

Linee guida

CARCINOMA MAMMARIO AVANZATO

Edizione 2023

In collaborazione con



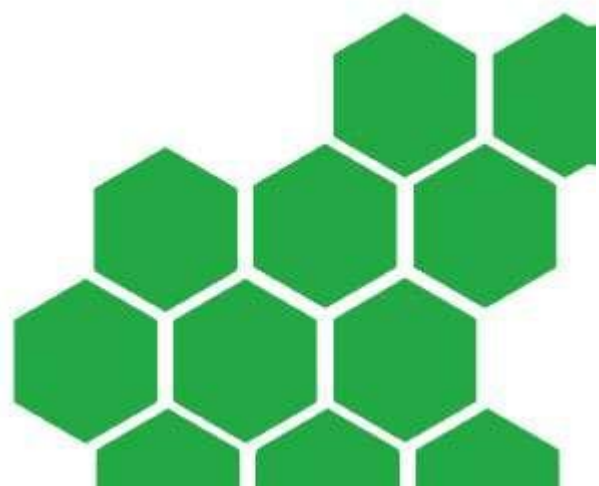
Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana della International Academy of Pathology



SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE



Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 16 ottobre 2023**

Coordinatore	Fabio Puglisi Oncologo Medico	AIOM	Dipartimento di Oncologia Medica, Centro di Riferimento Oncologico (CRO) IRCCS, Aviano (PN), e Università degli Studi di Udine
Segretario	Giuseppe Curigliano Oncologo Medico	AIOM	Sviluppo di Nuovi Farmaci per Terapie Innovative, Istituto Europeo di Oncologia (IEO) IRCCS, Milano, e Università degli Studi di Milano
Membri del panel di esperti	Demetrio Aricò Medico Nucleare	AIMN	Humanitas Istituto Clinico Catanese, Misterbianco (CT)
	Grazia Arpino Oncologo Medico	AIOM	Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi Federico II, Napoli
	Giampaolo Bianchini Oncologo Medico	AIOM	Dipartimento di Oncologia Medica, Ospedale San Raffaele, Milano
	Simona Borghesi Radioterapista	AIRO	Unità di Radioterapia Oncologica Arezzo-Valdarno, Azienda USL Toscana Sud Est
	Isabella Castellano Patologo	SIAPeC - IAP	Città della Salute e della Scienza, Presidio Molinette, Torino, e Università degli Studi di Torino
	Carmen Criscitiello Oncologo Medico	AIOM	Sviluppo di Nuovi Farmaci per Terapie Innovative, Istituto Europeo di Oncologia (IEO) IRCCS, Milano, e Università degli Studi di Milano
	Carmine De Angelis Oncologo Medico	AIOM	Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi Federico II, Napoli
	Arianna Dri Specializzando in Oncologia Medica	AIOM	Dipartimento di Oncologia Medica, Centro di Riferimento Oncologico (CRO) IRCCS, Aviano (PN), e Università degli Studi di Udine
	Alessandra Gennari Oncologo Medico	AIOM	Azienda Ospedaliero-Universitaria Maggiore della Carità, Novara, e Università del Piemonte Orientale
Lorenzo Gerratana Oncologo Medico	AIOM	Dipartimento di Oncologia Medica, Centro di Riferimento Oncologico (CRO) IRCCS, Aviano (PN), e Università degli Studi di Udine	

	Valentina Guarneri Oncologo Medico	AIOM	Oncologia Medica 2, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova, e DiSCOG, Università degli Studi di Padova
	Luca Malorni Oncologo Medico	AIOM	Dipartimento di Oncologia Medica “Sandro Pitigliani”, Ospedale di Prato, Azienda USL Toscana Centro, Prato
	Laura Martincich Radiologo	SIRM	S.C. Radiodiagnostica, Ospedale Cardinal Massaia, ASL AT, Asti
	Federica Martorana Oncologo Medico	AIOM	Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania
	Francesca Rovera Chirurgo	ANISC	S.S.D. Breast Unit, ASST Sette Laghi, Università degli Studi dell’Insubria, Varese
Revisori	Cynthia Aristei Radioterapista	AIRO	Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia
	Massimo Calabrese Radiologo	SIRM	Radiologia Oncologica e Senologica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova
	Saverio Cinieri Oncologo Medico	AIOM	U.O.C. Oncologia, ASL Brindisi
	Michelino De Laurentiis Oncologo Medico	AIOM	Oncologia Clinica Sperimentale di Senologia, Dipartimento di Senologia, Istituto Nazionale Tumori IRCCS “Fondazione G. Pascale”, Napoli
	Laura Evangelista Medico Nucleare	AIMN	Medicina Nucleare, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)
	Stefania Gori Oncologo Medico	AIOM	Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)
	Antonio Rizzo Patologo	SIAPeC - IAP	Humanitas Istituto Clinico Catanese, Misterbianco (CT)
	Andrea Salvetti MMG	SIMG	Medico di Medicina Generale, ASL 9, Grosseto
	Corrado Tinetti Chirurgo	ANISC	Senologia, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)


Gruppo metodologico	Michela Cinquini	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
	Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Ricerca bibliografica
	Antonino Carmelo Tralongo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
	Giovanni Pappagallo	Dipartimento di Oncologia ULSS 13, Mirano (Venezia) - Valutazione e sintesi delle prove

INDICE

Come leggere le raccomandazioni	6
Scopo e obiettivi della Linea guida	8
Algoritmi	9
1. Principi generali	12
2. Epidemiologia e fattori di rischio	14
3. Diagnosi, stadiazione e monitoraggio	16
4. Biomarcatori predittivi	18
5. Trattamento sistemico del carcinoma mammario localmente avanzato e metastatico	23
5.1 Carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo	23
5.1.1 Prima linea.....	23
5.1.2 Seconda linea.....	26
5.1.3 Terza linea e successive.....	30
5.2 Carcinoma mammario HER2-positivo.....	31
5.2.1 Prima linea.....	31
5.2.2 Seconda linea.....	34
5.2.3 Terza linea e successive.....	36
5.3 Carcinoma mammario triplo negativo	39
5.3.1 Prima linea	39
5.3.2 Seconda linea e successive	44
6. Malattia oligometastatica e trattamenti locoregionali	52
6.1 Radioterapia stereotassica	52
6.2 Trattamento delle metastasi encefaliche.....	54
6.3 Chirurgia del tumore primitivo.....	55
7. Terapia farmacologica delle metastasi ossee	58
8. Cure di supporto	60
<i>Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE).....</i>	61
<i>Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi</i>	74
<i>Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche: Metodologia applicata alle linee guida AIOM</i>	82
<i>Appendice 4: Commenti dei revisori esterni</i>	109
<i>Appendice 5: Conflitti di interesse.....</i>	111

Come leggere le raccomandazioni*

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

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

(1) Qualità globale delle evidenze: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

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

(2) RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

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

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

(3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

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

CONFLITTO DI INTERESSE

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

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

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

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

GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

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

Scopo e obiettivi della Linea guida

Le finalità delle Linee guida AIOM sono:

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

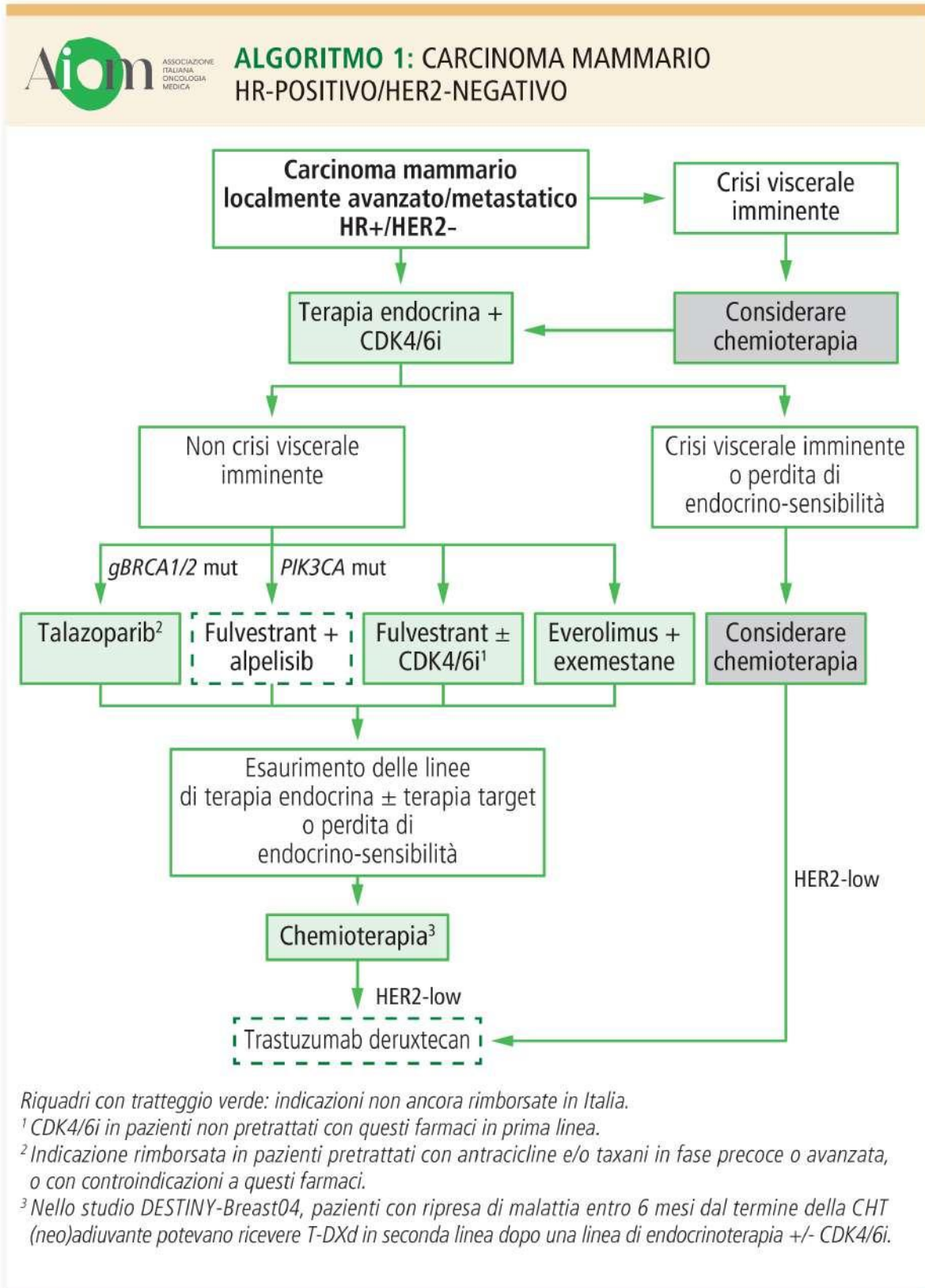
Attualmente le Linee guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee guida, in attesa di produrre anche Linee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

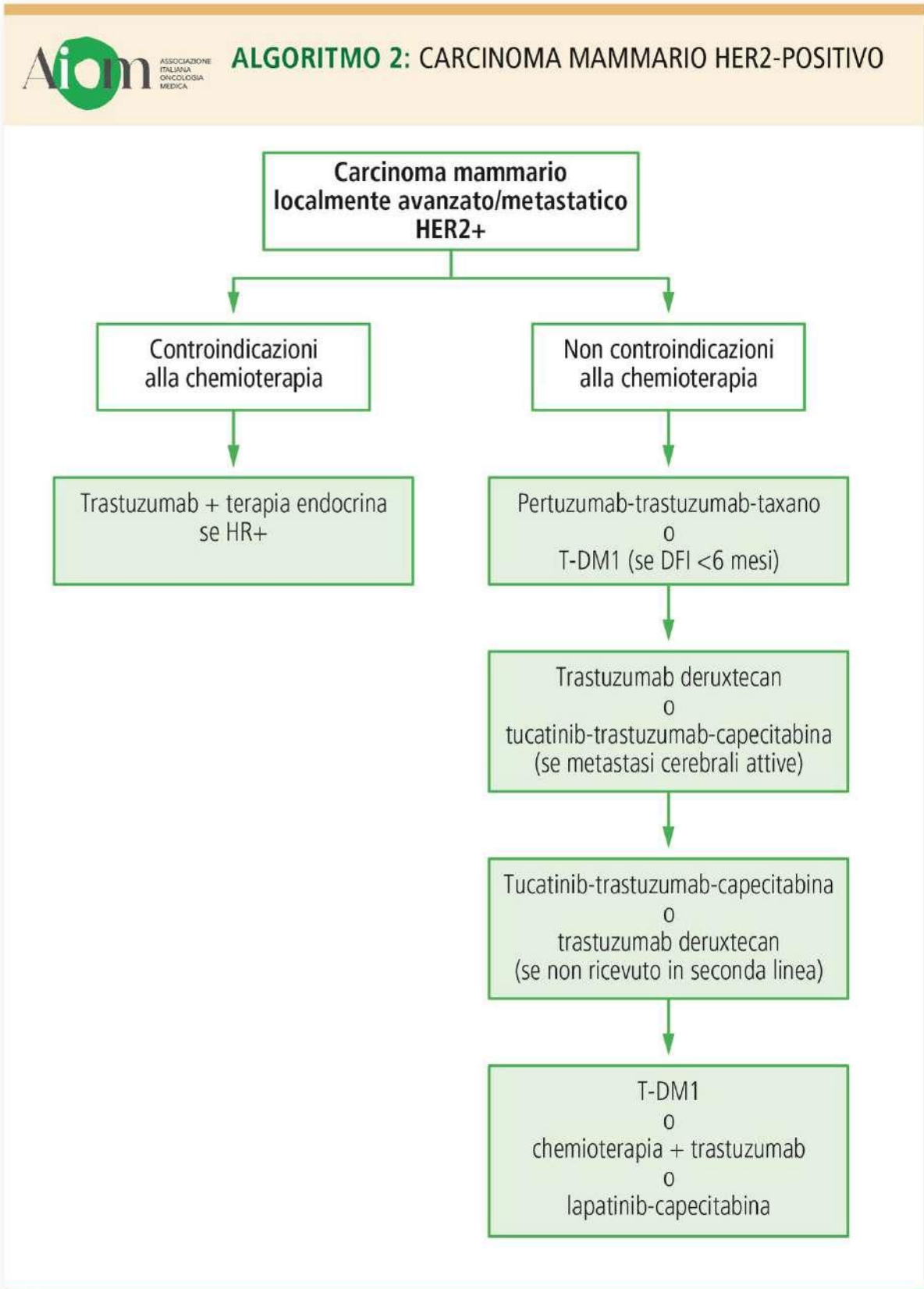
All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

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

Le Linee guida AIOM “Carcinoma mammario avanzato” hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: la diagnosi, la stadiazione e il monitoraggio; i biomarcatori predittivi; il trattamento sistemico della malattia avanzata; il trattamento della malattia oligometastatica e le terapie locoregionali; il trattamento sistemico delle metastasi ossee e le cure di supporto. Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con diagnosi di neoplasia mammaria avanzata. Per la valutazione di rilevanti condizioni cliniche (ad es. comorbidità) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto. Infine, si specifica che nei vari capitoli sono presenti affermazioni che non hanno richiesto lo sviluppo di quesito clinico in quanto relative alla pratica clinica comune e pertanto da considerare assodate.

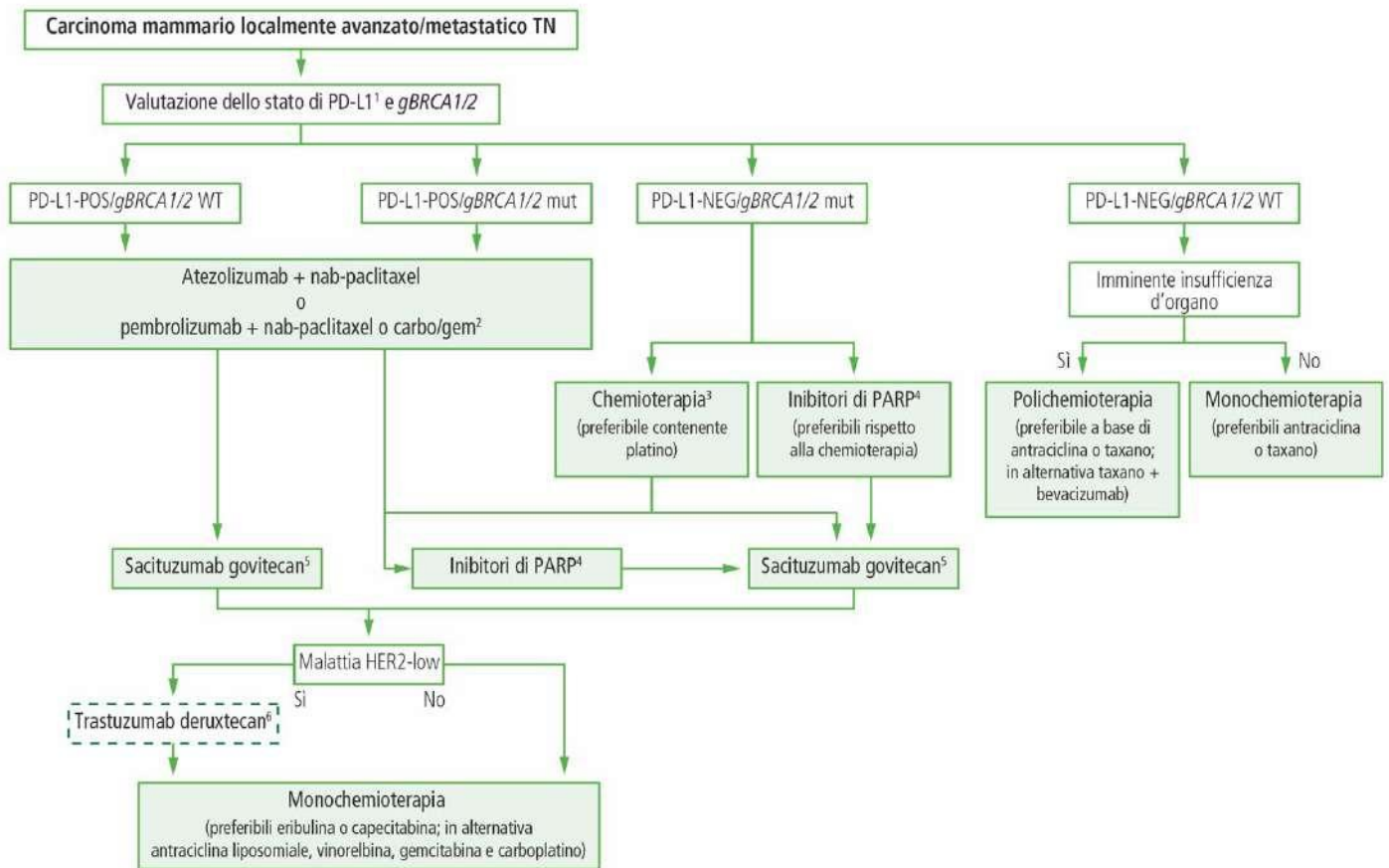
ALGORITMI







ALGORITMO 3: TRATTAMENTO DEL CARCINOMA MAMMARIO TRIPLO NEGATIVO



Note:

¹ La valutazione dello stato di PD-L1, preferibilmente su tessuto primario d'archivio o su sede metastatica meno immunoesclusa, dovrebbe essere fatta sia con test Ventana SP142 che con test Dako 22C3 (nel caso entrambi gli immune-checkpoint inibitori fossero disponibili).

² Sconsigliato l'uso di paclitaxel in combinazione.

³ In caso di crisi viscerale raccomandata una polichemioterapia preferibilmente contenente sali di platino.

⁴ Opzione approvata da EMA e indicata dalle più importanti linee guida internazionali, ma olaparib o talazoparib sono rimborsati in Italia soltanto in caso di precedente trattamento con sali di platino (anche nel setting precoce) e non-resistenza agli stessi (non progressione entro 12 mesi dall'uso di sali di platino per olaparib ed entro 6 mesi per talazoparib).

⁵ Sacituzumab govitecan in seconda linea è approvato da EMA e suggerito anche dalle più importanti linee guida internazionali. Al momento è rimborsato da AIFA in seconda linea solo in caso di precedente terapia nel setting precoce e recidiva entro i 12 mesi.

⁶ Trastuzumab deruxtecan nella malattia HER2-low è approvato da EMA e raccomandato anche dalle più importanti linee guida internazionali; al momento non ha ancora ottenuto la rimborsabilità da AIFA in questa indicazione. Nel trial clinico registrativo veniva somministrato come seconda o terza linea di terapia, ma, vista l'esiguità delle pazienti con malattia triplo negativa trattate nello studio, risulta al momento preferibile impiegare sacituzumab govitecan in questo setting, qualora si tratti di scegliere tra i due.

Riquadri con tratteggio verde: indicazioni non ancora rimborsate in Italia.

1. Principi generali

Il carcinoma della mammella si colloca al primo posto a livello globale per incidenza e per mortalità cancro-correlata nel sesso femminile. Tuttavia, i progressi scientifici e gli sviluppi in ambito farmacologico occorsi negli ultimi decenni hanno condotto ad un significativo aumento della sopravvivenza mediana dei pazienti affetti da tale patologia (1-3).

L'attuale algoritmo di cura del carcinoma mammario avanzato si fonda su trattamenti sistemici, selezionati sulla base del sottotipo biologico di malattia, che possono essere eventualmente coadiuvati da interventi locoregionali mirati, a seconda delle sedi interessate e delle esigenze cliniche (4-5). Il panorama terapeutico dei tumori con espressione dei recettori ormonali è stato rivoluzionato dall'introduzione degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK4/6), la cui efficacia in associazione alla terapia endocrina è ampiamente documentata (6-9). Il sottogruppo dei carcinomi HER2-positivi (HER2+), a dispetto di una prognosi non favorevole, è quello in cui si è assistito nel tempo ad un maggiore guadagno proporzionale in termini di sopravvivenza grazie all'avvento dei trattamenti a bersaglio molecolare (10-12). Infine, la gestione dei tumori triplo negativi, per i quali il numero di opzioni terapeutiche è stato per lungo tempo limitato, ha compiuto dei significativi progressi grazie alla recente introduzione dell'immunoterapia e dei coniugati farmaco-anticorpo (13-14).

Una delle sfide poste dalla crescente disponibilità di alternative terapeutiche è l'ottimizzazione delle strategie di sequenza, che deve tenere conto del tempo alla progressione a ciascuna linea, della potenziale insorgenza di meccanismi di resistenza e delle caratteristiche biologico-molecolari del tumore stesso. Parallelamente alle caratteristiche della neoplasia, la scelta del trattamento non può prescindere dalle condizioni generali dei pazienti, richiedendo un'accurata valutazione delle comorbidità, delle terapie concomitanti e delle preferenze di ciascun paziente.

