Negativo	Negativo	Positivo	IIB
T2	N0 N0	M0	3	Positivo	Positivo	Negativo	IIB
T2	NO NO	M0	3	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIB
T2	N1	M0	1	Positivo	Qualsiasi	`	IIB
T2	N1	M0			_ `	Qualsiasi	IIB
T0-2	N1 N2		1	Negativo	Negativo	Positivo	
		M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo	Positivo	Positivo	IIB
T3	N1-2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIB
Т3	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 M0	3	Negativo	Positivo	Negativo	IIIA***
T2	N0 N0	M0 M0 M0	3 3	Negativo Negativo	Positivo Negativo	Negativo Qualsiasi	IIIA*** IIIA***
T2 T2	N0 N0 N1	M0 M0 M0 M0	3 3 1	Negativo Negativo Negativo	Positivo Negativo Positivo	Negativo Qualsiasi Negativo	IIIA*** IIIA*** IIIA
T2 T2 T2	N0 N0 N1 N1	M0 M0 M0 M0 M0	3 3 1 2	Negativo Negativo Negativo Positivo	Positivo Negativo Positivo Negativo	Negativo Qualsiasi Negativo Negativo	IIIA*** IIIA*** IIIA
T2 T2 T2 T2	N0 N0 N1 N1	M0 M0 M0 M0 M0 M0	3 3 1 2 2	Negativo Negativo Negativo Positivo Negativo	Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo	Negativo Qualsiasi Negativo Negativo Negativo	IIIA*** IIIA*** IIIA IIIA IIIA
T2 T2 T2 T2 T2 T2	N0 N0 N1 N1 N1 N1	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0	3 3 1 2 2 3	Negativo Negativo Negativo Positivo Negativo Positivo	Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo	Negativo Qualsiasi Negativo Negativo Negativo Negativo	IIIA*** IIIA*** IIIA IIIA IIIA IIIA
T2 T2 T2 T2 T2 T2 T2	N0 N0 N1 N1 N1 N1 N1	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0	3 3 1 2 2 2 3 3	Negativo Negativo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo	Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Negativo	Negativo Qualsiasi Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo	IIIA*** IIIA** IIIA IIIA IIIA IIIA IIIA
T2 T2 T2 T2 T2 T2 T2 T2 T3	N0 N0 N1 N1 N1 N1 N1 N1	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0	3 3 1 2 2 2 3 3 1	Negativo Negativo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Negativo Negativo	Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Negativo Negativo Positivo	Negativo Qualsiasi Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo	IIIA*** IIIA** IIIA IIIA IIIA IIIA IIIA
T2 T2 T2 T2 T2 T2 T2 T2 T3 T3	N0 N0 N1 N1 N1 N1 N1	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0	3 3 1 2 2 3 3 1 2	Negativo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo	Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Negativo Negativo	Negativo Qualsiasi Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo	IIIA*** IIIA** IIIA IIIA IIIA IIIA IIIA
T2 T2 T2 T2 T2 T2 T2 T3 T3 T3	N0 N0 N1 N1 N1 N1 N1 N1	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0	3 3 1 2 2 3 3 3 1 2 2	Negativo Negativo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Negativo Negativo	Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Negativo Negativo Positivo	Negativo Qualsiasi Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo	IIIA*** IIIA** IIIA IIIA IIIA IIIA IIIA
T2 T2 T2 T2 T2 T2 T2 T2 T3 T3	N0 N0 N1 N1 N1 N1 N1 N1 N0 N0	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0	3 3 1 2 2 3 3 1 2 2 2 3	Negativo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo	Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Negativo Negativo	Negativo Qualsiasi Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo	IIIA*** IIIA*** IIIA IIIA IIIA IIIA III
T2 T2 T2 T2 T2 T2 T2 T3 T3 T3	N0 N0 N1 N1 N1 N1 N1 N1 N0 N0	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0	3 3 1 2 2 3 3 3 1 2 2	Negativo Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Negativo Negativo Negativo	Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo	Negativo Qualsiasi Negativo	IIIA*** IIIA*** IIIA IIIA IIIA IIIA III