In generale, il carcinoma mammario avanzato va assumendo sempre più spesso il carattere di malattia "cronica", la cui diagnosi si accompagna ad un percorso terapeutico complesso, con implicazioni in vari ambiti della vita quotidiana e professionale dei pazienti. Si rende quindi necessario fornire un supporto omnicomprensivo, che non trascuri la sfera psicologico-sociale e che valorizzi la preservazione di una buona

qualità della vita, da realizzarsi anche tramite l'implementazione nella pratica clinica di strumenti atti alla valutazione soggettiva dell'impatto dei trattamenti (15). In aggiunta, le cure simultanee di supporto e palliative sono da considerarsi parte integrante del piano assistenziale, da introdurre in epoca precoce in corso di terapia attiva, nell'ottica di favorire un miglior controllo dei sintomi (16-17).

Bibliografia

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3):209-49.
2. Dafni U, Tsourti Z, Alatsathianos I. Breast cancer statistics in the European Union: incidence and survival across European Countries. *Breast Care (Basel).* 2019; 14(6):344-53.
3. Miglietta F, Bottosso M, Griguolo G, Dieci MV, Guarneri V. Major advancements in metastatic breast cancer treatment: when expanding options means prolonging survival. *ESMO Open.* 2022; 7(2):100409.
4. Corti C, Antonarelli G, Criscitiello C, et al. Targeting brain metastases in breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2022; 103:102324.
5. Viani GA, Gouveia AG, Louie AV, et al. Stereotactic body radiotherapy to treat breast cancer oligometastases: a systematic review with meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2021; 164:245-50.
6. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(10):942-50.
7. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(20):1925-36.
8. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2019; 5:5.
9. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(6):514-24.
10. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(4):519-30.
11. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2023; 401(10371):105-17.
12. Dieras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6):732-42.
13. Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(1):44-59.
14. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2021; 384(16):1529-1541.
15. Di Lascio S, Pagani O. Is it time to address survivorship in advanced breast cancer? A review article. *Breast.* 2017; 31:167-172.
16. Lazarewicz MA, Wlodarczyk D, Johansen Reidunsdatter R. Decision tree analyses for prediction of QoL over a One-year period in breast cancer patients: an added value of patient-reported outcomes. *Cancers (Basel).* 2023; 15(9).
17. Rabow M, Small R, Jow A, et al. The value of embedding: integrated palliative care for patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 167(3):703-8.

2. Epidemiologia e fattori di rischio

Secondo l'ultimo rapporto AIOM-AIRTUM, in Italia il carcinoma della mammella è il primo tumore per incidenza nella popolazione generale e occupa il primo posto per mortalità nel sesso femminile (55.700 nuove diagnosi nel 2022 e 125.500 decessi nel 2021), risultando in questo contesto la neoplasia più diagnosticata in tutte le fasce di età (41% sul totale delle neoplasie nella fascia 0-49 anni, 35% nella fascia 50-69 anni e 22% nella fascia ≥ 70 anni). La prevalenza è pari a 834.200 donne viventi dopo la diagnosi, di cui 37.000 con neoplasia metastatica. La sopravvivenza complessiva a 5 anni dalla diagnosi è pari all'88% (si veda il volume *"I numeri del cancro in Italia"* edizioni 2020 e 2022).

Per quanto concerne i sottotipi biologici, le forme luminali, positive per i recettori ormonali (HR+), costituiscono circa il 70% dei carcinomi, le HER2+ il 10-20% e le triplo-negative il 10-15% (1). Relativamente alla malattia in stadio avanzato, vi è una notevole variabilità in termini di sopravvivenza mediana (overall survival, OS), che riflette in parte il comportamento e le caratteristiche prognostiche di ciascun sottotipo, in parte l'efficacia dei trattamenti. Secondo dati di registro francese, l'OS mediana è pari a 42,9 mesi in pazienti con malattia HR+/HER2-negativa (HER2-), a 50,1 mesi in pazienti con patologia HER2+ e a 14,5 mesi in pazienti con carcinoma triplo negativo. In questo contesto, i progressi terapeutici dell'ultimo decennio hanno determinato un notevole incremento della sopravvivenza mediana per le pazienti con tumori HER2-positivi, secondo i dati attualmente disponibili (sottotipo HER2+: da 39,1 mesi nel 2008, a 58 nel 2013; sottotipo HR+/HER2-: 43,4 nel 2008 e nel 2013; sottotipo triplo negativo: da 14 mesi nel 2008, a 15,1 nel 2013) (2).

La percentuale di pazienti con diagnosi di malattia metastatica *de novo* è pari al 3-6% nei Paesi industrializzati e al 10-30% nei meno sviluppati, mentre si stima che il 20-30% dei casi di tumore inizialmente diagnosticati in stadio precoce andrà incontro a successiva recidiva e diffusione sistemica (3-4). Globalmente, l'incidenza di malattia metastatica *de novo* è rimasta stabile in termini assoluti. L'incidenza delle recidive a distanza di una malattia esordita in stadio precoce è, invece, diminuita per quanto riguarda le forme HER2+, mentre ha registrato un incremento per le forme triplo negative. La sopravvivenza a 5 anni risulta pari al 44% nella malattia metastatica *de novo* e al 21% nella malattia recidivata. Nel dettaglio, tale valore ha subito un incremento significativo negli anni per la presentazione metastatica *de novo*, mentre è diminuito per i casi

andati incontro a recidiva (variazione rispettivamente dal 28% al 55% e dal 23% al 13% in coorti di pazienti analizzate negli intervalli temporali 1990-1998 e 2005-2010). Le differenze sono indipendenti dal sottotipo di tumore e dai fattori clinici prognostici, supportando l'ipotesi che la forma metastatica *de novo* e quella recidivata siano due entità biologiche distinte (5-7).

Bibliografia

1. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(5).
2. Grinda T, Antoine A, Jacot W, et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open.* 2021; 6(3):100114.
3. Bonotto M, Basile D, Gerratana L, et al. Clinico-radiological monitoring strategies in patients with metastatic breast cancer: a real-world study. *Future Oncol.* 2020; 16(27):2059-2073.
4. Daily K, Douglas E, Romitti PA, Thomas A. Epidemiology of de novo metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2021; 21(4):302-8.
5. Malmgren JA, Mayer M, Atwood MK, Kaplan HG. Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990-2010. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 167(2):579-90.
6. Conte B, Soldato D, Razeti MG, et al. De novo metastatic breast cancer arising in young women: review of the current evidence. *clin breast cancer.* 2022; 22(1):78-87.
7. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008-2016. *Eur J Cancer.* 2020; 129:60-70.

3. Diagnosi, stadiazione e monitoraggio

Il percorso diagnostico dei pazienti con carcinoma mammario avanzato può essere innescato dalla presenza di segni o sintomi, oppure dal riscontro di elementi clinici, laboratoristici o strumentali di sospetto. È fondamentale effettuare un'accurata anamnesi, personale e familiare, ed un esame obiettivo completo. Al contempo, esami ematochimici complementari (emocromo con formula e profilo biochimico) sono necessari per valutare l'idoneità del paziente a ricevere un trattamento oncologico, l'entità di eventuali disfunzioni d'organo e la severità delle comorbidità presenti. Nei casi di malattia metastatica *de novo* l'esecuzione di una biopsia si rende necessaria per giungere alla diagnosi istologica e può essere realizzata sulla presunta lesione primitiva - ove identificabile - oppure su una delle localizzazioni secondarie. In maniera analoga, nei casi di recidiva di malattia esordita in stadio precoce può essere utile la ripetizione della biopsia su uno dei siti metastatici, con il duplice obiettivo di ottenere la conferma diagnostica e la valutazione aggiornata del profilo biologico tumorale. Inoltre, la ricerca di ulteriori biomarcatori tissutali aventi valenza predittiva si configura ad oggi come un elemento fondamentale per completare l'inquadramento del tumore e per guidare il percorso terapeutico (si veda il capitolo 4).

L'algoritmo di base per la stadiazione del tumore mammario avanzato si compone della tomografia computerizzata (TC) del torace e dell'addome e della scintigrafia ossea, quest'ultima da eseguirsi preferibilmente con tomografi ibridi SPECT/TC per la maggiore specificità dell'indagine. Rispetto alla TC con mezzo di contrasto e alla scintigrafia ossea, la tomografia ad emissione di positroni (PET) con 2-fluoro-2-deossi-D-glucosio (18F-FDG) è la metodica che mostra la maggiore accuratezza diagnostica nella ricerca delle metastasi a distanza a livello scheletrico e viscerale (ad eccezione dell'encefalo), configurandosi come un mezzo di approfondimento utile qualora le metodiche convenzionali non siano conclusive (1-2).

In caso di interessamento neoplastico di sedi ossee può rendersi inoltre necessario indagare il rischio di frattura mediante proiezioni radiografiche o una TC mirata. Ove si sospetti il coinvolgimento del midollo spinale la risonanza magnetica (RM) del rachide viene abitualmente eseguita al fine di definire necessità, tempistiche e tipologia di un eventuale trattamento locale sede-specifico (chirurgia, radioterapia) (3-4). Nella pratica clinica, l'estensione della stadiazione al sistema nervoso centrale viene richiesta per i sottotipi di malattia più proni

alla disseminazione encefalica (forme HER2+ e triplo negative) ed in caso di sintomatologia suggestiva. La RM encefalica è da considerarsi la metodica di scelta, sebbene talvolta i pazienti vengano sottoposti in prima istanza alla TC in concomitanza con lo studio toraco-addominale (5). Eventuali ulteriori indagini sono da eseguirsi secondo necessità clinica o su indicazione specialistica. Non vi sono prove che favoriscano una determinata metodica di stadiazione rispetto ad un'altra in termini di guadagno in sopravvivenza, ma è fondamentale che lo strumento scelto al tempo zero venga utilizzato anche per le valutazioni successive in modo da garantire la confrontabilità dei reperti radiologici (6). La strategia ideale per il monitoraggio della risposta al trattamento non è ancora stata univocamente definita. L'algoritmo ad oggi più diffuso si compone di una valutazione periodica clinico-laboratoristica e di esami strumentali, con l'obiettivo di intercettare eventuali reperti indicativi di progressione di malattia, di limitare gli effetti avversi di terapie inefficaci e di evitare l'interruzione di quelle efficaci (7). È prassi comune effettuare il monitoraggio strumentale ogni 3-4 mesi, sebbene l'intervallo possa essere adattato al singolo caso tenendo in considerazione anche la cinetica di malattia, l'estensione, le sedi coinvolte ed il tipo di trattamento. La riduzione dell'intervallo di rivalutazione non ha dimostrato di apportare beneficio in termini di sopravvivenza (8). Tuttavia, va tenuto presente che un nuovo bilancio di estensione deve essere tempestivo qualora emerga il sospetto di progressione di malattia.

Bibliografia

1. Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 183(2):479-86.
2. Groheux D. Breast cancer systemic staging (comparison of computed tomography, bone scan, and 18F-Fluorodeoxyglucose PET/computed tomography). *PET Clin.* 2023; 18(4):503-15.
3. Penas-Prado M, Loghin ME. Spinal cord compression in cancer patients: review of diagnosis and treatment. *Curr Oncol Rep.* 2008; 10(1):78-85.
4. Spratt DE, Beeler WH, de Moraes FY, et al. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol.* 2017; 18(12):e720-e730.
5. Komorowski AS, Warner E, MacKay HJ, Sahgal A, Pritchard KI, Jerzak KJ. Incidence of brain metastases in nonmetastatic and metastatic breast cancer: is there a role for screening? *Clin Breast Cancer.* 2020; 20(1):e54-e64.
6. Lee CI, Gold LS, Nelson HD, Chou R, Ramsey SD, Sullivan SD. Comparative effectiveness of imaging modalities to determine metastatic breast cancer treatment response. *Breast.* 2015; 24(1):3-11.
7. Bonotto M, Basile D, Gerratana L, et al. Clinico-radiological monitoring strategies in patients with metastatic breast cancer: a real-world study. *Future Oncol.* 2020; 16(27):2059-3.
8. Accordino MK, Wright JD, Vasani S, et al. Use and costs of disease monitoring in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34(24):2820-6.

4. Biomarcatori predittivi

Così come nella malattia in fase precoce, anche nel carcinoma mammario avanzato i principali biomarcatori necessari per la definizione della strategia terapeutica sono i recettori ormonali per estrogeno (ER) e progesterone (PR) e il recettore HER2.

Laddove possibile, in pazienti con recidiva o progressione di malattia, la biopsia di un sito metastatico andrebbe eseguita al fine di rivalutare il profilo biologico. Infatti, in caso di recidiva/progressione, lo status di recettori ormonali e/o di HER2 può modificarsi in circa il 20% e 10% dei casi, rispettivamente (1). Tuttavia, non vi è un consenso univoco in merito al valore predittivo di un'eventuale modifica di tali parametri.

Nell'ultimo decennio, il numero di biomarcatori potenzialmente rilevanti ai fini terapeutici si è progressivamente arricchito. Al contempo, grazie all'implementazione del sequenziamento di nuova generazione (NGS), l'uso di pannelli multigenici è divenuto via via più frequente in pazienti con carcinoma mammario avanzato. L'impiego di tali test non implica necessariamente l'ottenimento di informazioni clinicamente rilevanti, ma pone piuttosto dei quesiti in termini di applicabilità e sostenibilità economica. In generale, l'uso di pannelli multigenici NGS non è a oggi raccomandato nella pratica clinica per pazienti con carcinoma mammario metastatico, ma è incoraggiato nel contesto di studi clinici o in centri accademici selezionati a fini di ricerca (2). A seguire sono riportati i principali biomarcatori per cui sia disponibile un riscontro terapeutico nell'ambito del carcinoma mammario avanzato.

Recettori ormonali (ER e PR): L'espressione dei recettori per estrogeno e progesterone è notoriamente predittiva del beneficio della terapia anti-ormonale. Entrambi i recettori sono comunemente testati su campioni tissutali in immuno-istochimica (IHC). La positività per ER/PR è definita per livelli di immuno-reattività nucleare compresi fra 1% e 100%. La soglia di positività dell'1% è basata sull'evidenza che anche pazienti con bassi livelli di espressione (1-10%) possono beneficiare dalla terapia anti-ormonale. Tuttavia, i dati a supporto dell'impiego dell'endocrinoterapia in questa nicchia di pazienti sono limitati, mentre alcuni studi suggeriscono che tali tumori hanno un comportamento clinico e biologico più vicino a quello delle neoplasie HR-negative (3).

La PET con 16α - 18F -fluoro- 17β -fluoroestradiolo (18F -FES/PET) è una metodica emergente che permette la valutazione dell'espressione dei recettori per gli estrogeni (ER) in vivo nei pazienti affetti da carcinoma mammario. In Europa e in Italia il 18F -fluoroestradiolo non è stato ancora approvato per l'utilizzo clinico, mentre la FDA lo ha approvato nel 2020 con l'indicazione specifica per la "visualizzazione delle lesioni ER+ in pazienti con carcinoma mammario recidivante o metastatico in aggiunta alla biopsia". In futuro, tale indagine potrebbe coadiuvare la selezione dei pazienti candidati a ricevere le terapie endocrine e la valutazione dell'assetto recettoriale su lesioni per le quali la biopsia non è fattibile o risulta non conclusiva (4).

HER2: Lo status di HER2 è determinato in tutti i pazienti con carcinoma mammario per identificare coloro che possano beneficiare di terapie mirate anti-HER2. Tale marcatore può essere valutato tramite IHC e ibridazione in situ (ISH). In IHC si possono individuare 4 livelli progressivamente crescenti di espressione di HER2, in base all'intensità di colorazione di membrana (da 0 a 3+). I casi HER2 3+ all'IHC sono considerati HER2+, quelli con un punteggio di 0 o 1+ HER2- ed infine quelli HER2 2+ vengono definiti dubbi e necessitano di ulteriore approfondimento con ISH per definire la presenza di amplificazione genica (5).

La definizione dicotomica dello status di HER2 è stata inizialmente concepita per individuare i pazienti potenzialmente beneficiari di un trattamento anti-HER2. Fra i tumori HER2-negativi, circa la metà esprime bassi livelli di HER2 (HER2 1+ or 2+ con ISH negativa) e viene correntemente definita HER2-low. Le neoplasie HER2-low sono più frequentemente HR+, ma sono biologicamente e clinicamente eterogenee e tendono a modificare i livelli di espressione di HER2 nel corso della storia naturale della malattia (6-7). Recentemente, la definizione dello status HER2-low ha assunto importanza, in quanto predittivo di risposta a nuovi anticorpi farmaco-coniugati anti-HER2 quali il trastuzumab deruxtecan (T-DXd) (8).

PD-L1: L'espressione del programmed death-ligand 1 (PD-L1) è valutata tramite IHC su campione tissutale, quale biomarcatore predittivo di risposta al trattamento con inibitori dei checkpoint immunitari (atezolizumab e pembrolizumab) in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo in stadio avanzato (9-10). I cloni anticorpali SP142 (Ventana®) e 22C3 (Dako®) rappresentano i "companion diagnostic" per atezolizumab e pembrolizumab, rispettivamente. Questi test differiscono in termini di popolazione cellulare analizzata (cellule

immunitarie versus cellule immunitarie e tumorali), attribuzione del punteggio e popolazioni di pazienti identificate (11). Risultati discordanti sono stati osservati con l'uso delle due metodiche, e livelli di espressione più alti di PD-L1 si registrano nelle cellule immunitarie rispetto alle cellule tumorali. L'espressione di PD-L1 è soggetta a eterogeneità temporale, essendo maggiore nel tumore primario rispetto ai siti metastatici, ma anche a eterogeneità spaziale, con livelli di espressione più bassi nelle metastasi ossee ed epatiche, rispetto alle sedi polmonari e linfonodali (12). Pertanto, l'analisi dello stato di PD-L1 va eseguita sul tessuto tumorale primitivo e, solo in caso di indisponibilità di quest'ultimo, sui campioni di tessuti tumorali metastatici preferendo localizzazioni polmonari e linfonodali.

Mutazioni di *PIK3CA*: Mutazioni a carico della subunità catalitica alfa della fosfatidil-inositolo 3-chinasi (PI3K) rappresentano biomarcatori predittivi di risposta all'inibitore α -selettivo di PI3K alpelisib in pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- (2, 13). Tali mutazioni si riscontrano nel 30-40% dei pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- e si verificano più frequentemente negli esoni 7, 9 o 20 (mutazioni *hot-spot*). Le mutazioni di *PIK3CA* possono essere valutate tramite reazione a catena della polimerasi (PCR) su DNA tumorale circolante (biopsia liquida) o campione tissutale. In caso di risultato negativo su biopsia liquida, è possibile ripetere il test sul tessuto tumorale. Inoltre, lo status mutazionale di *PIK3CA* può essere valutato nel contesto di pannelli NGS multigenici (14).

Mutazioni germinali di *BRCA1/2*: La valutazione dello stato mutazionale germinale di *BRCA1* e *2* (*gBRCA1/2*) in pazienti con carcinoma mammario avanzato HER2- è indicata per valutare la candidabilità al trattamento con inibitori della poli-(ADP-ribosio)-polimerasi (PARP), indipendentemente dall'età o dalla familiarità. Il riscontro di una variante patogena germinale di *BRCA1/2* consente l'accesso al trattamento con olaparib o talazoparib in pazienti con tumore mammario triplo negativo e a talazoparib in pazienti con patologia HR+/HER2- (15-16). *Per la lista completa delle indicazioni all'esecuzione del test gBRCA1/2 in pazienti con carcinoma mammario si rimanda all'addendum alle Linee guida AIOM relative al carcinoma mammario in stadio precoce.*

Altri biomarcatori: Mutazioni a carico del gene del recettore per gli estrogeni alfa (*ESR1*) sono associate a una ridotta sensibilità al trattamento con inibitori dell'aromatasi in pazienti con carcinoma mammario avanzato HR+/HER2-. Ad oggi, la ricerca di tali alterazioni non è raccomandata nella pratica. Tuttavia, i recenti risultati ottenuti con l'impiego del farmaco elacestrant in pazienti con mutazioni di *ESR1* potrebbero modificare tale indicazione in futuro, qualora tale farmaco venisse approvato (17).

Infine, la valutazione dello status dei microsatelliti (MS) o dei geni del mismatch repair (MMR), del tumor mutational burden (TMB) e dei riarrangiamenti a carico dei recettori tirosino-chinasici neurotrofici per la tropomiosina (*NTRK*) potrebbe avere un ruolo nel trattamento del carcinoma mammario metastatico, in quanto biomarcatori agnostici per l'utilizzo di terapie a bersaglio molecolare (2). Infatti, instabilità dei microsatelliti, difetti del mismatch repair ed elevato TMB (più di 10 mutazioni per megabase) rappresentano biomarcatori predittivi di risposta a pembrolizumab, indipendenti dal tipo di tumore in cui vengono riscontrati. Allo stesso modo, i riarrangiamenti di *NTRK* sono predittivi di risposta agli inibitori dei recettori per la tropomiosina (TRK), larotrectinib ed entrectinib.

Bibliografia

1. Schrijver W, Suijkerbuijk KPM, van Gils CH, van der Wall E, Moelans CB, van Diest PJ. Receptor conversion in distant breast cancer metastases: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110(6):568-80.
2. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol.* 2018; 29(9):1895-902.
3. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(12):1346-1366.
4. Ulaner GA, Mankoff DA, Clark AS, et al. Summary: Appropriate use criteria for estrogen receptor-targeted PET imaging with 16alpha-(18)F-fluoro-17beta-fluoroestradiol. *J Nucl Med.* 2023; 64(3):351-4.
5. 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. *Arch Pathol Lab Med.* 2018; 142(11):1364-82.
6. Denkert C, Seither F, Schneeweiss A, et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol.* 2021; 22(8):1151-61.
7. Schettini F, Chic N, Braso-Maristany F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2021; 7(1):1.
8. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022; 387(1):9-20.
9. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020; 396(10265):1817-28.
10. Emens LA, Molinero L, Loi S, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer: biomarker evaluation of the IMpassion130 Study. *J Natl Cancer Inst.* 2021; 113(8):1005-16.

11. Badve SS, Penault-Llorca F, Reis-Filho JS, et al. Determining PD-L1 status in patients with triple-negative breast cancer: lessons learned from IMpassion130. *J Natl Cancer Inst.* 2022; 114(5):664-75.
12. Boman C, Zerdes I, Martensson K, et al. Discordance of PD-L1 status between primary and metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2021; 99:102257.
13. Andre F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2021; 32(2):208-17.
14. Fusco N, Malapelle U, Fassan M, et al. PIK3CA Mutations as a molecular target for hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. *Front Oncol.* 2021;11:644737.
15. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019; 30(4):558-66.
16. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol.* 2020; 31(11):1526-35.
17. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol.* 2022; 40(28):3246-56.

5. Trattamento sistemico del carcinoma mammario localmente avanzato e metastatico

5.1. Carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo (algoritmo 1)

5.1.1. *Prima linea*

In considerazione dell'efficacia e del buon profilo di tossicità, gli inibitori di CDK4/6 (palbociclib, ribociclib ed abemaciclib) in combinazione con la terapia endocrina (inibitore dell'aromatasi o fulvestrant, in associazione ad analogo LHRH in donne in premenopausa) rappresentano lo standard di trattamento per la prima linea. Sebbene un confronto diretto tra inibitore di CDK4/6 + terapia endocrina e chemioterapia non sia stato mai stato oggetto di uno studio randomizzato nel setting della prima linea, studi di confronto in linee successive, evidenze retrospettive, nonché una *network* metanalisi suggeriscono che la chemioterapia abbia un'efficacia uguale o inferiore ma con maggiore tossicità (1-4). Pertanto, nella pratica clinica la chemioterapia rappresenta ancora un'opzione terapeutica solo nei casi con imminente pericolo di insufficienza d'organo. In casi selezionati, la combinazione di paclitaxel e bevacizumab rappresenta un'opzione approvata e rimborsata in Italia. Tale regime ha dimostrato un beneficio in termini di PFS rispetto alla monochemioterapia con paclitaxel (PFS mediana di 11,8 vs 5,9 mesi; HR 0,60; $p < 0,001$) e un buon profilo di tollerabilità in uno studio di fase III randomizzato (5).

Complessivamente, i dati disponibili in questo setting mostrano che i tre inibitori di CDK4/6 hanno simile efficacia in termini di risposta clinica, controllo di malattia, sopravvivenza libera da progressione, ritardo nell'utilizzo della chemioterapia, e impatto sulla qualità di vita, sebbene si caratterizzino per spettri di tossicità differenti (6-18). Al momento, nonostante una superiorità in termini di sopravvivenza globale verso la sola terapia endocrina non sia stata dimostrata per tutti gli inibitori di CDK4/6 disponibili, non ci sono elementi sufficienti per preferire sistematicamente l'utilizzo di uno di essi. La scelta va effettuata ponderando per ogni paziente gli obiettivi del trattamento ed il profilo di tossicità. In caso di intolleranza a uno degli inibitori di CDK4/6, l'AIFA consente di effettuare il passaggio ad un'altra molecola della stessa classe, mantenendo immutata l'endocrinoterapia in associazione (<https://www.aifa.gov.it/-/modifiche-registri-ibrance-kisqali-verzenios>).

Nella scelta della terapia endocrina da associare all'inibitore di CDK4/6, un inibitore dell'aromatasi è da prediligersi nei casi di malattia metastatica *de novo*, nei casi in cui l'inibitore dell'aromatasi non sia stato utilizzato come trattamento neo-/adiuvante o quando la ricaduta è avvenuta dopo più di 12 mesi dall'interruzione dell'inibitore dell'aromatasi impiegato nel trattamento dello stadio precoce (malattia endocrino-sensibile). In quest'ultimo caso, non è emerso alcun vantaggio nel preferire l'utilizzo del fulvestrant all'inibitore dell'aromatasi in associazione a inibitore di CDK4/6, come supportato dallo studio di fase II PARSIFAL (vedi quesito 1) (19). In caso di ricaduta precoce in corso di endocrinoterapia adiuvante o entro i 12 mesi dalla sua interruzione (malattia endocrino-resistente), l'associazione con fulvestrant è invece lo standard di trattamento. Le definizioni di endocrino-resistenza primaria e secondaria secondo la 5^a consensus Advanced Breast Cancer (ABC5) sono riportate nella tabella 5.1 (20).

Tabella 5.1: Definizioni di endocrino-resistenza secondo ABC5

Endocrino-resistenza primaria	Recidiva di malattia nel corso dei primi due anni di trattamento endocrino adiuvante, o progressione entro i primi 6 mesi di trattamento endocrino per la malattia avanzata
Endocrino-resistenza secondaria	Recidiva di malattia in corso di trattamento endocrino adiuvante dopo i primi due anni dall'inizio dello stesso, o recidiva entro 12 mesi dal completamento dell'endocrinoterapia adiuvante o progressione dopo 6 mesi dall'avvio di un trattamento endocrino per la malattia avanzata

QUESITO 1 GRADE. In pazienti con malattia metastatica HR+/HER2- endocrino-sensibile (ricaduti dopo almeno 12 mesi dal termine dell'endocrinoterapia adiuvante o con malattia metastatica *de novo*) è raccomandabile un trattamento di prima linea con inibitore di CDK4/6 e fulvestrant rispetto ad inibitore di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi?

RACCOMANDAZIONE: In pazienti con malattia metastatica HR+/HER2- endocrino-sensibile (ricaduti dopo almeno 12 mesi dal termine dell'endocrinoterapia adiuvante o con malattia metastatica *de novo*) un trattamento di prima linea con inibitore di CDK4/6 e fulvestrant non dovrebbe essere preso in considerazione rispetto ad inibitore di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Per rispondere al quesito è stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase, sino a febbraio 2023. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio randomizzato (PARSIFAL) (19).

Tale studio di fase II randomizzato multicentrico in aperto ha arruolato pazienti con carcinoma mammario metastatico positivo per recettori ormonali (HR+), negativo per il fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2-), endocrino-sensibili e non pretrattati nel setting metastatico. Il disegno dello studio prevedeva una randomizzazione 1:1 a palbociclib + fulvestrant (n=243) o palbociclib + letrozolo (n=243). La popolazione veniva stratificata in base alla presentazione di malattia (ricidiva vs *de novo*) e alla presenza o meno di metastasi viscerali. L'endpoint primario era la PFS valutata dall'investigatore.

Outcome di beneficio

Il panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di beneficio: OS, PFS, ORR, clinical benefit, time to chemotherapy, time to response.

Per l’outcome OS (follow-up mediano 32 mesi) sono stati inseriti 486 pazienti. Il dato di OS mediana non risultava ancora maturo, con tassi di sopravvivenza globale a 3 anni del 79,4% (IC95% 73,1-84,4%) con palbociclib e fulvestrant e del 77,1% (IC95% 70,2-82,5%) con palbociclib e letrozolo (HR 1,00; IC95% 0,68-1,48; p=0,99). La qualità dell’evidenza a supporto dell’outcome OS è risultata essere moderata.

Per l’outcome PFS (follow-up mediano 32 mesi) sono stati inseriti 486 pazienti. La PFS era di 27,9 mesi (IC95% 24,2-33,1) nel braccio palbociclib + fulvestrant e di 32,8 mesi (IC95% 25,8-35,9) nel braccio di palbociclib + letrozolo, con un HR di 1,13 (IC95% 0,89-1,45), privo di significatività statistica. La qualità dell’evidenza a supporto dell’outcome PFS è risultata essere bassa.

Per l’outcome ORR (follow-up mediano 32 mesi) sono stati inseriti 456 pazienti. Il tasso di risposte obiettive è stato del 46,5%, nei pazienti trattati con palbociclib + fulvestrant e del 50,2% in quelli trattati con palbociclib + letrozolo. La qualità dell’evidenza a supporto dell’outcome ORR è risultata essere bassa.

Per l’outcome tempo alla risposta (follow-up mediano 32 mesi) sono stati inseriti 486 pazienti. Il tempo alla risposta è risultato anch’esso sovrapponibile nei due gruppi (5,3 vs 5,2 mesi, rispettivamente). La qualità dell’evidenza a supporto dell’outcome tempo alla risposta è risultata essere bassa.

Per gli outcome clinical benefit e time to chemotherapy non erano disponibili dati.

Outcome di danno

Il panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di danno: eventi avversi di ogni grado, eventi avversi di grado 3 o superiore, neutropenia, trombocitopenia, anemia, nausea, fatigue e rialzo delle transaminasi.

L’incidenza di eventi avversi di ogni grado è stata del 99,6% (240/241) nel braccio palbociclib + fulvestrant e del 99,2% (240/242) nel braccio palbociclib + letrozolo. Tossicità di grado 3 o superiore si sono registrate nell’80,9% e nel 78,5% dei pazienti, rispettivamente. La neutropenia ha rappresentato la tossicità di ogni grado e di grado 3-4 più frequente in entrambi i bracci.

Nella malattia avanzata HR+/HER2- endocrino-sensibile, in assenza di una chiara evidenza di superiorità di fulvestrant rispetto a inibitore dell’aromatasi in combinazione con un CDK4/6 inibitore, e tenuto conto che l’impiego di fulvestrant in prima linea potrebbe precludere potenziali trattamenti in linee successive, il bilancio rischio/beneficio appare a sfavore rispetto all’impiego di fulvestrant in associazione a un CDK4/6 inibitore.

Implicazioni per le ricerche future: Si resta in attesa del dato di OS maturo dello studio PARSIFAL e della pubblicazione di eventuali altri studi che valutino lo stesso quesito, compresa l’associazione di fulvestrant o AI con CDK4/6 inibitori diversi da palbociclib.

Qualità delle prove

La qualità delle prove è stata giudicata **BASSA** per i seguenti motivi: rischio di performance bias e imprecisione.

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per i pazienti di sesso maschile, palbociclib in associazione a inibitore dell’aromatasi e analogo LHRH rappresenta un’opzione terapeutica rimborsata in Italia (con inibitore dell’aromatasi e LHRH analogo prescrivibili secondo legge 648/96).

L'endocrinoterapia di prima linea senza associazione a inibitore di CDK4/6 dovrebbe essere impiegata solo in rari casi selezionati, in pazienti con performance status scadente o con comorbidità che, a giudizio clinico, ne controindichino l'utilizzo.

5.1.2. Seconda linea

La sequenza ottimale dei trattamenti endocrini dopo una prima linea con inibitori di CDK4/6 è incerta e spesso basata su evidenze generate in periodi storici in cui questa classe di farmaci non era lo standard di trattamento. La scelta è dunque guidata dal tipo di regime terapeutico impiegato in precedenza e dalla durata del beneficio ottenuto.

Gli studi EFECT e SoFEA hanno investigato il ruolo di fulvestrant ed exemestane a progressione da una prima linea con inibitori dell'aromatasi non steroidei. Lo studio SoFEA randomizzava 1:1:1 a ricevere fulvestrant (500 mg per via intramuscolare il giorno 1 e, a seguire, 250 mg il giorno 15 e il giorno 29, e quindi ogni 28 giorni) più anastrozolo (1 mg al giorno); fulvestrant più placebo; o exemestane (25 mg al giorno). Lo studio EFECT, invece, randomizzava 1:1 ad un braccio con fulvestrant con il medesimo schema di somministrazione verso exemestane (21-22). Analogamente allo studio EFECT, il SoFEA non ha dimostrato una superiorità di fulvestrant verso exemestane e neppure dell'associazione fulvestrant/anastrozolo (21-22). Da notare, però, che lo schema impiegato per fulvestrant non è quello ottimale (500 mg q28 con dose da carico al giorno 14 del primo ciclo), come dimostrato successivamente dallo studio CONFIRM (23).

Lo studio BOLERO-2, condotto su pazienti con progressione dopo una prima linea a base di inibitori dell'aromatasi non steroidei, randomizzava 2:1 a ricevere exemestane in associazione a placebo o everolimus (24). L'aggiunta di everolimus ha avuto un impatto significativo sulla PFS, con una mediana di 7,8 mesi rispetto a 3,2 mesi nel braccio di controllo, ma non ha mostrato alcun beneficio in termini di OS o qualità della vita (24-25). Nonostante lo studio BOLERO-2 non includa pazienti pretrattati con inibitori di CDK4/6, analisi retrospettive escluderebbero una potenziale influenza di questa classe di farmaci sul beneficio terapeutico derivante da una linea successiva con everolimus ed exemestane (26).

Al fine di prevenire l'insorgenza di mucositi orali in pazienti trattati con everolimus, la profilassi con collutori a base di desametasone è ampiamente diffusa e incoraggiata nella pratica clinica. Infatti, lo studio di fase II SWISH ha dimostrato che l'impiego di risciacqui del cavo orale con 10 ml di soluzione di desametasone per quattro volte al giorno ha dimezzato l'incidenza di stomatiti, riducendone la gravità nei casi in cui queste si presentavano, a confronto con i dati di tossicità provenienti dallo studio BOLERO-2 (27).

L'uso di fulvestrant 500 mg q28 con dose da carico al giorno 14 del primo ciclo, per la sua efficacia e tollerabilità, è un'ulteriore opzione di trattamento in seconda linea a progressione da inibitori dell'aromatasi in associazione con inibitori di CDK4/6.

Qualora la prima linea fosse costituita da inibitori dell'aromatasi ad agente singolo, l'associazione di fulvestrant e inibitori di CDK4/6 è lo standard, sulla scorta degli studi PALOMA3, MONALEESA 3 e MONARCH2 (9, 16, 18, 28). Allo stesso modo, nei casi in cui si sia impiegata una chemioterapia di prima linea, la terapia endocrina in associazione a inibitore di CDK4/6 può essere utilizzata, a progressione di malattia, come terapia successiva.

MALATTIA CON MUTAZIONE DI *PIK3CA*

Quesito 2. In pazienti con mutazione di *PIK3CA*, dopo progressione a un trattamento di prima linea con CDK4/6i associato a inibitore dell'aromatasi, è raccomandabile un trattamento di seconda linea con alpelisib in associazione a fulvestrant rispetto a un trattamento con endocrinoterapia?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio multicentrico randomizzato di fase III (SOLAR-1) (29).

Lo studio SOLAR-1 ha arruolato donne in post-menopausa e uomini con carcinoma mammario avanzato HR+/HER2-, pretrattati in qualsiasi fase della malattia con un inibitore dell'aromatasi, ed eleggibili a un'ulteriore linea di trattamento con terapia endocrina. A seguito di un emendamento sostanziale l'eleggibilità è stata limitata ai soli pazienti con endocrino-resistenza primaria o secondaria. La popolazione di studio è stata suddivisa in due coorti in base alla presenza di mutazioni a carico della subunità catalitica della fosfatidilinositol 3 chinasi (*PIK3CA*), valutata centralmente su campione tissutale. In ciascuna delle due coorti i

pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere alpelisib + fulvestrant o placebo + fulvestrant. L'obiettivo primario era la PFS nella coorte con mutazione di *PIK3CA*, mentre la PFS nella coorte *PIK3CA wild-type* (WT) era un obiettivo secondario, valutato secondo un criterio di *proof-of-concept*. I dati di efficacia a seguire riportati fanno riferimento alla coorte con mutazione di *PIK3CA*, in quanto nella coorte *proof-of-concept* senza mutazione l'associazione di alpelisib e fulvestrant non ha mostrato alcun beneficio aggiuntivo rispetto a placebo + fulvestrant. I dati di tossicità si riferiscono invece alla popolazione complessiva.

Nella coorte con mutazione di *PIK3CA* sono stati arruolati 341 pazienti, di cui 169 randomizzati nel braccio sperimentale e 172 in quello di controllo. Di questi, solo 9 (5,3%) nel braccio sperimentale e 11 (6,4%) nel braccio di controllo avevano precedentemente ricevuto un inibitore di CDK4/6 in associazione a terapia endocrina quale prima linea di trattamento. Ad un follow-up mediano di 20,0 mesi, la PFS è stata di 11,0 mesi (IC95% 7,5-14,5) nei pazienti trattati con alpelisib + fulvestrant e di 5,7 mesi (IC95% 3,7-7,4) in quelli trattati con placebo + fulvestrant (HR 0,65; IC95% 0,50-0,85; $p < 0,001$). Nel sottogruppo di 20 pazienti pretrattati con CDK4/6 inibitori, tenendo conto dei limiti legati all'esiguità del campione, l'HR per la PFS è stato di 0,48 (IC95% 0,17-1,36).

La sopravvivenza globale, ad un follow-up mediano di 30,8 mesi, ha mostrato un vantaggio numerico ma statisticamente non significativo per i soggetti arruolati nel braccio sperimentale (39,9 mesi; IC95% 34,1-44,9) rispetto a quelli trattati nel braccio di controllo (31,4 mesi; IC95% 26,8-41,3) con HR 0,86 (IC95% 0,64-1,15) e $p=0,15$. Nel sottogruppo di pazienti pretrattati con inibitori di CDK4/6 l'HR per OS è stata di 0,67, con ampiissimi intervalli di confidenza alla luce dello scarso numero di pazienti (IC95% 0,21-2,18) (30). Il tasso di risposte obiettive è stato maggiore con alpelisib + fulvestrant (26,6%) rispetto a placebo + fulvestrant (12,8%). Gli eventi avversi sono stati valutati in 571 pazienti, di cui 284 trattati nel braccio sperimentale 287 nel braccio di controllo. Il 99,3% e il 92,0% dei pazienti hanno riportato tossicità di ogni grado con alpelisib + fulvestrant o placebo + fulvestrant, rispettivamente. Eventi avversi di grado 3 o superiore sono stati registrati nel 76,1% dei soggetti nel braccio sperimentale e nel 35,5% nel braccio di controllo. Le tossicità di grado ≥ 3 più frequenti osservate con alpelisib + fulvestrant sono state l'iperglicemia, il rash cutaneo e la diarrea.

Nello studio SOLAR-1, i *patients reported outcomes* (PROs) sono stati valutati tramite i questionari QLQ-C30 e BPI-SF (quest'ultimo dedicato alla valutazione del dolore), somministrati al basale, ogni 8 settimane per i primi 18 mesi, successivamente ogni 12 settimane, e alla visita di fine studio. I risultati relativi alla coorte di pazienti con mutazione di *PIK3CA* sono stati pubblicati, e mostrano una sostanziale sovrapposibilità fra i due bracci in termini di stato generale di salute e qualità di vita (GHS/QoL), a fronte di peggiori risultati nel braccio sperimentale in termini di *social functioning*, diarrea, perdita di appetito, emesi e fatigue. La valutazione del dolore ha evidenziato risultati numericamente migliori con alpelisib e fulvestrant (31).

Non sono disponibili dati di sicurezza e qualità di vita specificamente riferiti al piccolo sottogruppo di pazienti precedentemente trattati con inibitori di CDK4/6.

Limiti: Alto rischio di performance e detection bias.

Bilancio beneficio/danno: In considerazione del vantaggio in PFS e nel tasso di risposte obiettive, tenuto conto del mancato beneficio in OS, del profilo di tossicità e dei dati di qualità di vita, nonché dell'esiguità di pazienti pretrattati con inibitori di CDK4/6 arruolati nello studio SOLAR-1, il bilancio beneficio-danno appare probabilmente a favore dell'impiego di alpelisib e fulvestrant in pazienti con mutazione di *PIK3CA*, in progressione dopo un trattamento di prima linea con inibitore di CDK4/6 associato a inibitore dell'aromatasi.

In Italia alpelisib non è al momento approvato dall'AIFA e pertanto non è rimborsato da parte del Servizio Sanitario Nazionale.

Inoltre, sebbene solo il 7% dei pazienti arruolati in SOLAR-1 fosse stato precedentemente esposto ad un inibitore di CDK4/6, dati a supporto dell'attività di alpelisib in questo setting sono arrivati dallo studio di fase II BYLieve (29, 32).

MALATTIA CON MUTAZIONE GERMINALE DI *BRCA1/2*

Lo studio di fase III EMBRACA ha arruolato pazienti con carcinoma della mammella HER2-negativo in stadio avanzato e mutazione *gBRCA1/2*. Tale studio randomizzava i pazienti 2:1 a ricevere talazoparib (1 mg una volta al giorno) o una monochemioterapia a scelta dell'investigatore (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina) (33). Dei 431 pazienti arruolati, 241 (56%) presentavano una malattia HR+ (157 nel braccio

talazoparib e 84 nel braccio chemioterapia). In questo sottogruppo di pazienti, un beneficio significativo è stato osservato nel braccio con talazoparib in termini di PFS mediana (HR 0,47; IC95% 0,32-0,71), ma non di OS (HR 0,827; IC95% 0,60-1,14) (33-34).

Talazoparib è approvato in Italia per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario avanzato HR+/HER2- e mutazione *gBRCA1/2*, dopo una precedente chemioterapia con un'antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante o avanzato (ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti), e dopo trattamento endocrino e con CDK4/6 inibitore.

5.1.3. Terza linea e successive

Le considerazioni per il trattamento nel setting di terza linea e oltre dovrebbero tenere conto della sensibilità ai precedenti trattamenti ricevuti, del tempo alla progressione, della biologia del tumore e dei meccanismi di resistenza eventualmente insorti durante i trattamenti precedenti.

Per i pazienti ritenuti sensibili alla terapia endocrina, la continuazione della stessa con agenti non precedentemente utilizzati può ritardare il tempo alla chemioterapia e consentire un beneficio clinico. Come già riportato, in pazienti con mutazione *gBRCA1/2*, talazoparib può essere impiegato se non già ricevuto nelle linee precedenti (33-34).

In presenza di una malattia endocrino-resistente e nelle situazioni in cui gli agenti mirati sono già stati utilizzati o esclusi per mancanza di alterazioni molecolari rilevanti dal punto di vista terapeutico, la chemioterapia rappresenta il trattamento di scelta. La monochemioterapia è generalmente preferita ai regimi polichemioterapici, in quanto questi ultimi non hanno dimostrato un chiaro vantaggio in termini di sopravvivenza globale a fronte di una maggiore tossicità. Un'eccezione a tale principio riguarda i pazienti con elevato carico di malattia che necessitano di una risposta rapida, più facile da ottenere con strategie di combinazione di farmaci chemioterapici.

Laddove si renda necessaria la chemioterapia, il trattamento ottimale non è stato stabilito. I taxani e le antracicline rappresentano categorie di farmaci di ampio impiego, specialmente in pazienti che non abbiano ricevuto questi agenti precedentemente o che hanno sperimentato un intervallo libero da recidiva >12 mesi rispetto al termine della terapia neo/adiuvante. Se disponibili, per il *rechallenge*, vanno impiegate le

antracicline liposomiali. Nel caso si preveda un nuovo trattamento con antracicline, è necessario prestare attenzione ai limiti di dose cumulativa al fine di minimizzare il rischio di tossicità cardiaca, e si rende obbligatorio il monitoraggio cardiologico (35).