T2 T2 T2 T2 T2 T2 T2 T3 T3 T3 T3	N0 N0 N1 N1 N1 N1 N1 N0 N0 N0	M0 M	3 3 1 2 2 3 3 1 2 2 2 3	Negativo Negativo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Negativo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo	Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo	Negativo Qualsiasi Negativo	IIIA*** IIIA** IIIA IIIA IIIA IIIA IIIA
T2 T2 T2 T2 T2 T2 T2 T3 T3 T3 T3 T3	N0 N0 N1 N1 N1 N1 N1 N1 N0 N0 N0 N0 N0 N0	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0	3 3 1 2 2 3 3 1 2 2 2 3	Negativo Negativo Negativo Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo	Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Negativo	Negativo Qualsiasi Negativo	IIIA*** IIIA*** IIIA IIIA IIIA IIIA III
T2 T2 T2 T2 T2 T2 T3 T3 T3 T3 T3 T3 T0-2	N0 N0 N1 N1 N1 N1 N1 N1 N0 N0 N0 N0 N0 N0 N0 N0 N2	M0 M	3 3 1 2 2 3 3 1 2 2 2 3 3 1	Negativo Negativo Negativo Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo	Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo	Negativo Qualsiasi Negativo	IIIA*** IIIA*** IIIA IIIA IIIA IIIA III
T2 T2 T2 T2 T2 T2 T3 T3 T3 T3 T3 T3 T0-2 T0-2	N0 N0 N1 N1 N1 N1 N1 N1 N0 N0 N0 N0 N0 N0 N0 N0 N2 N2	M0 M	3 3 1 2 2 3 3 1 2 2 3 3 1 1 1	Negativo Negativo Positivo	Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo	Negativo Qualsiasi Negativo Qualsiasi	IIIA*** IIIA*** IIIA IIIA IIIA IIIA III
T2 T2 T2 T2 T2 T2 T3 T3 T3 T3 T3 T0-2 T0-2 T0-2	N0 N0 N1 N1 N1 N1 N1 N1 N0	M0 M	3 3 1 2 2 3 3 1 2 2 2 3 3 3 1 1 1 1	Negativo Negativo Negativo Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo	Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo	Negativo Qualsiasi Negativo Qualsiasi Negativo	IIIA*** IIIA*** IIIA IIIA IIIA IIIA III
T2 T2 T2 T2 T2 T2 T3 T3 T3 T3 T3 T0-2 T0-2 T0-2 T0-2	N0 N0 N1 N1 N1 N1 N1 N1 N0 N2 N2 N2 N2 N2	M0 M	3 3 1 2 2 3 3 1 2 2 2 3 3 1 1 1 1	Negativo Negativo Negativo Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo	Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo	Negativo Qualsiasi Negativo Qualsiasi Negativo Positivo	IIIA*** IIIA*** IIIA IIIA IIIA IIIA III
T2 T2 T2 T2 T2 T2 T3 T3 T3 T3 T3 T0-2 T0-2 T0-2 T0-2 T0-2 T0-2	N0 N0 N1 N1 N1 N1 N1 N1 N0 N0 N0 N0 N0 N0 N0 N2 N2 N2 N2 N2 N2 N2	M0 M	3 3 1 2 2 3 3 1 2 2 2 3 3 1 1 1 1 1 1	Negativo Negativo Negativo Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo	Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo	Negativo Qualsiasi Negativo Qualsiasi Negativo Positivo Negativo Qualsiasi	IIIA*** IIIA*** IIIA IIIA IIIA IIIA III
T2 T2 T2 T2 T2 T2 T3 T3 T3 T3 T3 T0-2 T0-2 T0-2 T0-2 T0-2 T0-2 T0-2 T0-2	N0 N0 N1 N1 N1 N1 N1 N0 N0 N0 N0 N0 N0 N0 N0 N2	M0 M	3 3 1 2 2 3 3 1 2 2 3 3 1 1 1 1 1 1 1 2 2	Negativo Negativo Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Negativo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Positivo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo Positivo Positivo	Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Positivo Negativo Negativo Negativo Negativo Negativo	Negativo Qualsiasi Negativo Positivo Negativo Negativo	IIIA*** IIIA*** IIIA IIIA IIIA IIIA III



Т3	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***
Quaisiasi	113	WIO	1	Negativo	FOSITIVO	FOSITIVO	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	NO NO	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		IIIB
T0-2	N2	M0	3	Positivo		Negativo	IIIB
			3		Negativo Positivo	Qualsiasi	
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Positivo	Positivo	IIIB
	N1-2	M0		Negativo		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
TO	NI1	MO	2	Nicadian	Nicadian	Ossalsiasi	IIIC***
T2	N1	M0	3	Negativo	Negativo	Qualsiasi	_
T3	NO NO	M0	3	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIC IIIC***