Capecitabina, eribulina, vinorelbina, sali di platino o altri agenti sono ulteriori valide opzioni di prima linea chemioterapica da discutere con i pazienti per comunicare sia l'efficacia attesa che le relative tossicità. Prima di avviare un trattamento con capecitabina (o più in generale, con fluoropirimidine) è raccomandato eseguire la ricerca dei polimorfismi dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (*DYPD*) (*si rimanda alle raccomandazioni AIOM per le analisi farmacogenetiche*).

La chemioterapia dovrebbe generalmente essere continuata fino a progressione della malattia o tossicità intollerabile (eccetto per le antracicline) (36).

Infine, lo studio di fase III DESTINY-Breast04 ha dimostrato un significativo vantaggio in PFS e di OS con l'impiego di trastuzumab deruxtecan rispetto alla chemioterapia a scelta dall'investigatore (capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel) in pazienti pretrattati con una o due linee di chemioterapia per malattia avanzata e almeno una linea di terapia endocrina, che presentino bassa espressione di HER2 (HER2-low). In tale studio, la PFS mediana dei pazienti con malattia HR+ è stata di 10,1 mesi nel braccio sperimentale e di 5,4 mesi braccio di controllo (HR 0,51; IC95% 0,40-0,64; $p < 0,001$), mentre la sopravvivenza globale è stata 23,9 mesi verso 17,5 mesi, rispettivamente (HR 0,64; IC95% 0,48-0,86; $p = 0,003$) (37). Tuttavia, trastuzumab deruxtecan non è al momento approvato dall'AIFA e pertanto non è rimborsato da parte del Servizio Sanitario Nazionale italiano per questa categoria di pazienti.

5.2. Carcinoma mammario HER2-positivo (algoritmo 2)

5.2.1. Prima linea

Lo studio clinico randomizzato CLEOPATRA ha valutato l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale pertuzumab alla combinazione di docetaxel e trastuzumab in prima linea (38). 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 a un significativo incremento delle risposte obiettive, della PFS (18,5 mesi vs 12,4 mesi; HR 0,62; IC95% 0,51-0,75; $p < 0,001$) e della OS (56,5 mesi vs 40,8 mesi; HR 0,68; IC95% 0,56-

0,84; $p < 0,001$) (39). L'aggiunta di pertuzumab al trattamento con trastuzumab in associazione a chemioterapia ha determinato un significativo miglioramento dei tassi di PFS e di OS, a fronte di un modesto peggioramento del profilo di tossicità. I risultati relativi all'analisi finale dello studio CLEOPATRA, ad un follow-up mediano di 8 anni, hanno confermato il vantaggio in termini di PFS ed OS conferito dall'aggiunta di pertuzumab al trattamento con trastuzumab + docetaxel osservato nelle precedenti analisi (40).

Pertuzumab è attualmente indicato e rimborsato in Italia in associazione con trastuzumab e docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2+, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica. Tale associazione rappresenta lo standard terapeutico in prima linea di trattamento per pazienti con carcinoma mammario avanzato HER2+.

L'utilizzo di altri taxani diversi dal docetaxel, quali paclitaxel, in associazione a pertuzumab e trastuzumab è un'alternativa accettabile e ampiamente diffusa nella pratica clinica. Come da scheda AIFA, è possibile utilizzare paclitaxel in associazione a pertuzumab e trastuzumab. A tal riguardo, lo studio clinico di fase IIIb PERUSE ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'associazione di pertuzumab, trastuzumab e un taxano a scelta dell'investigatore tra docetaxel, paclitaxel o nab-paclitaxel, in pazienti affetti da carcinoma mammario HER2+ localmente avanzato o metastatico, non pretrattati (prima linea) (41). Di 1436 pazienti inclusi, 588 (41%) hanno ricevuto paclitaxel. All'analisi finale dell'intera casistica (follow-up mediano: 5,7 anni), sono state riportate una PFS mediana di 20,7 mesi (IC95% 18,9-23,1) e una OS mediana di 65,3 mesi (IC95% 60,9-70,9). I più comuni eventi avversi di grado ≥ 3 sono stati la neutropenia (10%, soprattutto con docetaxel) e la diarrea (8%). La chemioterapia a base di paclitaxel è risultata associata a una maggiore incidenza di neuropatia (31% vs 16%), ma a una minor incidenza di neutropenia febbrile (1% vs 11%) e mucosite (14% versus 25%). Un limite nell'interpretazione di questi risultati è la mancanza di randomizzazione nell'assegnazione alle diverse tipologie di taxano (41).

È prassi consolidata la prosecuzione del trattamento con anticorpi monoclonali anti-HER2 come mantenimento dopo terapia con chemioterapia/trastuzumab \pm pertuzumab.

In caso di malattia HER2+ e recettori ormonali positivi, dopo trattamento con chemioterapia/trastuzumab ± pertuzumab, alla terapia anti-HER2 di mantenimento appare ragionevole associare un'endocrinoterapia.

Nella pratica clinica, in donne in post-menopausa con tumori che co-esprimono i recettori ormonali, anche la combinazione di uno o più agenti anti-HER2 (lapatinib, trastuzumab) e inibitore delle aromatasi è impiegata in casi selezionati (pazienti con malattia particolarmente indolente e controindicazioni alla chemioterapia).

Trastuzumab in combinazione con anastrozolo è stato confrontato con anastrozolo in uno studio randomizzato di fase III in pazienti post-menopausali con tumori HR+/HER2+ e non trattate con chemioterapia per la malattia metastatica (42). La terapia di combinazione ha migliorato significativamente la PFS, il time to progression (TTP), la percentuale di risposte obiettive (solo risposte parziali) e il beneficio clinico. Non sono state osservate differenze significative in OS ma bisogna sottolineare che il 70% delle pazienti in progressione ad anastrozolo aveva successivamente ricevuto trastuzumab.

Un secondo studio randomizzato di fase III ha valutato l'aggiunta del trastuzumab al letrozolo verso il letrozolo da solo in 57 donne in post-menopausa non precedentemente trattate per la malattia metastatica HR+ e HER2+. Pur penalizzato dalla bassa numerosità del campione, questo studio mostra un significativo incremento del TTP mediano a favore del braccio di combinazione (3,3 mesi vs 14,1 mesi) (43).

L'associazione di trastuzumab e inibitore dell'aromatasi è approvata e rimborsata nel trattamento di pazienti in post-menopausa affette da carcinoma mammario avanzato positivo per i recettori ormonali, non precedentemente trattate con trastuzumab.

In uno studio randomizzato di fase III, l'associazione di lapatinib e letrozolo è stata confrontata con letrozolo e placebo nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma mammario metastatico o localmente avanzato e con recettori ormonali positivi. La terapia contenente lapatinib ha migliorato significativamente la PFS, la percentuale di risposte obiettive e il beneficio clinico nel sottogruppo di pazienti con tumori HER2-positivi (44).

Il lapatinib è attualmente registrato in Italia in associazione con un inibitore dell'aromatasi nelle donne in post-menopausa con malattia metastatica HR+ e HER2+, per le quali non è indicata la chemioterapia. Le pazienti

nello studio registrativo non erano state trattate in precedenza con trastuzumab o con un inibitore dell'aromatasi.

Nello studio di fase II PERTAIN, 129 pazienti con carcinoma mammario HER2+/HR-, che non avevano ricevuto alcun trattamento per malattia metastatica (ad eccezione del trattamento endocrino ed eventuale chemioterapia di induzione con taxano) sono stati randomizzati a ricevere trastuzumab + inibitore dell'aromatasi (letrozolo/anastrozolo) con o senza pertuzumab. L'aggiunta di pertuzumab al trattamento con trastuzumab + inibitore dell'aromatasi ha significativamente migliorato la PFS (PFS mediana 18,89 mesi [IC95% 14,09-27,66 mesi] nel braccio con doppio blocco anti-HER2 + inibitore dell'aromatasi versus 15,80 mesi [IC95% 11,04-8,56 mesi] nel braccio con trastuzumab + inibitore dell'aromatasi [HR 0,65; IC95% 0,48-0,89; p=0,0070]) (45).

Tuttavia, l'associazione di trastuzumab, pertuzumab e inibitore dell'aromatasi non è attualmente approvata da AIFA e pertanto non è rimborsata da parte del Servizio Sanitario Nazionale. Questo argomento sarà oggetto di approfondimento nelle future edizioni delle Linee guida AIOM dedicate al carcinoma mammario avanzato.

5.2.2. Seconda linea

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) è un anticorpo farmaco-coniugato diretto contro HER2. L'anticorpo è una IgG1 umanizzata anti-HER2 coniugata a deruxtecan, un inibitore della topoisomerasi I (DXd), mediante un linker scindibile tetrapeptidico (46).

Quesito 3. In pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo, metastatico o non resecabile in progressione dopo trattamento con trastuzumab e un taxano nel setting avanzato o ricaduti entro 6 mesi dal termine del trattamento (neo)adiuvante contenente trastuzumab e un taxano, è raccomandabile un trattamento con trastuzumab deruxtecan rispetto a trastuzumab emtansine?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio randomizzato (DESTINY-Breast03)(47).

Tale studio di fase III multicentrico, randomizzato 1:1, in aperto, ha confrontato trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg ogni 21 giorni) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) (3,6 mg/kg ogni 21 giorni) in 524 pazienti con carcinoma mammario HER2+ non resecabile o metastatico, precedentemente trattati con trastuzumab e taxano nel setting di malattia avanzato (inclusi pazienti con metastasi cerebrali stabili e trattate) o ricaduti entro 6

mesi dal termine del trattamento con (neo)adiuvante. L'endpoint primario dello studio è la PFS (valutazione centralizzata e in cieco, BICR).

L'analisi primaria dello studio ha evidenziato un vantaggio altamente significativo a favore di T-DXd rispetto a T-DM1, con PFS (BICR) mediana non raggiunta nel braccio sperimentale versus 6,8 mesi nel braccio di controllo e tassi di PFS (BICR) a 12 mesi del 75,8% con T-DXd rispetto al 34,1% con T-DM1 (HR 0,28; IC95% 0,22-0,37; $p=7,8 \times 10^{-22}$). L'analisi di uno degli endpoint secondari, la PFS per valutazione locale dell'investigatore, ha confermato il vantaggio significativo a favore di T-DXd vs T-DM1, con PFS mediana di 25,1 mesi vs 7,2 mesi e tassi di PFS a 12 mesi del 76,3% vs 34,9%, nel braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo (HR 0,26; IC95% 0,20-0,35; $p=6,5 \times 10^{-24}$). L'analisi per sottogruppi evidenzia un vantaggio a favore di T-DXd in tutte le popolazioni considerate, inclusi i pazienti con malattia viscerale ($n=384$) e con metastasi cerebrali ($n=114$), in quelli precedentemente trattati con pertuzumab ($n=320$) e indipendentemente dallo stato dei recettori ormonali.

Alla prima analisi ad interim per la sopravvivenza globale, l'OS mediana non è stata raggiunta in nessuno dei due bracci (HR 0,55; IC95% 0,36-0,86; $p=0,007$) con una percentuale di pazienti vivi a 12 mesi pari al 94% nel braccio sperimentale e all'86% nel braccio di controllo.

Il tasso di risposte obiettive è stato del 79,7% nei pazienti trattati con T-DXd (di cui 42 risposte complete pari al 16,1%) e del 34% in quelli trattati con T-DM1 (di cui 23 risposte complete pari all'8,7%). Il 98,1% dei pazienti trattati con T-DXd ha riportato un evento avverso di qualsiasi grado correlato al trattamento, verso l'86,6% di quelli trattati con T-DM1. Sono stati osservati tassi simili di tossicità grado ≥ 3 e nessun evento di grado 5 nei due bracci di trattamento.

Il principale effetto avverso di T-DXd che ha determinato l'interruzione definitiva del trattamento è stata la malattia interstiziale polmonare (ILD)/polmonite (8,2%), mentre con T-DM1 è risultato essere la trombocitopenia (2,7%). Le tossicità più frequentemente causa di riduzione di dose sono risultate essere la nausea (6,2%) e la neutropenia (3,5%) per T-DXd, e la trombocitopenia (4,2%) e l'incremento delle transaminasi ALT/AST (2,7%) per T-DM1.

La qualità di vita dei pazienti arruolati nello studio DESTINY-Breast03 è stata valutata impiegando i questionari EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR-45 ed EQ-5D-5L. Non si sono registrati cambiamenti significativi nello stato globale di salute (GHS) in nessuno dei due bracci durante il trattamento, ma il trend numerico dei punteggi ottenuti risulta di T-DXd (48).

Limiti: Alto rischio di performance e detection bias.

Bilancio beneficio/danno: In considerazione del vantaggio in PFS, OS e nel tasso di risposte obiettive e tenuto conto del profilo di tossicità e dei dati di qualità di vita, il bilancio beneficio-danno favorisce l'impiego di trastuzumab deruxtecan in pazienti con carcinoma mammario HER2+, metastatico o non resecabile, in

progressione dopo trattamento con trastuzumab e un taxano nel setting avanzato o ricadute entro 6 mesi dal termine del trattamento (neo)adiuvante contenente trastuzumab e un taxano.

In Italia trastuzumab deruxtecan è autorizzato e rimborsato con la seguente indicazione: monoterapia in pazienti adulti con cancro della mammella HER2+ non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2 nel setting metastatico o hanno presentato una progressione di malattia durante un trattamento (neo)adiuvante o entro 6 mesi dalla sua interruzione.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo, metastatico o non resecabile in progressione dopo trattamento con trastuzumab e un taxano nel setting avanzato o ricaduti entro 6 mesi dal termine del trattamento (neo)adiuvante contenente trastuzumab e un taxano, un trattamento con trastuzumab deruxtecan è raccomandabile rispetto a un trattamento con trastuzumab emtansine	Forte a favore
COI: Giuseppe Curigliano si è astenuto dalla votazione della raccomandazione		

5.2.3. Terza linea e successive

Tucatinib è un inibitore tirosin-chinasico orale altamente selettivo per HER2, che in studi precoci ha mostrato segnali preliminari di efficacia in pazienti con neoplasia mammaria HER2+, anche nella popolazione di pazienti con metastasi encefaliche.

Lo studio HER2CLIMB ha randomizzato, con rapporto 2:1, 612 pazienti con carcinoma mammario HER2+ in stadio avanzato, pretrattati con pertuzumab e trastuzumab e T-DM1, a ricevere una combinazione di trastuzumab e capecitabina in associazione a tucatinib o placebo (49).

Lo studio HER2CLIMB ha dimostrato, con l'aggiunta di tucatinib, un beneficio in PFS ad un anno (33% nel braccio con tucatinib vs 12,3% nel braccio con placebo) e in OS, con una riduzione del 34% del rischio di morte a due anni, a fronte di un incremento modesto della tossicità gastroenterica ed epatica. Di particolare rilievo appare il dato osservato in pazienti con metastasi encefaliche, che rappresentavano circa la metà della popolazione in studio (n=291). In questo sottogruppo, la PFS ad un anno è stata del 24,9% con la combinazione comprendente il tucatinib vs 0% nei pazienti che hanno ricevuto placebo, trastuzumab e capecitabina. Il rischio

di morte o progressione nel gruppo di pazienti con metastasi encefaliche è stato ridotto del 52% con l'aggiunta di tucatinib. È inoltre importante sottolineare che una quota significativa di questi pazienti si presentava con metastasi cerebrali attive, ed è proprio in questo sottogruppo che si è osservato il beneficio maggiore relativamente all'aggiunta di tucatinib.

Questo dato assume grande importanza considerando che circa il 15-30% dei pazienti con tumore mammario HER2+ avanzato sviluppa metastasi cerebrali con un notevole impatto sfavorevole sulla prognosi. In un'era di maggiore controllo della malattia sistemica grazie all'introduzione di nuove terapie anti-HER2, il controllo della malattia cerebrale è una componente essenziale per migliorare la sopravvivenza globale e la qualità di vita dei pazienti. Inoltre, spesso, il coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC) avviene nel contesto di una malattia extracranica stabile o in risposta ai trattamenti sistemici. In questo caso, lo standard attuale è rappresentato dall'associazione della radioterapia sulle lesioni encefaliche (preferenzialmente e laddove possibile con modalità stereotassica o panencefalica, vedi capitolo dedicato) alla migliore terapia sistemica. Tuttavia, la combinazione di capecitabina, trastuzumab e tucatinib potrebbe rappresentare un'importante opzione terapeutica per questo sottogruppo di pazienti e potenzialmente potrà in futuro cambiare la pratica clinica in tale contesto clinico.

Tucatinib in associazione a trastuzumab e capecitabina è approvato e rimborsato in Italia per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro della mammella localmente avanzato o metastatico HER2+ che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2.

Lo studio clinico randomizzato EMILIA ha confrontato la combinazione di lapatinib e capecitabina con T-DM1 in donne in prima linea metastatica, la cui ricaduta era avvenuta durante o entro 6 mesi da un trattamento adiuvante con trastuzumab, oppure in seconda o ulteriore linea metastatica dopo fallimento di un precedente trattamento anti-HER2, a patto che non avessero mai ricevuto lapatinib e/o capecitabina in precedenza (50). Rispetto al braccio di controllo, il T-DM1 ha portato a un aumento delle risposte obiettive, della PFS mediana (9,6 mesi vs 6,4 mesi; HR 0,65; IC95% 0,55-0,77; $p < 0,001$) e della OS mediana (30,9 mesi vs 25,1 mesi; HR 0,68; IC95% 0,55-0,85; $p < 0,001$). Il T-DM1 è stato associato a una minore incidenza di effetti collaterali di grado 3 e 4 (41% vs 57%) (50-51).

Il T-DM1 è stato anche utilizzato nel braccio sperimentale dello studio di fase III TH3RESA, in cui sono stati arruolati 602 pazienti con malattia metastatica HER2+ già sottoposti a due o più trattamenti anti-HER2, di cui almeno uno con lapatinib. I pazienti arruolati nel braccio di controllo ricevevano un trattamento a scelta dello sperimentatore. L'83% dei 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 a un significativo incremento della PFS mediana (6,2 vs 3,3 mesi; HR 0,53; IC95% 0,42-0,66; $p < 0,0001$), della OS mediana (22,7 vs 15,8 mesi; HR 0,68; IC95% 0,54-0,85; $p = 0,0007$), nonché di risposte obiettive (31% vs 9%) (52-53). Il T-DM1 è approvato e rimborsato in Italia per pazienti con malattia metastatica HER2+, precedentemente esposti a taxano e trastuzumab, progrediti durante o entro 6 mesi da un trattamento adiuvante con trastuzumab oppure in corso di trastuzumab per il trattamento della malattia metastatica o localmente avanzata inoperabile. Uno studio randomizzato di fase III ha confrontato la combinazione di lapatinib e capecitabina con la sola capecitabina in pazienti con carcinoma mammario HER2+ pretrattati con antracicline, taxani e trastuzumab (54-55). 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 che per la diarrea, la dispepsia e il rash cutaneo, che si sono osservati più frequentemente con la terapia di combinazione. Il lapatinib è attualmente registrato in Italia in associazione alla capecitabina in pazienti con carcinoma mammario avanzato o metastatico HER2+ in progressione dopo un trattamento che include antracicline e taxani ed una terapia con trastuzumab per malattia metastatica.

In un altro studio randomizzato di fase III, 296 pazienti con tumore della mammella metastatico HER2+ in progressione ad un regime comprendente trastuzumab sono stati randomizzati a ricevere lapatinib in monoterapia o una combinazione di lapatinib e trastuzumab (56). La terapia di combinazione ha migliorato significativamente la PFS (11,1 settimane vs 8,1 settimane; HR 0,74; IC95% 0,58-0,94; $p = 0,011$) e la OS (vantaggio mediano di 4,5 mesi). L'incidenza di effetti collaterali (prevalentemente di grado 1 e 2) è stata simile nei due bracci, con un aumento significativo solo della diarrea nel braccio di combinazione. L'associazione di lapatinib e trastuzumab (senza chemioterapia) è stata approvata da EMA nei pazienti con

tumore mammario HER2+ 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.

Infine, nello studio randomizzato di fase III CEREBEL, che confrontava trastuzumab e capecitabina verso lapatinib e capecitabina con l'obiettivo primario di valutare l'incidenza di metastasi cerebrali nei due gruppi di trattamento, non sono state evidenziate differenze nell'incidenza di metastasi cerebrali nei due bracci di trattamento (57).

5.3. Carcinoma mammario triplo negativo (algoritmo 3)

5.3.1. Prima linea

MALATTIA PD-L1 POSITIVA

In pazienti con neoplasia mammaria metastatica triplo negativa PD-L1-positiva, indipendentemente dallo stato mutazionale di *BRCA1/2*, il trattamento di scelta è rappresentato dalla combinazione di chemioterapia e inibitori dei checkpoint immunitari.

Tre trial clinici di fase III hanno valutato l'aggiunta degli inibitori dei checkpoint immunitari alla chemioterapia in pazienti con tumore della mammella metastatico triplo negativo. Lo studio IMpassion130 ha testato l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti-PD-L1 atezolizumab o placebo al nab-paclitaxel in pazienti (n=902) con malattia metastatica triplo negativa che non avevano ricevuto trattamenti sistemici per la fase avanzata (58). I pazienti arruolati in questo studio, se precedentemente trattati con terapia sistemica in fase precoce (preoperatoria o adiuvante), dovevano aver completato il precedente trattamento da almeno 12 mesi. Lo studio IMpassion130 aveva come endpoint co-primari la PFS e la OS nella popolazione ITT con un disegno statistico gerarchico che consentiva una valutazione formale dell'OS nella popolazione PD-L1-positiva solo se nella popolazione ITT la OS fosse risultata significativamente incrementata dall'aggiunta di atezolizumab. L'aggiunta di atezolizumab al nab-paclitaxel ha determinato rispetto al placebo un incremento significativo della PFS sia nella popolazione ITT (7,2 vs 5,5 mesi; HR 0,8, IC95% 0,69-0,92; p=0,002) che nel sottogruppo con tumore PD-L1-positivo (7,5 vs 5 mesi; HR 0,62; IC95% 0,49-0,78; p <0,001), ma non della OS (21 vs 18,7 mesi; HR 0,87; IC95% 0,75-1,02; p=0,077) nella popolazione ITT (59). Considerato il disegno

gerarchico, il beneficio clinicamente significativo di OS osservato nel sottogruppo PD-L1 positivo (25,4 vs 17,9 mesi; HR 0,67; IC95% 0,53-0,86) non è stato formalmente testato per la significatività statistica (59). Sulla base di questi risultati, la combinazione atezolizumab + nab-paclitaxel è approvata e rimborsata in Italia per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario triplo negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico, non sottoposti a precedente terapia per malattia metastatica, i cui tumori presentino un'espressione di PD-L1 (valutato con anticorpo SP142 e piattaforma Ventana®) sulle cellule immuni infiltranti il tumore per un'area $\geq 1\%$.

A differenza dello studio IMpassion130, nello studio IMpassion131 l'aggiunta di atezolizumab al paclitaxel non ha dimostrato di incrementare significativamente né la PFS né la OS rispetto al placebo nella popolazione di pazienti con neoplasia PD-L1-positiva (60).

Lo studio KEYNOTE-355 ha valutato l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti-PD-1 pembrolizumab o placebo alla chemioterapia di scelta dell'investigatore (nab-paclitaxel, paclitaxel o gemcitabina in associazione al carboplatino) in 847 pazienti con carcinoma mammario triplo negativo inoperabile o metastatico non pretrattato PD-L1-positivo (61). I pazienti arruolati nello studio KEYNOTE-355, se precedentemente trattati con terapia sistemica in fase precoce (preoperatoria o adiuvante) dovevano aver completato il precedente trattamento da almeno 6 mesi. Lo studio aveva come endpoint primari sia la PFS sia l'OS, entrambe valutate inizialmente nei pazienti con tumori PD-L1-positivi definiti utilizzando il test 22C3 Dako®, e valutando il *combined positive score* (CPS) ≥ 10 (score che tiene conto della percentuale di cellule tumorali e immuni positive, rispetto alle cellule tumorali presenti). In questo sottogruppo di pazienti, la combinazione di pembrolizumab e chemioterapia ha migliorato in modo clinicamente e statisticamente significativo la PFS (9,7 vs 5,6 mesi; HR 0,65; IC95% 0,49-0,86; $p=0,0012$) e la OS (23,0 vs 16,1 mesi; HR 0,73; IC95% 0,55-0,95; $p=0,0185$).

In Italia, pembrolizumab in associazione a chemioterapia è attualmente indicato e rimborsato per il trattamento del carcinoma mammario triplo negativo localmente ricorrente non resecabile o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 10 e che non hanno ricevuto una precedente chemioterapia per malattia metastatica.

Considerata la negatività dello studio IMpassion131 che usava paclitaxel come chemioterapia di associazione, e dato che nello studio KEYNOTE-355 sono stati inclusi soltanto 44 pazienti trattati con paclitaxel, l'uso di nab-paclitaxel è preferibile rispetto al paclitaxel per il trattamento in combinazione a un inibitore di PD1/PD-L1 nella malattia avanzata.

È importante sottolineare che i test 22C3 Dako® (o altro test validato) e SP142 Ventana® per la valutazione della positività di PD-L1 non devono essere considerati intercambiabili. La loro concordanza usando i cut-off clinicamente rilevanti è solo del 75%, pertanto qualora entrambi i farmaci fossero disponibili, sarà raccomandato eseguire entrambi i test (62).

MALATTIA CON MUTAZIONE GERMINALE DI *BRCA1/2* E PD-L1 NEGATIVO

Ai pazienti con neoplasia mammaria metastatica triplo negativa, PD-L1 negativa, portatori (*carrier*) di varianti patogenetiche o probabilmente patogenetiche *gBRCA1/2*, dovrebbe essere offerto un trattamento con un inibitore di PARP preferibilmente rispetto alla chemioterapia.

Due studi clinici randomizzati di fase III, OlympiAD (n=302) ed EMBRACA (n=431), hanno dimostrato la superiorità in termini PFS degli inibitori di PARP (olaparib e talazoparib) in monoterapia rispetto alla chemioterapia a scelta dell'investigatore (capecitabina, vinorelbina, eribulina o gemcitabina), che non includeva farmaci derivati dai sali di platino, in pazienti con tumore della mammella metastatico HER2- e mutazione *gBRCA1/2* precedentemente trattati con antracicline e/o taxani (33, 63). In entrambi gli studi non sono state osservate differenze significative in termini di sopravvivenza globale tra pazienti che avevano ricevuto un inibitore di PARP rispetto a coloro che avevano ricevuto un trattamento chemioterapico. Sebbene un'analisi post-hoc, non pianificata, dello studio OlympiAD abbia suggerito un miglioramento della OS in un piccolo sottogruppo di pazienti (n=87) che hanno ricevuto olaparib in prima linea (22,6 vs 14,7 mesi; HR 0,51; IC95% 0,29-0,90; p=0,02) (64), questo beneficio non è stato confermato in un sottogruppo più ampio (n=165) di pazienti che hanno ricevuto talazoparib in prima linea nello studio EMBRACA (HR 0,89; IC95% 0,53-1,36; p=NS) (34). È importante sottolineare che negli studi OlympiAD ed EMBRACA gli inibitori di PARP hanno migliorato significativamente la qualità della vita rispetto alla chemioterapia (65-66). In Italia, olaparib e talazoparib sono rimborsati per il trattamento del carcinoma mammario metastatico triplo negativo in pazienti

con mutazione *gBRCA 1/2*. La rimborsabilità di olaparib richiede un precedentemente trattamento, in qualsiasi setting, con un'antraciclina, un taxano e sali di platino – questi ultimi con un DFI di almeno 12 mesi se ricevuti nel contesto (neo)adiuvante – ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti. La rimborsabilità di talazoparib prevede invece un precedentemente trattamento, in qualsiasi setting, con un'antraciclina e/o un taxano e sali di platino – questi ultimi con un DFI di almeno 6 mesi se ricevuti nel contesto (neo)adiuvante – ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti.

Ad oggi non sono stati condotti studi clinici di confronto diretto tra inibitori di PARP in monoterapia e chemioterapia a base di platino. Lo studio di fase III BROCADE3 ha valutato la combinazione di carboplatino e paclitaxel con veliparib o placebo in pazienti (n=513) con carcinoma mammario metastatico HER2- e mutazione germinale di *BRCA 1/2* che avevano ricevuto un massimo di due linee di chemioterapia per la malattia metastatica. Lo studio ha dimostrato un incremento della PFS (HR 0,71; IC95% 0,57-0,88; p=0,0016), ma non della OS e, pertanto, veliparib non è stato approvato dagli enti regolatori (67). Comunque, i 12,6 mesi di mediana di PFS nel braccio di sola chemioterapia suggeriscono che una chemioterapia a base di platino possa essere un'alternativa valida agli inibitori di PARP, qualora ritenuta preferibile. Inoltre, lo studio di fase III TNT, che ha confrontato il docetaxel con il carboplatino come trattamento di prima linea per pazienti, ha mostrato nei pazienti con mutazioni germinale di *BRCA1/2* un più alto tasso di risposte obiettive (68,0% vs 33,3%) e una più lunga mediana di PFS (6,8 vs 4,4 mesi) a favore del carboplatino rispetto al docetaxel, anche se non è stata osservata alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale (68). Nel complesso questi risultati potrebbero suggerire di preferire una chemioterapia a base di platino rispetto ad altri agenti chemioterapici nel trattamento di prima linea di pazienti con neoplasia mammaria metastatica triplo negativa e mutazione germinale di *BRCA1/2* (69). Questo argomento sarà oggetto di approfondimento nelle future edizioni delle LG AIOM.

MALATTIA SENZA MUTAZIONE GERMINALE DI *BRCA1/2* E PD-L1 NEGATIVO

Il trattamento standard di prima linea dei pazienti con tumore metastatico triplo negativo PD-L1-negativo, in assenza di mutazioni *gBRCA1/2*, è rappresentato dalla chemioterapia. Le opzioni terapeutiche disponibili sono molteplici e devono essere scelte in relazione al trattamento effettuato nel contesto (neo)adiuvante,

all'intervallo libero da malattia e alle modalità di presentazione della malattia. I regimi chemioterapici di combinazione sono generalmente associati a un più alto tasso di risposte obiettive e a tempi alla progressione più lunghi rispetto alla monochemioterapia. Tuttavia i benefici in termini di sopravvivenza globale associati alla polichemioterapia, rispetto all'uso sequenziale dei medesimi agenti chemioterapici, non sono chiaramente dimostrati e i trattamenti di combinazione sono gravati da una maggiore tossicità (70). Pertanto, come già riportato per la malattia HR+/HER2-negativa, nella pratica clinica la polichemioterapia è preferita alla monochemioterapia solo nei casi di crisi viscerale o quando sia necessario un rapido controllo dei sintomi e/o della malattia. Gli agenti chemioterapici più efficaci sono rappresentati dai taxani (paclitaxel, docetaxel e nab-paclitaxel) e dalle antracicline (epirubicina, doxorubicina e doxorubicina liposomiale). A questi si aggiungono gli anti-metaboliti (capecitabina e gemcitabina), altri inibitori dei microtubuli (eribulina e vinorelbina) e i sali di platino (carboplatino e cisplatino). In assenza di controindicazioni, la monoterapia con antracicline o taxani o le combinazioni a base di questi agenti rappresentano le opzioni terapeutiche di prima scelta, in particolare se non già somministrati nel setting (neo)adiuvante o in presenza di lungo intervallo libero dalla loro somministrazione nel setting precoce (71). Anche in pazienti senza mutazione *gBRCA1/2*, una combinazione a base di sali di platino potrebbe essere una valida alternativa terapeutica (69). In uno studio di fase II, la combinazione di nab-paclitaxel e carboplatino ha dimostrato di essere superiore in termini di PFS rispetto alle combinazioni nab-paclitaxel/gemcitabina (8,3 vs 5,5 mesi; HR 0,59; p=0,02) o carboplatino/gemcitabina (8,3 vs 6 mesi; HR 0,58; p=0,02) (72).

Un'analisi aggregata di diversi studi di fase III (E2100, AVADO e RIBBON-1) che hanno testato la combinazione di bevacizumab alla chemioterapia in pazienti con neoplasia metastatica HER2- ha dimostrato che, in pazienti con carcinoma triplo negativo, l'aggiunta di bevacizumab al paclitaxel o alla capecitabina migliora il tasso di risposte obiettive, la PFS (HR 0,63; IC95% 0,52-0,76), ma non la OS (73). In Italia, bevacizumab è indicato e rimborsato in associazione con paclitaxel per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico HER2-. Bevacizumab in associazione con capecitabina è inoltre indicato, ma non rimborsato, per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma mammario

metastatico, per cui una terapia con altri regimi chemioterapici, inclusi quelli a base di taxani o antracicline, non è considerata appropriata.

MALATTIA RECIDIVATA ENTRO 6-12 MESI DALLA FINE DELLA TERAPIA (NEO)ADIUVANTE

Non ci sono evidenze scientifiche sufficienti per indicare un trattamento di scelta per il trattamento di prima linea delle pazienti con tumore metastatico triplo-negativo recidivato entro 6 mesi dalla fine della terapia (neo)adiuvante (DFI \leq 6 mesi), così come non vi sono dati specifici per pazienti con tumore PD-L1 negativo e recidiva tra 6 e 12 mesi. Queste situazioni cliniche di neoplasie particolarmente chemio resistenti sono associate a cattiva prognosi. L'eribulina in monoterapia potrebbe rappresentare una valida opzione terapeutica benché attualmente non rimborsata in questa indicazione, in particolare per le pazienti che hanno ricevuto un trattamento neoadiuvante contenente antracicline, taxani e carboplatino, seguito dopo la chirurgia da capecitabina. Nello studio di fase III EMBRACE, le pazienti con carcinoma mammario che avevano ricevuto tra 2 e 5 precedenti regimi chemioterapici (fortemente pretrattate), venivano randomizzate a ricevere eribulina o una chemioterapia a scelta dell'investigatore. Il trattamento con eribulina è stato associato ad un beneficio significativo in termini di OS (13,1 vs 10,6 mesi; HR 0,81; IC95% 0,66-0,99; p=0,041) con bassi tassi di sospensione ed un più maneggevole profilo di tollerabilità (74). In questo contesto clinico, benché attualmente non rimborsato in Italia, sacituzumab govitecan potrebbe risultare una valida opzione terapeutica.

5.3.2. Seconda linea e successive

Il sacituzumab govitecan è un farmaco anticorpo-coniugato composto da un anticorpo diretto contro l'antigene 2 della superficie cellulare del trofoblasto umano (Trop-2) legato al chemioterapico SN-38 (inibitore della topoisomerasi I) attraverso un linker idrolizzabile (75). Trop-2 è altamente espresso in diversi tipi tumorali incluso il carcinoma mammario. I livelli di espressione di membrana di Trop2 valutati con test immunistochimico non sono risultati significativamente associati con l'efficacia del sacituzumab govitecan; pertanto, il test non è raccomandato nella pratica clinica (76). È importante ricordare che i polimorfismi nel gene che codifica per l'uridina difosfato glucuronosiltransferasi 1A1 (ad es. omozigosi per *UGT1A1**28) sono associati con la glucuronidazione di SN-38, con un verosimile rischio aumentato di tossicità ematologica da

sacituzumab govitecan (77). Pertanto, inibitori e induttori di UGT1A1 andrebbero usati con cautela, e pazienti con quest'alterazione genetica dovrebbero essere valutati con maggiore attenzione.

Quesito 4. In pazienti con carcinoma mammario triplo negativo, metastatico o non resecabile, che abbiano ricevuto in precedenza due o più terapie sistemiche, di cui almeno una per malattia avanzata, è raccomandabile un trattamento con sacituzumab govitecan rispetto a una chemioterapia standard?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio randomizzato (ASCENT) (78).

Tale studio di fase III randomizzato multicentrico in aperto ha arruolato pazienti con carcinoma mammario triplo negativo (secondo criteri ASCO/CAP) metastatico o localmente avanzato/non resecabile, pretrattati con almeno due linee di chemioterapia, di cui almeno una doveva includere un taxano. Era consentita l'inclusione di pazienti con metastasi encefaliche stabili, ma questi casi non rientravano nell'analisi per l'endpoint primario (PFS secondo valutazione centralizzata indipendente e in cieco). Il disegno dello studio prevedeva una randomizzazione 1:1 nell'assegnazione del trattamento sperimentale con sacituzumab govitecan (n=235) o di una chemioterapia scelta dall'investigatore (n=233) a base di eribulina, gemcitabina, vinorelbina o capecitabina.

Ad un follow-up mediano di 17,7 mesi, la PFS era di 5,6 mesi (IC95% 4,3-6,3) nel braccio sperimentale e di 1,7 mesi (IC95% 1,5-2,6) nel braccio di controllo, con un HR di 0,41 (IC95% 0,32-0,52), mentre l'OS mediana era di 12,1 mesi (IC95% 10,7-14,0) nel braccio sperimentale e 6,7 (IC95% 5,8-7,7) nel braccio di controllo (HR 0,48; IC95% 0,38-0,59). Il tasso di risposte obiettive è stato del 35%, nei pazienti trattati con sacituzumab govitecan e del 5% in coloro che avevano ricevuto chemioterapia a scelta dell'investigatore.

Gli eventi avversi sono stati valutati in tutti i pazienti della popolazione *intention-to-treat* che avevano ricevuto almeno una dose di sacituzumab govitecan (n=258) o chemioterapia (n=224). Tossicità di qualsiasi grado correlate al trattamento sono state registrate nel 98% dei soggetti trattati nel braccio sperimentale e nell'85% di quelli trattati nel braccio di controllo. Il 25% delle tossicità nel braccio sperimentale e il 21% nel braccio di controllo erano di grado ≥ 3 , inclusa una morte tossica in una paziente trattata con eribulina nel braccio di controllo. Gli eventi avversi di grado ≥ 3 più frequenti con sacituzumab govitecan sono stati la neutropenia e la diarrea.

La qualità di vita dei pazienti arruolati nello studio ASCENT, riportata in una pubblicazione successiva, è stata valutata con il questionario EORTC QLQ-C30, somministrato al basale, al giorno 1 di ogni ciclo e alla visita di fine studio (79). I dati di HR-QoL erano disponibili per 236 pazienti trattati con sacituzumab govitecan e per 183 trattati con chemioterapia a scelta dell'investigatore, con un tasso di completamento del questionario maggiore nel braccio sperimentale che in quello di controllo. Nel complesso, il tempo al peggioramento dello stato generale di salute (GHS/QoL) era simile nei due bracci (14,1 settimane versus 15,1 settimane; HR 0,87; IC95% 0,70-1,07; p=0,18), ma per i singoli sotto-domini valutati era generalmente più lungo per i pazienti trattati con sacituzumab govitecan, fatta eccezione per il dominio inerente al sintomo diarrea.

Limiti: Alto rischio di performance e detection bias.

Bilancio beneficio/danno: In considerazione del vantaggio in PFS, OS e nel tasso di risposte obiettive e tenuto conto del profilo di tossicità e dei dati di qualità di vita, il bilancio beneficio/danno favorisce l'impiego di sacituzumab govitecan in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo, metastatico o non resecabile, che abbiano ricevuto in precedenza due o più terapie sistemiche, di cui almeno una per malattia avanzata.

In Italia, l'indicazione autorizzata e rimborsata per sacituzumab govitecan è la seguente: in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella triplo negativo metastatico o non resecabile (metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC) che abbiano ricevuto in precedenza due o più terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In pazienti con carcinoma mammario triplo negativo, metastatico o non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza due o più terapie sistemiche, di cui almeno una per malattia avanzata, un trattamento con sacituzumab govitecan dovrebbe essere preso in considerazione rispetto a una chemioterapia standard	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Lo studio di fase III DESTINY-Breast04 ha confrontato T-DXd con chemioterapia a scelta dell'investigatore (capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel) in pazienti con carcinoma mammario metastatico e bassa espressione di HER2 (malattia HER2-low), che avevano ricevuto una o due linee precedenti di chemioterapia (37). Lo studio è globalmente positivo sia in termini di incremento delle risposte obiettive, che di prolungamento della PFS e della OS. In particolare, lo studio includeva un piccolo sottogruppo di pazienti (n=60) con malattia triplo negativa. Benché l'analisi dei dati di efficacia di questo sottogruppo debba essere valutata con cautela, sia in virtù del numero esiguo di pazienti valutati, sia per la natura esplorativa di questo confronto, appare evidente il beneficio clinico ottenuto con T-DXd. È stato infatti osservato un incremento numerico della mediana di PFS (8,5 mesi rispetto a 2,9 mesi; HR 0,46; IC95% 0,24-0,89) e della mediana di OS (18,2 mesi rispetto a 8,3 mesi; HR 0,48; IC95% 0,24-0,95). Inoltre, anche il tasso di risposte obiettive è risultato superiore (50,0% vs 16,7%). Va sottolineato che nel trial clinico la valutazione dello stato di HER2 era stata effettuata sia su biopsie di malattia metastatica sia su materiale d'archivio del tumore primitivo, con benefici consistenti indipendentemente dalla sede e dalla tempistica di prelievo del tessuto analizzato. Questo trattamento ha ottenuto al momento l'approvazione EMA, ma non è ancora approvato né rimborsato in Italia per questa indicazione. Inoltre, non esistono studi che abbiano eseguito un confronto diretto tra sacituzumab govitecan e T-DXd. Pertanto, non è possibile definire quale dei due farmaci sia da preferire nel trattamento della malattia HER2-low, qualora entrambi fossero disponibili. Comunque, alla luce dell'attuale evidenza scientifica, sulla base della maggiore robustezza del dato clinico di efficacia prodotto per sacituzumab govitecan (trial di fase III dedicato alla malattia triplo negativa, più di 500 pazienti coinvolti, riduzione del rischio di morte superiore al 50%), quest'ultimo potrebbe risultare preferibile a T-DXd, rimanendo comunque accettabili differenti scelte su base individuale.

Bibliografia

1. Park YH, Kim TY, Kim GM, et al. Palbociclib plus exemestane with gonadotropin-releasing hormone agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (KCSG-BR15-10): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(12):1750-9.
2. Martin M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, et al. Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic breast cancer: a phase III randomised controlled trial-PEARL. *Ann Oncol.* 2021; 32(4):488-99.
3. Bonotto M, Gerratana L, Di Maio M, et al. Chemotherapy versus endocrine therapy as first-line treatment in patients with luminal-like HER2-negative metastatic breast cancer: a propensity score analysis. *Breast.* 2017; 31:114-20.

4. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019; 20(10):1360-9.
5. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357(26):2666-76.
6. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(20):1925-36.
7. Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol.* 2022; 40(17_suppl):LBA1003-LBA1003.
8. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in Hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(3):209-19.
9. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(20):1926-36.
10. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-line therapy for HR-positive, Advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(18):1738-48.
11. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(10):942-50.
12. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(7):904-15.
13. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018; 36(24):2465-72.
14. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(32):3638-46.
15. Sledge GW Jr., Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2017; 35(25):2875-84.
16. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. The Effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6(1):116-24.
17. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(4):307-16.
18. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol.* 2021; 32(8):1015-24.
19. Llombart-Cussac A, Perez-Garcia JM, Bellet M, et al. Fulvestrant-palbociclib vs letrozole-palbociclib as initial therapy for endocrine-sensitive, hormone receptor-positive, ERBB2-negative advanced breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7(12):1791-9.
20. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020; 31(12):1623-49.
21. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(10):989-98.
22. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol.* 2008; 26(10):1664-70.
23. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(30):4594-600.
24. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(6):520-9.
25. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol.* 2014; 25(12):2357-62.

26. Cook MM, Al Rabadi L, Kaempfer AJ, Saraceni MM, Savin MA, Mitri ZI. Everolimus plus exemestane treatment in patients with metastatic hormone receptor-positive breast cancer previously treated with CDK4/6 inhibitor therapy. *Oncologist*. 2021; 26(2):101-6.
27. Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(5):654-62.
28. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(6):514-24.
29. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(20):1929-40.
30. Andre F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol*. 2021; 32(2):208-17.
31. Ciruelos EM, Rugo HS, Mayer IA, et al. Patient-reported outcomes in patients with PIK3CA-mutated hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer from SOLAR-1. *J Clin Oncol*. 2021; 39(18):2005-15.
32. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol*. 2021; 22(4):489-98.
33. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018; 379(8):753-63.
34. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol*. 2020; 31(11):1526-35.
35. Gennari A, Bruzzi P, Orlandini C, et al. Activity of first-line epirubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer is independent of type of adjuvant therapy. *Br J Cancer*. 2004; 90(5):962-7.
36. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol*. 2011; 29(16):2144-49.
37. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022; 387(1):9-20.
38. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(2):109-19.
39. Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(6):461-71.
40. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020; 21(4):519-30.
41. Miles D, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al. Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication. *Ann Oncol*. 2021; 32(10):1245-55.
42. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(33):5529-37.
43. 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.
44. Johnston S, Pippin J Jr., Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(33):5538-46.
45. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, et al. First-line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): a randomized, open-label phase II trial. *J Clin Oncol*. 2018; 36(28):2826-35.
46. Tarantino P, Carmagnani Pestana R, Corti C, et al. Antibody-drug conjugates: smart chemotherapy delivery across tumor histologies. *CA Cancer J Clin*. 2022; 72(2):165-82.

47. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023; 401(10371):105-17.
48. Curigliano G, Dunton K, Rosenlund M, et al. Patient-reported outcomes and hospitalization data in patients with HER2-positive metastatic breast cancer receiving trastuzumab deruxtecan or trastuzumab emtansine in the phase III DESTINY-Breast03 study. *Ann Oncol*. 2023; 34(7):569-77.
49. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive Metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(7):597-609.
50. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 367(19):1783-91.
51. Dieras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):732-742.
52. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(7):689-99.
53. 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. *Lancet Oncol*. 2017; 18(6):743-54.
54. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(26):2733-43.
55. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 112(3):533-43.
56. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(21):2585-92.
57. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B, et al. CEREBEL (EGF111438): a phase III, randomized, open-label study of lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(14):1564-73.
58. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(22):2108-21.
59. Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2021; 32(8):983-93.
60. Miles D, Gligorov J, Andre F, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2021; 32(8):994-1004.
61. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2022; 387(3):217-26.
62. Rugo HS, Loi S, Adams S, et al. PD-L1 immunohistochemistry assay comparison in atezolizumab plus nab-paclitaxel-treated advanced triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021; 113(12):1733-43.
63. 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(6):523-533.
64. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019; 30(4):558-66.
65. Robson M, Ruddy KJ, Im SA, et al. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *Eur J Cancer*. 2019; 120:20-30.
66. Ettl J, Quek RGW, Lee KH, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol*. 2018; 29(9):1939-47.
67. Dieras V, Han HS, Kaufman B, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(10):1269-82.
68. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018; 24(5):628-37.

69. Miglietta F, Fabi A, Generali D, et al. Optimizing choices and sequences in the diagnostic-therapeutic landscape of advanced triple-negative breast cancer: an Italian consensus paper and critical review. *Cancer Treat Rev.* 2023; 114:102511.
70. Carrick S, Parker S, Thornton CE, Ghersi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 2009(2):CD003372.
71. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(12):1980-6.
72. Yardley DA, Coleman R, Conte P, et al. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. *Ann Oncol.* 2018; 29(8):1763-70.
73. Miles DW, Dieras V, Cortes J, Duenne AA, Yi J, O'Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol.* 2013; 24(11):2773-80.
74. 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.
75. Pavone G, Motta L, Martorana F, Motta G, Vigneri P. A new kid on the block: sacituzumab govitecan for the treatment of breast cancer and other solid tumors. *Molecules.* 2021; 26(23).
76. Bardia A, Tolaney SM, Punie K, et al. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2021; 32(9):1148-56.
77. Rugo HS, Tolaney SM, Loirat D, et al. Safety analyses from the phase 3 ASCENT trial of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2022; 8(1):98.
78. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2021; 384(16):1529-41.
79. Loibl S, Loirat D, Tolaney SM, et al. Health-related quality of life in the phase III ASCENT trial of sacituzumab govitecan versus standard chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *Eur J Cancer.* 2023; 178:23-33.

6. Malattia oligometastatica e trattamenti locoregionali

6.1. Radioterapia stereotassica

Hellman e Weichselbaum nel 1995 proposero per primi il concetto di malattia oligometastatica, definendola uno stadio intermedio fra la malattia localmente avanzata e la malattia metastatica, trattabile con intento radicale (1). La malattia oligometastatica si caratterizza per un massimo di 5 lesioni, tutte passibili di radioterapia stereotassica (SRT) ablativa, e comprende quattro possibili scenari clinici: le oligometastasi *de novo*, l'oligorecidiva, l'oligoprogressione e l'oligopersistenza. La malattia oligometastatica *de novo* si riferisce a una neoplasia oligometastatica di nuova diagnosi, l'oligorecidiva alla recidiva in nuove sedi oligometastatiche, l'oligoprogressione a malattia controllata con terapia sistemica ad eccezione di alcune sedi oligometastatiche, l'oligopersistenza a malattia in risposta a terapia sistemica, ma con residuo in alcune sedi oligometastatiche (2-3).

La SRT consiste nell'effettuare trattamenti ad elevata precisione su piccoli volumi di malattia, in poche sedute (1-5 frazioni), somministrando dosi elevate o ablative di radioterapia con il massimo risparmio degli organi sani adiacenti, e può essere utilizzata per le metastasi encefaliche, ossee, polmonari, epatiche, linfonodali e surrenaliche (4).

Nel trial randomizzato multicentrico di fase II SABR-COMET, è stata confrontata la SRT su tutte le oligometastasi versus le cure di supporto in pazienti con malattia oligometastatica da tumore del colon, del polmone, della mammella (18,1% della popolazione in studio) e della prostata. Questo trial ha dimostrato un vantaggio in termini di OS nei pazienti trattati con SRT (OS mediana 41 mesi vs 28 mesi nel gruppo di controllo; HR 0,57; IC95% 0,3-1,1; p=0,09). Ad un follow-up di 5 anni, la OS è stata del 42% nel gruppo SRT vs 18% nel gruppo di controllo (p=0,006) (5-6).

La SRT delle oligometastasi è in genere ben tollerata. In una metanalisi su 943 pazienti e 1290 oligometastasi trattate, la tossicità cronica di grado ≥ 3 è stata registrata nell'1,2% dei casi ad un follow-up mediano di 16,9 mesi (7).

Diversi studi a singolo braccio e osservazionali hanno valutato l'impatto della SRT in pazienti con carcinoma mammario oligometastatico. In uno studio di fase II che ha arruolato 54 pazienti con un massimo di 5 lesioni

secondarie solo extracraniche la PFS a 1 e 2 anni è stata rispettivamente del 75% e 53%, con un controllo locale del 97% e una OS del 95%, in assenza di effetti collaterali di grado 3 (8).

Un ulteriore studio di fase II ha reclutato 48 pazienti con 1-5 oligometastasi extracraniche. La OS a 5 e 10 anni è stata rispettivamente dell'83% e 75% in pazienti con sole oligometastasi ossee, e del 31% e 17% in pazienti con oligometastasi viscerali ($p=0,002$). Il carico di malattia, il numero delle oligometastasi e la presenza metastasi viscerali emergevano come fattori prognostici in grado di influenzare l'evoluzione verso la malattia polimetastatica (9).

In uno studio mono-istituzionale prospettico, pazienti con carcinoma mammario e 1-3 lesioni ossee sono stati trattati con SRT in singola seduta. Il controllo locale a 2 anni è stato del 100% e la PFS a 2 anni del 67%. Non sono stati registrati effetti collaterali di grado 3 (10).

Nello studio osservazionale di Scorsetti et al. sono stati valutati 33 pazienti trattati su 43 lesioni oligometastatiche (1-3 lesioni epatiche o polmonari) da carcinoma mammario. A un follow-up mediano di 24 mesi il controllo locale a 1 e 2 anni è stato rispettivamente del 98% e del 90%, con una OS mediana di 48 mesi e una OS a 1 e 2 anni rispettivamente del 93% e del 66%. Non sono state registrate tossicità di grado ≥ 3 . I fattori prognostici correlati con l'OS in questi pazienti erano un intervallo libero da malattia superiore ai 12 mesi, la positività dei recettori ormonali, la terapia medica dopo SRT (11).

Infine, una metanalisi ha valutato i risultati di 10 studi, includendo 467 pazienti con 653 oligometastasi. Si sono osservati un controllo locale a 1 e 2 anni rispettivamente del 97% e del 90%, e una OS a 1 e 2 anni rispettivamente del 93% e dell'81%, con un'incidenza di tossicità G2 e G3 rispettivamente del 4,1% e dello 0,7%. L'analisi per sottogruppi ha mostrato una miglior OS a 2 anni in pazienti con sole metastasi ossee ($p=0,001$) e in quelli con malattia HER2+ o HR+/HER2- rispetto ai pazienti con malattia triplo negativa (rispettivamente 100%, 86% e 32%; $p=0,001$) (12). Una precedente metanalisi aveva individuato quali fattori associati a prognosi migliore la presenza di oligometastasi singola, un intervallo tra la diagnosi di malattia e la comparsa di oligometastasi superiore a 24 mesi, l'assenza di o un limitato coinvolgimento iniziale dei linfonodi ascellari, la positività per i recettori ormonali (13).

In base all'evidenza disponibile, la SRT per le oligometastasi da carcinoma mammario appare ottenere i migliori risultati in pazienti con tumore primitivo controllato, lungo intervallo libero da malattia, malattia a livello osseo o HER2+ o HR+/HER2-. Tuttavia, in attesa che vengano pubblicati i risultati di alcuni studi randomizzati in corso che potranno in futuro chiarire il ruolo della SRT nelle diverse sedi di malattia oligometastatica (SABR-COMET 10, STEREO-SEIN, e NRG-BR002), la discussione in ambito multidisciplinare riveste un ruolo fondamentale per la personalizzazione del trattamento. La discussione in ambito multidisciplinare deve inoltre definire il timing di somministrazione tra SRT e terapia sistemica.

6.2. Trattamento delle metastasi encefaliche

Il carcinoma mammario è la seconda causa di metastasi encefaliche e tale localizzazione è più frequente in caso di malattia HER2+ o triplo negativa. In pazienti con interessamento encefalico da carcinoma mammario, la prognosi e il trattamento dipendono dal numero e dalla sede delle metastasi, dalla presenza di sintomi, dalle caratteristiche biologiche del tumore, dal controllo della malattia sistemica (14-15).

Nella pratica clinica, in caso di metastasi encefalica singola, l'exeresi chirurgica seguita da SRT in seduta singola sul letto chirurgico è un'opzione valida (16-17). Ulteriori indicazioni alla chirurgia sono rappresentate dalla presenza di lesioni superiori a 3 cm determinanti ipertensione endocranica, di lesioni localizzate nella fossa cranica posteriore a rischio di idrocefalo e di lesioni cistiche o necrotiche.

La SRT rappresenta un ulteriore trattamento standard per un numero di metastasi encefaliche compreso tra 1 e 4 (18). Tuttavia, sulla scorta di recenti evidenze, il numero massimo di metastasi encefaliche trattabili con SRT potrebbe essere esteso a 10, purché il volume da irradiare sia inferiore ai 15 ml. Tale scelta terapeutica va valutata su base individuale nell'ambito di una discussione multidisciplinare (19).

Qualora la SRT non sia perseguibile per numero e dimensioni delle localizzazioni encefaliche, il trattamento radiante panencefalico (WBRT) rappresenta l'opzione di scelta, preferibilmente con risparmio della regione ippocampale per limitare le sequele cognitive a medio-lungo termine (20).

In pazienti con malattia HER2+ in progressione encefalica, ma con controllo sistemico di malattia, il trattamento sistemico in corso non richiede di essere modificato. Inoltre, in pazienti con malattia HER2+ e progressione encefalica asintomatica, candidabili a trattamento con tucatinib, capecitabina e trastuzumab, dopo

discussione multidisciplinare si potrebbe valutare di differire il trattamento locale, alla luce dei risultati dello studio HER2CLIMB (21-23). In futuro, tale approccio potrebbe essere esteso anche a pazienti candidati a trattamento con T-DXd, visti gli incoraggianti risultati preliminari degli studi DEBBRAH e TUXEDO (24-25). Tale argomento sarà oggetto di approfondimento nelle prossime edizioni di questa Linea guida.

6.3. Chirurgia del tumore primitivo

Il 5-7% dei pazienti affetti da carcinoma mammario primitivo si presenta con metastasi a distanza al momento della diagnosi (malattia metastatica *de novo*). Nonostante il trattamento medico sistemico rappresenti la principale scelta terapeutica per lo stadio avanzato di malattia, studi retrospettivi hanno suggerito che l'asportazione chirurgica del carcinoma mammario primitivo potrebbe migliorare, in casi selezionati, la sopravvivenza, se associata a un trattamento farmacologico efficace (26). Questi dati hanno generato un rinnovato interesse verso questo tipo di approccio, valutato in 4 studi randomizzati che hanno arruolato complessivamente quasi 1000 pazienti (27-30).

Solo nello studio di Soran, dopo un follow-up esteso, è emerso un beneficio in OS per i pazienti sottoposti al trattamento chirurgico (OS 42% nel braccio sperimentale versus 24% nel braccio di controllo; HR 0,66; $p=0,005$). Nello stesso studio, un'analisi di sottogruppo non pre-pianificata ha mostrato che pazienti con malattia HR+/HER2-, con localizzazione oligometastatica ossea ed età inferiore a 55 anni, sono coloro che beneficiano maggiormente del trattamento chirurgico del tumore primitivo in termini di sopravvivenza globale (30).

Al momento non si ritiene che le evidenze disponibili siano sufficienti per formulare una raccomandazione in merito all'impiego routinario della chirurgia del tumore primitivo in pazienti con carcinoma mammario metastatico. In questi pazienti, in assenza di un'adeguata risposta al trattamento sistemico, la chirurgia ha lo scopo esclusivamente palliativo di prevenire o trattare le complicanze derivanti dalla progressione locale di malattia, quali sanguinamento, ulcerazione e infezioni che possono peggiorare la qualità di vita e la prognosi. In assenza di complicanze locali, in essere o potenziali, la chirurgia del tumore primitivo potrebbe essere presa in considerazione in casi estremamente selezionati di pazienti con una buona risposta alla terapia sistemica, previa valutazione multidisciplinare.

Bibliografia

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995; 13(1):8-10.
2. Szturz P, Vermorken JB. Oligometastatic cancer: key concepts and research opportunities for 2021 and beyond. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(11).
3. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. 2020; 148:157-66.
4. Krengli M, Aristei C, Borghesi S, Magrini SM. Stereotactic radiotherapy of oligometastatic disease: a new paradigm for a curative approach. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2022; 27(2):376-8.
5. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet*. 2019; 393(10185):2051-8.
6. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(25):2830-8.
7. Lehrer EJ, Singh R, Wang M, et al. Safety and survival rates associated with ablative stereotactic radiotherapy for patients with oligometastatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2021; 7(1):92-106.
8. Trovo M, Furlan C, Polesel J, et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. *Radiother Oncol*. 2018; 126(1):177-80.
9. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Huggins CF, Aujla KS, Okunieff P. Oligometastatic breast cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: some patients survive longer than a decade. *Radiother Oncol*. 2019; 131:45-51.
10. David S, Tan J, Savas P, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for bone only oligometastatic breast cancer: a prospective clinical trial. *Breast*. 2020; 49:55-62.
11. Scorsetti M, Franceschini D, De Rose F, et al. Stereotactic body radiation therapy: a promising chance for oligometastatic breast cancer. *Breast*. 2016; 26:11-7.
12. Viani GA, Gouveia AG, Louie AV, et al. Stereotactic body radiotherapy to treat breast cancer oligometastases: a systematic review with meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2021; 164:245-50.
13. van Ommen-Nijhof A, Steenbruggen TG, Schats W, et al. Prognostic factors in patients with oligometastatic breast cancer - A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2020; 91:102114.
14. Sperduto PW, Mesko S, Li J, et al. Estrogen/progesterone receptor and HER2 discordance between primary tumor and brain metastases in breast cancer and its effect on treatment and survival. *Neuro Oncol*. 2020; 22(9):1359-67.
15. Costa R, Carneiro BA, Wainwright DA, et al. Developmental therapeutics for patients with breast cancer and central nervous system metastasis: current landscape and future perspectives. *Ann Oncol*. 2017; 28(1):44-56.
16. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(8):1049-60.
17. Kayama T, Sato S, Sakurada K, et al. Effects of surgery with salvage stereotactic radiosurgery versus surgery with whole-brain radiation therapy in patients with one to four brain metastases (JCOG0504): a phase III, Noninferiority, randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2018; JCO2018786186.
18. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 91(4):710-7.
19. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014; 15(4):387-95.
20. Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol*. 2020; 38(10):1019-29.
21. Ramakrishna N, Anders CK, Lin NU, et al. Management of advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2022; 40(23):2636-55.
22. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(7):597-609.
23. Lin NU, Borges V, Anders C, et al. Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus trastuzumab and capecitabine for previously treated HER2-positive breast cancer with brain metastases in the HER2CLIMB trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(23):2610-9.
24. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med*. 2022; 28(9):1840-7.

25. Perez-Garcia JM, Vaz Batista M, Cortez P, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with central nervous system involvement from HER2-positive breast cancer: the DEBBRAH trial. *Neuro Oncol.* 2023; 25(1):157-66.
26. Criscitiello C, Giuliano M, Curigliano G, et al. Surgery of the primary tumor in de novo metastatic breast cancer: to do or not to do? *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41(10):1288-92.
27. 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.
28. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, et al. Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer: Outcomes of the Prospective Randomized Phase III ABCSG-28 POSYTIIVE Trial. *Ann Surg.* 2019; 269(6):1163-9.
29. Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, et al. Early Local Therapy for the Primary Site in De Novo Stage IV Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial (EA2108). *J Clin Oncol.* 2022; 40(9):978-87.
30. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25(11):3141-9.

7. Terapia farmacologica delle metastasi ossee

Per una trattazione più estesa sul tema delle metastasi ossee, consultare le Linee guida AIOM “Trattamento delle metastasi ossee”.

Circa il 70% dei pazienti con carcinoma mammario presenta metastasi ossee nel corso della storia naturale della loro malattia, con conseguente morbidità e impatto sulla qualità di vita (1). Un trattamento sistemico con farmaci anti-riassorbitivi è indicato per tutti i pazienti con evidenza di metastasi ossee litiche, miste o addensanti, indipendentemente dalla presenza di sintomi, al fine di prevenire o ritardare l’insorgenza di eventi scheletrici correlati (SRE).

I farmaci a disposizione per il trattamento delle metastasi ossee sono i bifosfonati e il denosumab.

Tra i bifosfonati hanno indicazione l’ibandronato (6 mg e.v. ogni 4 settimane o 50 mg die per os), il pamidronato (90 mg e.v. ogni 4 settimane) e lo zoledronato (4 mg e.v. ogni 4 settimane). Quest’ultimo può essere somministrato con cadenza trimestrale dopo i primi 3-6 mesi, laddove la malattia sia stabile o in risposta. La durata complessiva del trattamento con bifosfonati dovrebbe essere di 24 mesi. La prosecuzione del trattamento oltre questo termine va valutata individualmente alla luce delle possibili tossicità dose-correlate (2).

Il denosumab, anticorpo monoclonale anti-RANK ligando, si somministra per via sottocutanea ogni 4 settimane alla dose di 120 mg. In 3 studi randomizzati, il denosumab è risultato statisticamente superiore allo zoledronato nel ritardare l’insorgenza di SRE e nel migliorare la sintomatologia algica in pazienti con metastasi ossee (3). A differenza dello zoledronato, non esistono indicazioni o evidenze in merito alla possibilità di dilazionare gli intervalli fra le somministrazioni di denosumab, né riguardo all’interruzione dello stesso dopo 24 mesi, che può tuttavia essere considerata in pazienti in remissione.

In pazienti in trattamento con bifosfonati è raccomandato il monitoraggio della funzionalità renale alla luce della potenziale nefrotossicità di questi farmaci e della eventuale necessità di riduzioni di dose in accordo alla clearance stimata della creatinina. Inoltre, sia i pazienti trattati con bifosfonati che quelli trattati con denosumab presentano un rischio, stimato intorno all’1-3%, di osteonecrosi della mandibola/mascella, per cui una valutazione odontoiatrica associata, ove necessario, a una bonifica del cavo orale è mandatoria prima di avviare

il trattamento con questi farmaci (4). Allo stesso modo, un'adeguata supplementazione di calcio (1000-1500 mg die) e con vitamina D (400-800 UI die) è fortemente raccomandata in questi pazienti.

Infine, la valutazione della risposta ai trattamenti in pazienti con metastasi ossee richiede particolare attenzione, specialmente in corso di terapia con agenti anti-riassorbitivi. Da un punto di vista morfologico, l'evoluzione in senso sclerotico di lesioni litiche rappresenta solitamente un indice di risposta alla terapia. La comparsa di aree osteo-addensanti in sedi in precedenza apparentemente integre va interpretata con cautela, in quanto potrebbe rappresentare un segno di iniziale riparazione ossea nel contesto di una localizzazione metastatica preesistente ma radiologicamente inapparente (4).

Bibliografia

1. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(20 Pt 2):6243s-9s.
2. Yang M, Yu X. Management of bone metastasis with intravenous bisphosphonates in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of dosing frequency. *Support Care Cancer.* 2020; 28(6):2533-40.
3. von Moos R, Costa L, Gonzalez-Suarez E, Terpos E, Niepel D, Body JJ. Management of bone health in solid tumours: from bisphosphonates to a monoclonal antibody. *Cancer Treat Rev.* 2019; 76:57-67.
4. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012; 23(5):1341-7.

8. Cure di supporto

L'aumento della sopravvivenza globale dei pazienti con carcinoma mammario avanzato ha reso ancora più importante il ruolo delle cure di supporto. Tutti i pazienti con malattia avanzata, oltre a ricevere il miglior trattamento antitumorale disponibile, dovrebbero avere accesso a cure che garantiscano un controllo ottimale dei sintomi, inclusi quelli generati dalle tossicità dei trattamenti, nonché al supporto psicologico, sociale e spirituale. Le cure di supporto dovrebbero essere fornite nell'ambito di un processo decisionale condiviso fra le figure mediche, il paziente e i caregiver, con particolare attenzione all'aspetto comunicativo e alla comprensione degli scopi dei trattamenti oncologici.

Secondo quanto definito dal Working Group AIOM sulle cure palliative precoci, l'integrazione di queste al trattamento oncologico attivo è fortemente raccomandata laddove sia presente un gruppo dedicato alle cure palliative, mentre la forza dell'evidenza è condizionata a favore in assenza del gruppo dedicato.