T0-2	N2	M0	2	Negativo	Negativo	Negativo	
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 N0-2	M0	1	Negativo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	1 INU-7	M0	1	Negativo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
1 (11) 4		MO	2	D'''	D''	NT.	IIIC
T4	N0-2	M0	2	Positivo	Positivo	Negativo	IIIC
T4	N0-2 N0-2	M0	2	Positivo	Negativo	Qualsiasi	IIIC
T4 T4	N0-2 N0-2 N0-2	M0 M0	2 2	Positivo Negativo	Negativo Positivo	Qualsiasi Negativo	IIIC IIIC
T4 T4 T4	N0-2 N0-2 N0-2 N0-2	M0 M0 M0	2 2 2	Positivo Negativo Negativo	Negativo Positivo Negativo	Qualsiasi Negativo Qualsiasi	IIIC IIIC IIIC
T4 T4 T4 T4	N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2	M0 M0 M0 M0	2 2 2 3	Positivo Negativo Negativo Positivo	Negativo Positivo Negativo Positivo	Qualsiasi Negativo Qualsiasi Negativo	IIIC IIIC IIIC
T4 T4 T4 T4 T4	N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2	M0 M0 M0 M0 M0	2 2 2 3 3	Positivo Negativo Negativo Positivo Positivo	Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo	Qualsiasi Negativo Qualsiasi Negativo Qualsiasi	IIIC IIIC IIIC IIIC IIIC
T4 T4 T4 T4 T4 T4	N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2	M0 M0 M0 M0 M0 M0	2 2 2 3 3 3	Positivo Negativo Positivo Positivo Negativo	Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Qualsiasi	Qualsiasi Negativo Qualsiasi Negativo Qualsiasi Qualsiasi	IIIC IIIC IIIC IIIC IIIC IIIC IIIC
T4 T4 T4 T4 T4 T4 T4 Qualsiasi	N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N3	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0	2 2 2 3 3 3 1	Positivo Negativo Positivo Positivo Negativo Negativo Negativo	Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Qualsiasi Positivo	Qualsiasi Negativo Qualsiasi Negativo Qualsiasi Qualsiasi Negativo	IIIC IIIC IIIC IIIC IIIC IIIC IIIC III
T4 T4 T4 T4 T4 T4 T4 Qualsiasi Qualsiasi	N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0	2 2 2 3 3 3 1 1	Positivo Negativo Positivo Positivo Negativo Negativo Negativo Negativo	Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Qualsiasi Positivo Negativo	Qualsiasi Negativo Qualsiasi Negativo Qualsiasi Qualsiasi Negativo Qualsiasi	IIIC IIIC IIIC IIIC IIIC IIIC IIIC III
T4 T4 T4 T4 T4 T4 Qualsiasi Qualsiasi Qualsiasi	N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0	2 2 2 3 3 3 1 1 2	Positivo Negativo Positivo Positivo Negativo Negativo Negativo Negativo Positivo	Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Qualsiasi Positivo Negativo Positivo	Qualsiasi Negativo Qualsiasi Negativo Qualsiasi Qualsiasi Negativo Qualsiasi Negativo	IIIC IIIC IIIC IIIC IIIC IIIC IIIC III
T4 T4 T4 T4 T4 T4 Qualsiasi Qualsiasi Qualsiasi Qualsiasi	N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0	2 2 3 3 3 1 1 1 2	Positivo Negativo Positivo Positivo Negativo Negativo Negativo Negativo Positivo Positivo	Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Qualsiasi Positivo Negativo Positivo Negativo Negativo	Qualsiasi Negativo Qualsiasi Negativo Qualsiasi Qualsiasi Negativo Qualsiasi Negativo Qualsiasi	IIIC IIIC IIIC IIIC IIIC IIIC IIIC III
T4 T4 T4 T4 T4 T4 Qualsiasi Qualsiasi Qualsiasi	N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2 N0-2	M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0 M0	2 2 2 3 3 3 1 1 2	Positivo Negativo Positivo Positivo Negativo Negativo Negativo Negativo Positivo	Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Qualsiasi Positivo Negativo Positivo	Qualsiasi Negativo Qualsiasi Negativo Qualsiasi Qualsiasi Negativo Qualsiasi Negativo	IIIC IIIC IIIC IIIC IIIC IIIC IIIC III



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 \geq 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)