Da un punto di vista legislativo, il D.L. 38 del 15 marzo 2010 "Disposizioni per garantire l'accesso alle Cure Palliative e alla terapia del dolore" e il documento d'intesa in Conferenza Stato-Regioni del 25/07/2012 sulla "definizione dei requisiti minimi e delle modalità organizzative necessari per l'accreditamento delle strutture di assistenza" definiscono che nella rete locale di cure palliative operano équipe multiprofessionali con personale dedicato e che il medico di medicina generale ne è parte integrante.






Infine, attraverso le Dichiarazioni Anticipate di Trattamento (DAT), disciplinate dalla Legge 22 dicembre 2017, n. 219, da depositare presso la struttura comunale deputata, è possibile stabilire quale trattamento si desidera e dove si vuole essere assistiti.



Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (EtD)



Autore/i: ACT
Domanda: inibitore di CDK4/6 e fulvestrant rispetto a inibitore di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi in pazienti con malattia metastatica ER+/HER2- endocrino-sensibile
Setting: inpatients

№ degli studi	Disegno dello studio	Certainty assessment				Ulteriori considerazioni	№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
		Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione		Inibitore di CDK4/6 e fulvestrant	Inibitore di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Overall survival (follow up: mediana 32 mesi)												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	51/243 (21.0%)	51/243 (21.0%)	HR 1.00 (0.68 a 1.48)	0 meno per 100 (da 6 meno a 8 più)	 Moderata	CRITICO
Progression free survival (follow up: mediana 32 mesi)												
1	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	131/243 (53.9%)	125/243 (51.4%)	HR 1.13 (0.89 a 1.45)	4 più per 100 (da 4 meno a 14 più)	 Bassa	CRITICO
ORR (follow up: mediana 32 mesi)												
1	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	113/213 (53.1%)	122/243 (50.2%)	RR 1.21 (1.03 a 1.47)	10 più per 100 (da 1 più a 22 più)	 Bassa	CRITICO
Clinical benefit - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Time to chemotherapy - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Time to response (follow up: mediana 32 mesi)												
1	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	111/243 (45.7%)	100/243 (41.2%)	HR 0.9 (0.7 a 1.2)	3 meno per 100 (da 11 meno a 6 più)	 Bassa	CRITICO
Adverse Events (follow up: mediana 32 mesi)												
1	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	240/241 (99.6%)	240/240 (100.0%)	RR 1.00 (0.98 a 1.01)	0 meno per 100 (da 2 meno a 1 più)	 Moderata	IMPORTANTE

Ne degli studi	Disegno dello studio	Certainty assessment						Ne di pazienti			Effetto		Certo	Importanza
		Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Inibitore di CDK4/6 e fulvestrant	Inibitore di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)				
Adverse Events >= G3 (follow up: mediana 32 mesi)														
1	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	195/241 (80.9%)	190/242 (78.5%)	RR 0.97 (0.89 a 1.06)	2 meno per 100 (da 9 meno a 5 più)		IMPORTANTE		
Neutropenia (follow up: mediana 32 mesi)														
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	198/241 (82.2%)	207/242 (85.5%)	RR 1.04 (0.96 a 1.13)	3 più per 100 (da 3 meno a 11 più)		IMPORTANTE		
Trombocitopenia (follow up: mediana 32 mesi)														
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	49/241 (20.3%)	39/242 (16.1%)	RR 0.79 (0.54 a 1.16)	4 meno per 100 (da 9 meno a 3 più)		IMPORTANTE		
Anemia (follow up: mediana 32 mesi)														
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	55/241 (22.8%)	68/242 (28.1%)	RR 1.23 (0.90 a 1.67)	5 più per 100 (da 2 meno a 15 più)		IMPORTANTE		
Nausea (follow up: mediana 32 mesi)														
1	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	57/241 (23.7%)	45/242 (18.6%)	RR 0.79 (0.55 a 1.11)	5 meno per 100 (da 11 meno a 3 più)		IMPORTANTE		
Fatigue (follow up: mediana 32 mesi)														
1	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^a	nessuno	63/242 (26.0%)	62/241 (25.7%)	RR 1.01 (0.75 a 1.37)	0 meno per 100 (da 6 meno a 10 più)		IMPORTANTE		
Rialzo delle transaminasi - non riportato														
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio.

Spiegazioni

a. La certezza nelle prove è stata abbassata per basso numero di eventi.

b. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance bias.

DOMANDA

Dovrebbe inibitore di CDK4/6 e fulvestrant vs inibitore di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi essere utilizzato per pazienti con malattia metastatica ER+/HER2- endocrino-sensibile

POPULATION:	Pazienti con malattia metastatica ER+/HER2- endocrino-sensibile
INTERVENTION:	Inibitore di CDK4/6 e fulvestrant
COMPARISON:	Inibitore di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Progression free survival; ORR; Clinical benefit; Time to response; Adverse Events; Adverse Events \geq G3; Neutropenia; Trombocitopenia; Anemia; Nausea; Fatigue; Rialzo delle transaminasi
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

PROBLEM Is the problem a priority?		CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
DESIRABLE EFFECTS How substantial are the desirable anticipated effects?		

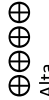



GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																							
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2023. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione e la valutazione dei full text è stato incluso uno studio.</p> <p>Lo studio Parsifal è uno studio randomizzato che ha arruolato 486 donne affette da neoplasia mammaria avanzata, ER+/HER2-, endocrino-sensibili, che non avevano ricevuto alcun trattamento precedente nel setting metastatico. Le pazienti sono state randomizzate a trattamento con Palbociclib + Letrozolo vs a Palbociclib + Fulvestrant.</p> <table border="1" data-bbox="502 548 1402 1825"> <thead> <tr> <th data-bbox="502 1624 730 1825" rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2" data-bbox="502 1258 730 1624">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th data-bbox="502 1115 730 1258" rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th data-bbox="502 936 730 1115" rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th data-bbox="502 757 730 936" rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th data-bbox="502 548 730 757" rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th data-bbox="577 1438 730 1624">Rischio con inibitore di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi</th> <th data-bbox="577 1258 730 1438">Rischio con inibitore di CDK4/6 e fulvestrant</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="735 1624 1038 1825">Overall survival follow up: mediana 32 mesi</td> <td data-bbox="735 1438 1038 1624">Popolazione in studio 21 per 100</td> <td data-bbox="735 1258 1038 1438">Popolazione in studio 21 per 100 (15 a 29)</td> <td data-bbox="735 1115 1038 1258">HR 1.00 (0.68 a 1.48)</td> <td data-bbox="735 936 1038 1115">486 (1 RCT)</td> <td data-bbox="735 757 1038 936">⊕⊕⊕⊕ Moderata^a</td> <td data-bbox="735 548 1038 757">L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant non sembra avere alcun impatto sulla sopravvivenza</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1043 1624 1402 1825">Progression free survival follow up: mediana 32 mesi</td> <td data-bbox="1043 1438 1402 1624">Popolazione in studio 54 per 100</td> <td data-bbox="1043 1258 1402 1438">Popolazione in studio 58 per 100 (50 a 67)</td> <td data-bbox="1043 1115 1402 1258">HR 1.13 (0.89 a 1.45)</td> <td data-bbox="1043 936 1402 1115">486 (1 RCT)</td> <td data-bbox="1043 757 1402 936">⊕⊕⊕○ Bassa^{a,b}</td> <td data-bbox="1043 548 1402 757">L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant potrebbe non avere alcun impatto sulla PFS</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con inibitore di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi	Rischio con inibitore di CDK4/6 e fulvestrant	Overall survival follow up: mediana 32 mesi	Popolazione in studio 21 per 100	Popolazione in studio 21 per 100 (15 a 29)	HR 1.00 (0.68 a 1.48)	486 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderata ^a	L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant non sembra avere alcun impatto sulla sopravvivenza	Progression free survival follow up: mediana 32 mesi	Popolazione in studio 54 per 100	Popolazione in studio 58 per 100 (50 a 67)	HR 1.13 (0.89 a 1.45)	486 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Bassa ^{a,b}	L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant potrebbe non avere alcun impatto sulla PFS	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti															
	Rischio con inibitore di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi	Rischio con inibitore di CDK4/6 e fulvestrant																							
Overall survival follow up: mediana 32 mesi	Popolazione in studio 21 per 100	Popolazione in studio 21 per 100 (15 a 29)	HR 1.00 (0.68 a 1.48)	486 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Moderata ^a	L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant non sembra avere alcun impatto sulla sopravvivenza																			
Progression free survival follow up: mediana 32 mesi	Popolazione in studio 54 per 100	Popolazione in studio 58 per 100 (50 a 67)	HR 1.13 (0.89 a 1.45)	486 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Bassa ^{a,b}	L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant potrebbe non avere alcun impatto sulla PFS																			

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="164 1621 485 1823"> <p>ORR follow up: mediana 32 mesi</p> </td> <td colspan="2" data-bbox="164 1261 485 1621"> <p>Popolazione in studio</p> <p>47 per 100</p> <p>56 per 100 (48 a 68)</p> </td> <td data-bbox="164 1113 485 1261"> <p>RR 1.21 (1.03 a 1.47)</p> </td> <td data-bbox="164 938 485 1113"> <p>456 (1 RCT)</p> </td> <td data-bbox="164 759 485 938"> <p>⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</p> </td> <td data-bbox="164 555 485 759"> <p>L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant potrebbe aumentare la ORR</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 1621 687 1823"> <p>Clinical benefit - non riportato</p> </td> <td colspan="2" data-bbox="485 1261 687 1621"> <p>-</p> </td> <td data-bbox="485 1113 687 1261"> <p>-</p> </td> <td data-bbox="485 938 687 1113"> <p>-</p> </td> <td data-bbox="485 759 687 938"> <p>-</p> </td> <td data-bbox="485 555 687 759"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="687 1621 1050 1823"> <p>Time to response follow up: mediana 32 mesi</p> </td> <td colspan="2" data-bbox="687 1261 1050 1621"> <p>Popolazione in studio</p> <p>46 per 100</p> <p>42 per 100 (35 a 52)</p> </td> <td data-bbox="687 1113 1050 1261"> <p>HR 0.9 (0.7 a 1.2)</p> </td> <td data-bbox="687 938 1050 1113"> <p>486 (1 RCT)</p> </td> <td data-bbox="687 759 1050 938"> <p>⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</p> </td> <td data-bbox="687 555 1050 759"> <p>L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant potrebbe non avere alcun impatto sulla durata della risposta</p> </td> </tr> </table> <p data-bbox="1090 1173 1110 1771">La certezza nelle prove è stata abbassata per basso numero di eventi</p> <p data-bbox="1153 1144 1174 1771">La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance bias</p>						<p>ORR follow up: mediana 32 mesi</p>	<p>Popolazione in studio</p> <p>47 per 100</p> <p>56 per 100 (48 a 68)</p>		<p>RR 1.21 (1.03 a 1.47)</p>	<p>456 (1 RCT)</p>	<p>⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</p>	<p>L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant potrebbe aumentare la ORR</p>	<p>Clinical benefit - non riportato</p>	<p>-</p>		<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>		<p>Time to response follow up: mediana 32 mesi</p>	<p>Popolazione in studio</p> <p>46 per 100</p> <p>42 per 100 (35 a 52)</p>		<p>HR 0.9 (0.7 a 1.2)</p>	<p>486 (1 RCT)</p>	<p>⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</p>	<p>L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant potrebbe non avere alcun impatto sulla durata della risposta</p>	<p>UNDESIRABLE EFFECTS How substantial are the undesirable anticipated effects?</p> <p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p> <p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p>ORR follow up: mediana 32 mesi</p>	<p>Popolazione in studio</p> <p>47 per 100</p> <p>56 per 100 (48 a 68)</p>		<p>RR 1.21 (1.03 a 1.47)</p>	<p>456 (1 RCT)</p>	<p>⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</p>	<p>L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant potrebbe aumentare la ORR</p>																							
<p>Clinical benefit - non riportato</p>	<p>-</p>		<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>																								
<p>Time to response follow up: mediana 32 mesi</p>	<p>Popolazione in studio</p> <p>46 per 100</p> <p>42 per 100 (35 a 52)</p>		<p>HR 0.9 (0.7 a 1.2)</p>	<p>486 (1 RCT)</p>	<p>⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</p>	<p>L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant potrebbe non avere alcun impatto sulla durata della risposta</p>																							

- Trivial
- Small
- Moderate
- Large
- Varies
- Don't know

È stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2023. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione e la valutazione dei full text è stato incluso uno studio.
 Lo studio Parsifal è uno studio randomizzato che ha arruolato 486 donne affette da neoplasia mammaria avanzata, ER+/HER2-, endocrino-sensibili, che non avevano ricevuto alcun trattamento precedente nel setting metastatico. Le pazienti sono state randomizzate a trattamento con Palbociclib + Letrozolo vs a Palbociclib + Fulvestrant.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con inibitore di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi	Rischio con inibitore di CDK4/6 e fulvestrant				
Adverse Events follow up: mediana 32 mesi	Popolazione in studio		RR 1.00 (0.98 a 1.01)	481 (1 RCT)	⊕⊕⊕ Moderata ^a	L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant non sembra avere alcun impatto sulla probabilità di sviluppare eventi avversi
	100 per 100	100 per 100 (98 a 100)				
Adverse Events >= G3 follow up: mediana 32 mesi	Popolazione in studio		RR 0.97 (0.89 a 1.06)	483 (1 RCT)	⊕⊕⊕ Moderata ^a	L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant non sembra avere alcun impatto sulla probabilità di sviluppare eventi avversi di grado uguale o maggiore a 3
	81 per 100	78 per 100 (72 a 86)				

Neutropenia follow up: mediana 32 mesi	Popolazione in studio		RR 1.04 (0.96 a 1.13)	483 (1 RCT)	 Alta	L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant non ha alcun impatto sulla probabilità di sviluppare neutropenia					
	82 per 100	85 per 100 (79 a 93)									
Trombocitopenia follow up: mediana 32 mesi	Popolazione in studio		RR 1.26 (0.86 a 1.85)	483 (1 RCT)	 Moderata ^b	L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant non sembra avere alcun impatto sulla probabilità di sviluppare trombocitopenia					
	16 per 100	20 per 100 (14 a 30)									
Trombocitopenia follow up: mediana 32 mesi	Popolazione in studio		RR 0.79 (0.54 a 1.16)	483 (1 RCT)	 Moderata ^b	L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant non sembra avere alcun impatto sulla probabilità di sviluppare trombocitopenia					
	20 per 100	16 per 100 (11 a 24)									
Nausea follow up: mediana 32 mesi	Popolazione in studio		RR 0.79 (0.55 a 1.11)	483 (1 RCT)	 Bassa ^{a,b}	L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore					
	24 per 100	19 per 100 (13 a 26)									

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="164 1599 379 1823">Fatigue follow up: mediana 32 mesi</td> <td data-bbox="379 1599 842 1823"> <table border="1"> <tr> <th colspan="2">Popolazione in studio</th> </tr> <tr> <td>26 per 100</td> <td>26 per 100 (19 a 35)</td> </tr> </table> </td> <td data-bbox="164 1256 379 1599"></td> <td data-bbox="379 1256 842 1599">RR 1.01 (0.75 a 1.37)</td> <td data-bbox="164 947 379 1256"></td> <td data-bbox="379 947 842 1256">483 (1 RCT)</td> <td data-bbox="164 770 379 947"></td> <td data-bbox="379 770 842 947">⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td> <td data-bbox="164 551 379 770">e fulvestrant potrebbe non avere alcun impatto sulla probabilità di sviluppare nausea</td> <td data-bbox="379 551 842 770">L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant potrebbe non avere alcun impatto sulla probabilità di sviluppare fatigue</td> </tr> <tr> <td data-bbox="164 1599 379 1823">Rialzo delle transaminasi - non riportato</td> <td data-bbox="379 1599 842 1823">-</td> <td data-bbox="164 1256 379 1599"></td> <td data-bbox="379 1256 842 1599">-</td> <td data-bbox="164 947 379 1256"></td> <td data-bbox="379 947 842 1256">-</td> <td data-bbox="164 770 379 947"></td> <td data-bbox="379 770 842 947">-</td> <td data-bbox="164 551 379 770"></td> <td data-bbox="379 551 842 770"></td> </tr> </table>	Fatigue follow up: mediana 32 mesi	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Popolazione in studio</th> </tr> <tr> <td>26 per 100</td> <td>26 per 100 (19 a 35)</td> </tr> </table>	Popolazione in studio		26 per 100	26 per 100 (19 a 35)		RR 1.01 (0.75 a 1.37)		483 (1 RCT)		⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	e fulvestrant potrebbe non avere alcun impatto sulla probabilità di sviluppare nausea	L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant potrebbe non avere alcun impatto sulla probabilità di sviluppare fatigue	Rialzo delle transaminasi - non riportato	-		-		-		-			<p>La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance bias</p> <p>La certezza nelle prove è stata abbassata per basso numero di eventi</p>
Fatigue follow up: mediana 32 mesi	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Popolazione in studio</th> </tr> <tr> <td>26 per 100</td> <td>26 per 100 (19 a 35)</td> </tr> </table>	Popolazione in studio		26 per 100	26 per 100 (19 a 35)		RR 1.01 (0.75 a 1.37)		483 (1 RCT)		⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	e fulvestrant potrebbe non avere alcun impatto sulla probabilità di sviluppare nausea	L'associazione di CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi rispetto a CDK4/6 inibitore e fulvestrant potrebbe non avere alcun impatto sulla probabilità di sviluppare fatigue													
Popolazione in studio																										
26 per 100	26 per 100 (19 a 35)																									
Rialzo delle transaminasi - non riportato	-		-		-		-																			
CERTAINTY OF EVIDENCE What is the overall certainty of the evidence of effects?																										
GIUDIZI <input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA La certezza nelle prove è stata definita complessivamente bassa per rischio di performance bias e imprecisione.	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																								

VALUES		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o Important uncertainty or variability o Possibly important uncertainty or variability o Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 	Nessuna evidenza trovata.	
BALANCE OF EFFECTS		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o Favors the comparison o Probably favors the comparison ● Does not favor either the intervention or the comparison o Probably favors the intervention o Favors the intervention o Varies o Don't know 		
EQUITY		
What would be the impact on health equity?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	
ACCEPTABILITY Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	
FEASIBILITY Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

GIUDIZI							
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes	Varies	Don't know	
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large	Varies	Don't know	
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large	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	Varies	Don't know	
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Varies	Don't know	
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes	Varies	Don't know	
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes	Varies	Don't know	

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ●	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○

CONCLUSIONI

RECOMMENDATION

Il trattamento con fulvestrant non dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica in pazienti con malattia metastatica ER+/HER2- endocrino-sensibile

JUSTIFICATION

In assenza di chiara evidenza di una superiorità di fulvestrant “in combinazione con CDK4/6” rispetto a inibitore dell’aromatasi nella malattia metastatica ER+/HER2- endocrino sensibile e dato che l’utilizzo di fulvestrant in prima linea potrebbe precludere attuali potenziali trattamenti di linee successive, il panel si esprime per una condizionata a sfavore

1.1. RESEARCH PRIORITIES

Overall survival più maturo per una rivalutazione dell’intervento
O altri studi

REFERENCES SUMMARY

Llombart-Cussac A, Perez-Garcia JM, Bellet M, et al. Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therapy for Endocrine-Sensitive, Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7(12):1791-1799.

i



Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi



Q1: In pazienti con malattia metastatica HR+/HER2- endocrino-sensibile (ricaduti dopo almeno 12 mesi dal termine dell'endocrinoterapia adiuvante o con malattia metastatica *de novo*) è raccomandabile un trattamento di prima linea con inibitore di CDK4/6 e fulvestrant rispetto ad inibitore CDK4/6 e inibitore dell'aromatasi?

MEDLINE (Pubmed) (1946 to 06 febbraio 2023)

((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ((Breast[Title/Abstract] AND (cancer[Title/Abstract] OR tumo*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract])))))))) AND (((metastatic[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advance*[Title/Abstract] OR "locally advance*[Title/Abstract]) OR (((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR "Neoplasm Grading"[Mesh]) OR "Neoplasm Staging"[Mesh]))) AND (((("ER-positive"[Title/Abstract] AND "HER2-negative"[Title/Abstract]) OR ("Estrogen Receptor-Positive"[Title/Abstract] AND "HER2-Negative"[Title/Abstract])) OR ("Estrogen Receptor-Positive HER2-Negative"[Title/Abstract] OR "ER+/HER2-"[Title/Abstract]))) AND (((((((("palbociclib" [Supplementary Concept]) OR "abemaciclib" [Supplementary Concept] OR "ribociclib" [Supplementary Concept]) OR (ibrance[Title/Abstract] OR palbociclib[Title/Abstract] OR KISQALI[Title/Abstract] OR ribociclib[Title/Abstract] OR Verzenio[Title/Abstract] OR abemaciclib[Title/Abstract])) OR (CDK4/6[Title/Abstract])))) OR (Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols[Mesh]) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*[Title] OR "metaanaly*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Results: 35

Embase (1974 to 06 febbraio 2023)

#1 'breast tumor'/exp/mj
#2 (breast NEAR/4 (cancer* OR tumo* OR neoplasm*)):ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'metastasis'/exp/mj
#5 'metastasis' OR metastatic OR metastas* OR advance* OR 'locally advance*':ti,ab
#6 'epidermal growth factor receptor 2'/exp/mj OR 'estrogen receptor'/exp/mj
#7 'er-positive her2-negative' OR 'estrogen receptor-positive her2-negative' OR 'er+/her2-':ti,ab
#8 #6 OR #7
#9 #4 OR #5
#10 #3 AND #8 AND #9
#11 'palbociclib'/exp/mj OR 'abemaciclib'/exp/mj
#12 ibrance OR palbociclib OR kisqali OR ribociclib OR verzenio OR abemaciclib OR chemotherap*:ti,ab
#13 #11 OR #12
#14 #10 AND #13
#15 #10 AND #13 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)

Results: 35

Q2: In pazienti con mutazione di *PIK3CA*, dopo progressione a un trattamento di prima linea con CDK4/6i associato a inibitore dell'aromatasi, è raccomandabile un trattamento di seconda linea con alpelisib in associazione a fulvestrant rispetto a un trattamento con endocrinoterapia?

MEDLINE (Pubmed) (1946 to 12 febbraio 2023)

((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ((Breast[Title/Abstract] AND (cancer[Title/Abstract] OR tumo*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract])))))))) AND ("PIK3CA protein, human" [Supplementary Concept]) OR ("PIK3CA"[Title/Abstract])) AND (((((((((((("palbociclib" [Supplementary Concept]) OR "abemaciclib" [Supplementary Concept] OR "ribociclib" [Supplementary Concept]) OR (ibrance[Title/Abstract] OR palbociclib[Title/Abstract] OR KISQALI[Title/Abstract] OR ribociclib[Title/Abstract] OR Verzenio[Title/Abstract] OR abemaciclib[Title/Abstract])) OR (CDK4/6[Title/Abstract])))) OR ("Tamoxifen"[Mesh]) OR (Nolvadex[Title/Abstract] OR tamoxifen[Title/Abstract])) OR (((("Fulvestrant"[Mesh]) OR (Fulvestrant[Title/Abstract] OR Faslodex[Title/Abstract])) AND ("Alpelisib" [Supplementary Concept]) OR (Piqray[Title/Abstract] OR "Alpelisib"[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*[Title] OR "metaanaly*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic

literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Results: 53

Embase (1974 to 12 febbraio 2023)

#1 'breast tumor'/exp/mj

#2 (breast NEAR/4 (cancer* OR tumor* OR neoplasm*)):ti,ab

#3 'pik3ca protein human'/exp/mj OR 'pik3ca':ti,ab

#4 (#1 OR #2) AND #3

#5 'palbociclib'/exp/mj OR 'abemaciclib'/exp/mj

#6 ibrance OR palbociclib OR kisqali OR ribociclib OR verzenio OR abemaciclib:ti,ab

#7 'tamoxifen'/exp/mj OR 'tamoxifen' OR nolvadex:ti,ab

#8 #5 OR #6 OR #7

#9 'fulvestrant'/exp/mj OR 'fulvestrant':ti,ab

#10 alpelisib OR piqray:ti,ab

#11 #9 AND #10

#12 #8 OR #11

#13 #4 AND #12

Results: 26

Q3: In pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo, metastatico o non resecabile in progressione dopo trattamento con trastuzumab e un taxano nel setting avanzato o ricaduti entro 6 mesi dal termine del trattamento (neo)adiuvante contenente trastuzumab e un taxano, è raccomandabile un trattamento con trastuzumab deruxtecan rispetto a trastuzumab emtansine?

MEDLINE (Pubmed) (1946 to 12 febbraio 2023)

((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ((Breast[Title/Abstract] AND (cancer[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract]))) AND (((("Brain Neoplasms"[Mesh])) OR ((Brain[Title/Abstract] AND (cancer[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract]))) AND (metastas*[Title/Abstract]))) AND (((("Trastuzumab"[Mesh]) AND "Capecitabine"[Mesh]) AND "tucatinib" [Supplementary Concept]) OR (trastuzumab[Title/Abstract] OR Herceptin[Title/Abstract] OR Trazimera[Title/Abstract]) AND (Capecitabine[Title/Abstract] OR Xeloda[Title/Abstract]) AND (irbinitinib[Title/Abstract] OR tucatinib[Title/Abstract])) OR ("trastuzumab deruxtecan" [Supplementary Concept]) OR ("trastuzumab deruxtecan"[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Results: 16

Embase (1974 to 12 febbraio 2023)

#1 'breast tumor'/exp/mj

#2 (breast NEAR/4 (cancer* OR tumor* OR neoplasm*)):ti,ab

#3 'brain tumor'/exp/mj OR (brain NEAR/4 (tumor* OR cancer* OR neoplasm*)):ti,ab

#4 (#1 OR #2) AND #3

#5 metastas*:ti,ab

#6 #4 AND #5

#7 'trastuzumab'/exp/mj AND 'trastuzumab'/exp AND 'capecitabine'/exp

#8 (trastuzumab OR herceptin OR trazimera) AND (capecitabine OR xeloda) AND (irbinitinib:ti,ab OR tucatinib:ti,ab)

#9 #7 OR #8

#10 'trastuzumab deruxtecan':ti,ab

#11 #9 OR #11 ND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)

Results: 8

Q4: In pazienti con carcinoma mammario triplo negativo, metastatico o non resecabile, che abbiano ricevuto in precedenza due o più terapie sistemiche, di cui almeno una per malattia avanzata, è raccomandabile un trattamento con sacituzumab govitecan rispetto a una chemioterapia standard?

MEDLINE (Pubmed) (1946 to 12 febbraio 2023)

((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR (((((((((((("Triple Negative Breast Neoplasms"[Mesh])) OR ("triple negative breast cancer"[Title/Abstract] OR "triple negative breast neoplasms"[Title/Abstract] OR "triple negative breast tumo*"[Title/Abstract])))])))))) AND (((((((metastatic[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advance*[Title/Abstract] OR "locally advance*"[Title/Abstract]) OR (((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR "Neoplasm Grading"[Mesh]) OR "Neoplasm Staging"[Mesh]))) AND (((("sacituzumab govitecan" [Supplementary Concept]) OR ("Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh]) OR ("sacituzumab govitecan"[Title/Abstract])) AND (((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))]))))))

Results: 24

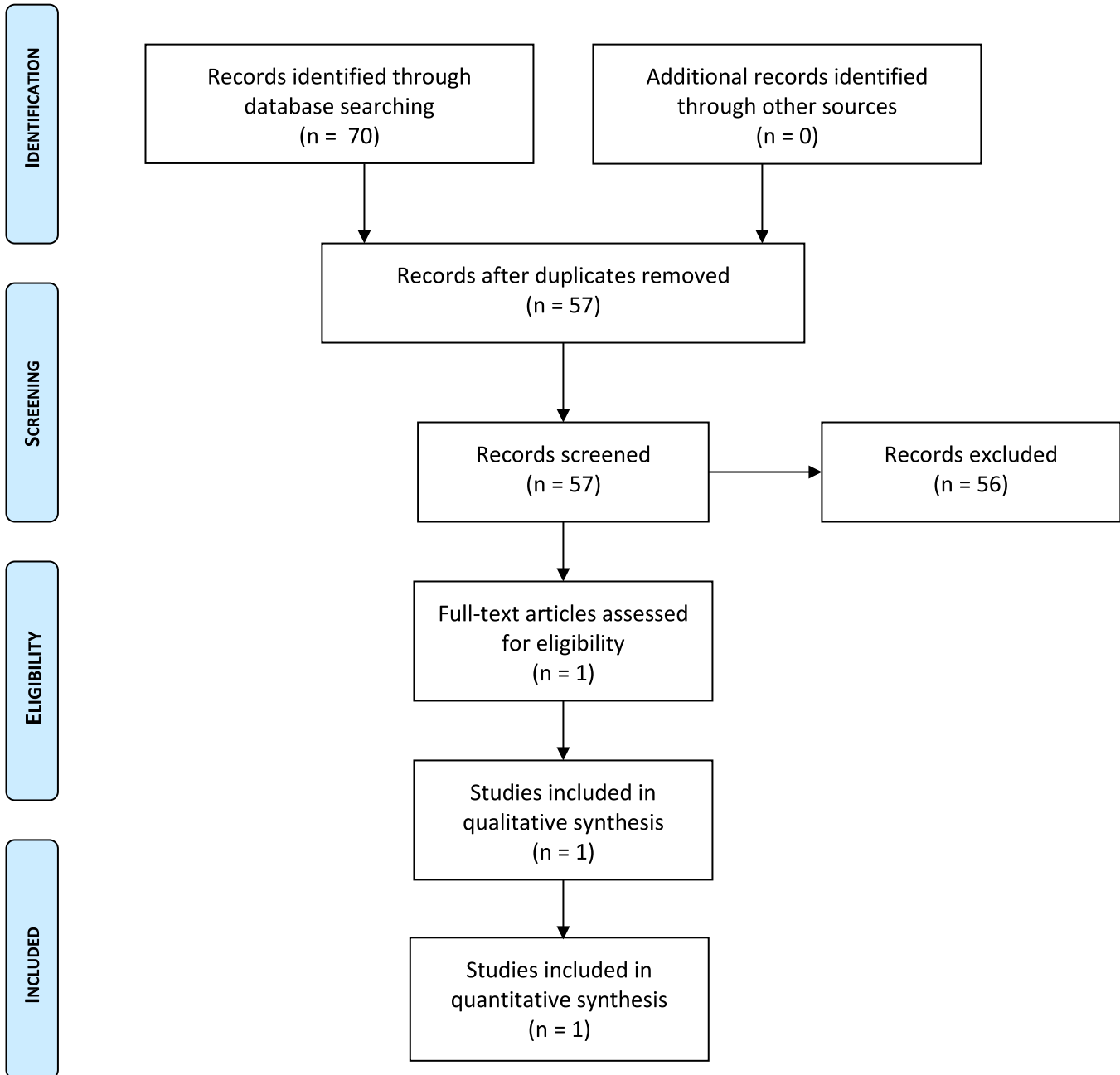
Embase (1974 to 12 febbraio 2023)

#1 'breast cancer'/exp/mj
#2 'triple negative breast cancer'/exp
#3 ('triple negative' NEAR/4 ('breast cancer*' OR 'breast tumo*' OR 'breast neoplasm*')):ti,ab
#4 #1 OR #2 OR #3
#5 'metastasis'/exp/mj
#6 'metastasis' OR metastatic OR metastas* OR advance* OR 'locally advance*':ti,ab
#7 #5 OR #6
#8 'sacituzumab govitecan'/exp/mj OR 'sacituzumab govitecan':ti,ab
#9 #7AND #8 AND [cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)

Results: 7

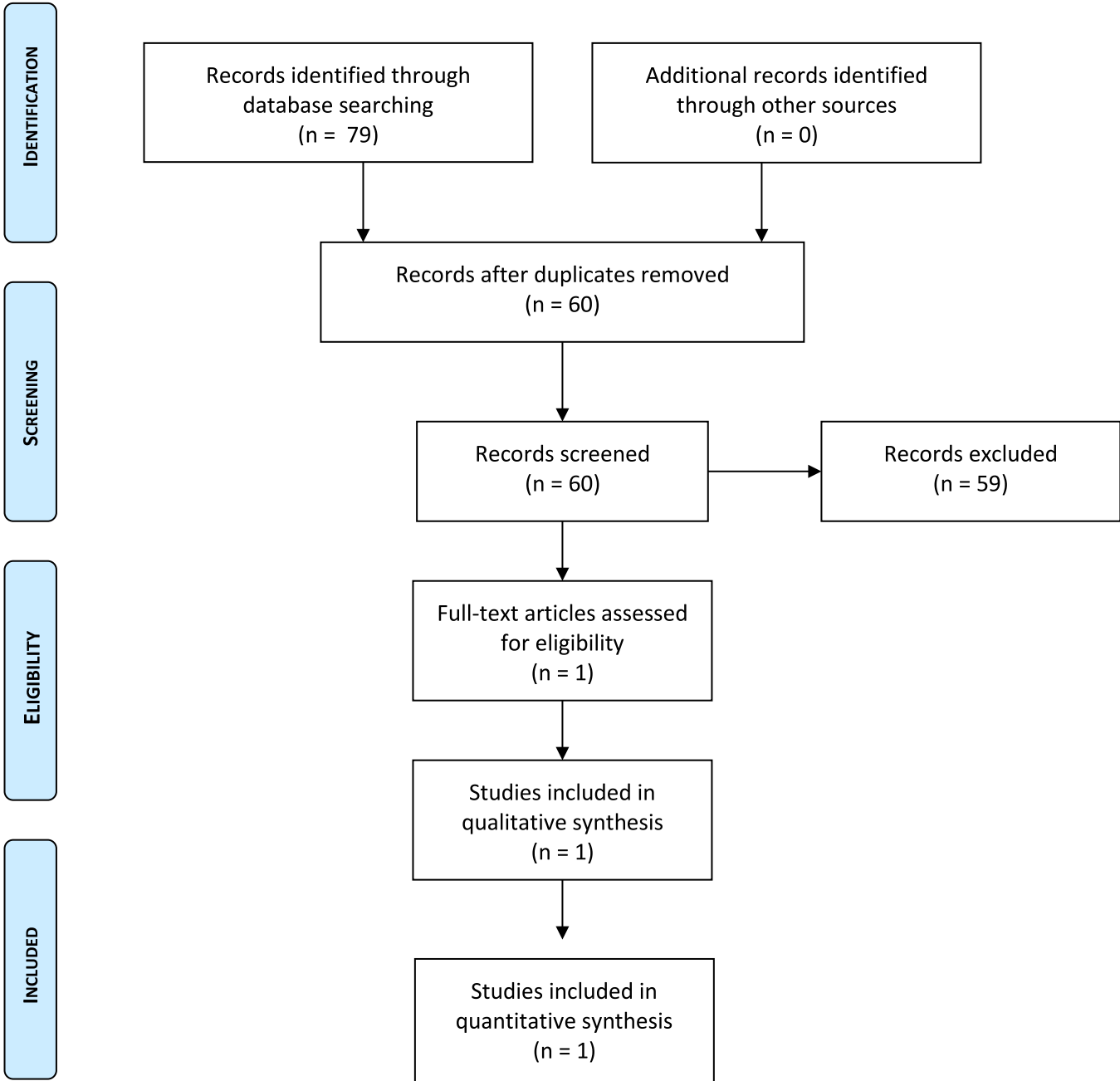


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1



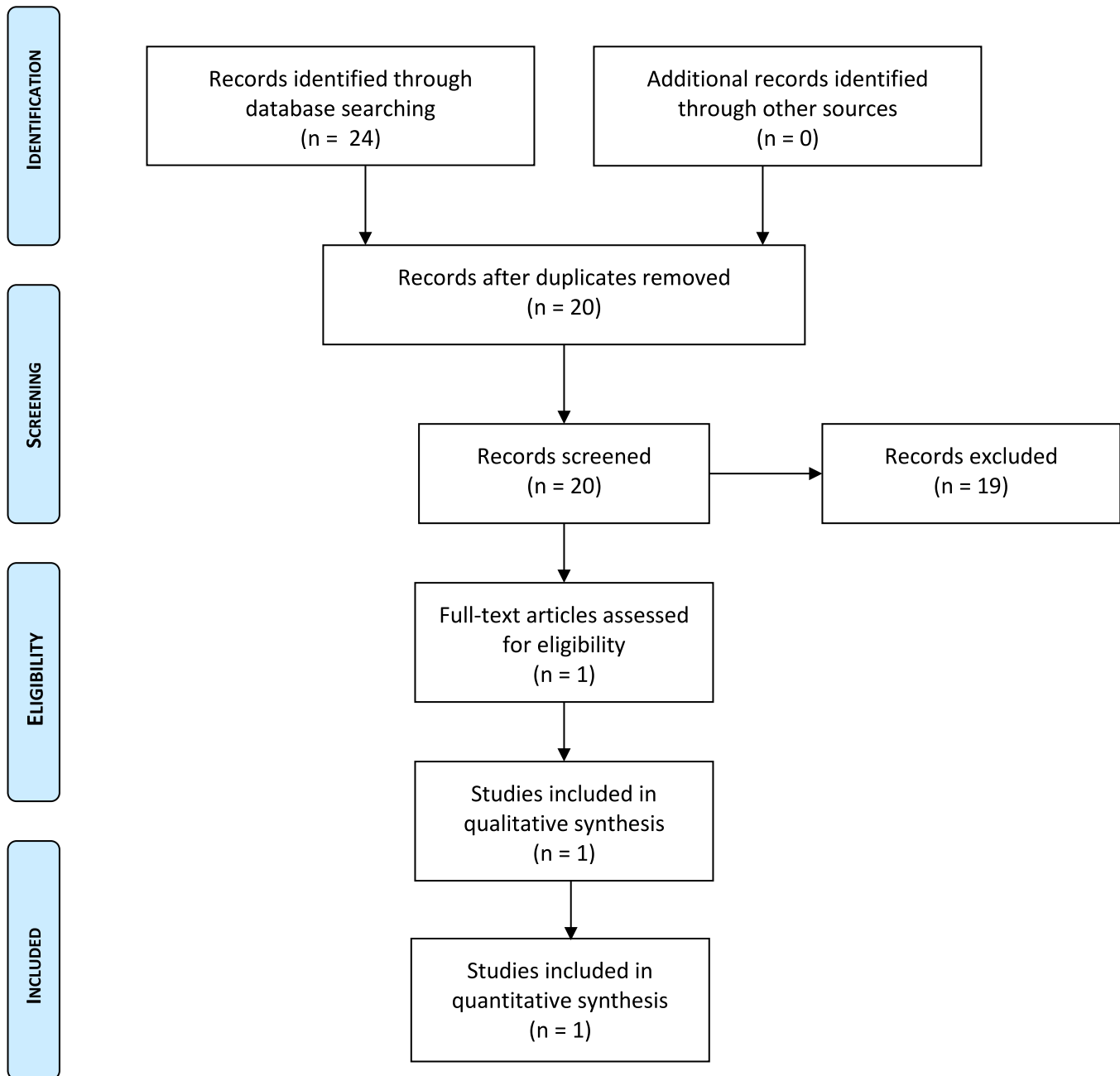


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2



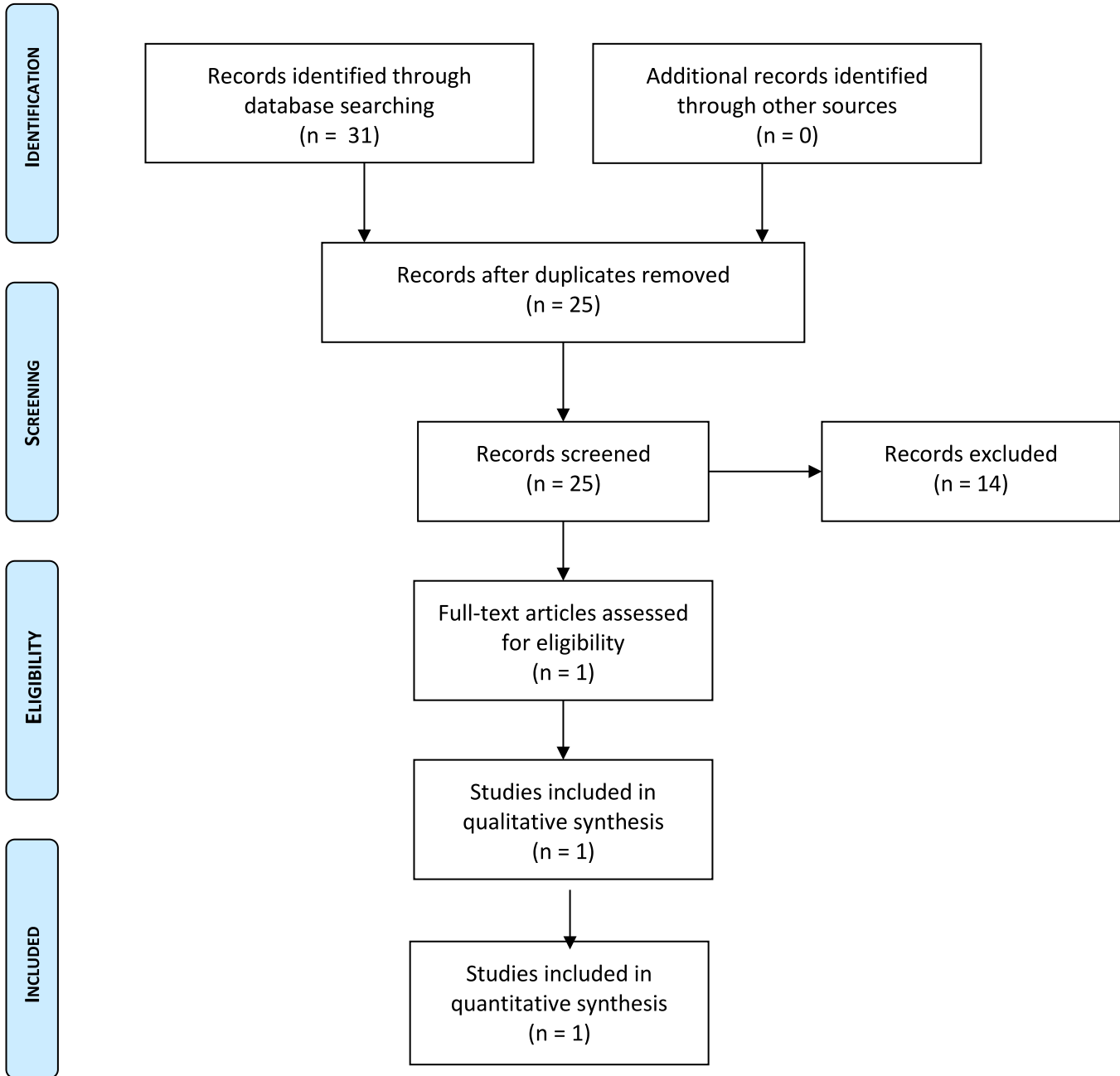


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4





Appendice 3: Manuale metodologico AIOM



**LINEE GUIDA AIOM 2021.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE.....	85
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	85
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM.....	85
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	85
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	85
C. METODOLOGIA	86
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	90
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE.....	90
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	90
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	90
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE.....	91
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	91
4. BIBLIOGRAFIA.....	93
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	94
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	94
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....	94
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	94
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	95
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche.....	96
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso.....	96
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	96
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	98
Qualità dell'evidenza (GRADE)	99
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni.....	101
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD).....	102
3. Raccomandazioni cliniche	102
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche.....	103
3.2. GRADE-Adolopment	105
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA.....	105
5. CRITICAL APPRAISAL.....	105
6. Voci bibliografiche.....	108

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili. Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

4. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
5. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
6. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

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

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 40 e la maggior parte è composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al., 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, www.aiom.it) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del").

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: *Nei pazienti con (menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.)*

I: *il trattamento con (descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito)*

C: *è suscettibile di impiego in alternativa a (descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame)*

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

O: *con riferimento agli outcome di beneficio e di danno (elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica)"*

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà

avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).

- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l’Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all’intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l’esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l’esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un “good practice statement” solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
 - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all’attuale situazione dell’assistenza sanitaria;
 - la ricerca e la sintesi dell’evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
 - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenza delle raccomandazioni fornite, l’implementazione di tali “good practice statement” avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
 - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali).
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l’importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l’intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)

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

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori. L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*).
 - Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al., 2013*). Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
 - Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
 - Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”). Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.
- Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione “forte” a fronte di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa” e sono di seguito riportate nella tabella 2.

Tabella 2. Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

Situazione	Certezza nelle prove		Benefici vs danni	Giudizi su valori e preferenze	Considerazioni sulle risorse	Tipo di raccomandazione
	Benefici	Danni				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo al beneficio che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Linee Guida AIOM Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica

RIGHT-1

RIGHT-2

RIGHT-3

symposium article

Agreement between oncology guidelines and clinical practice in Italy: the 'right' program. A project of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

Importance of adherence to guidelines in breast cancer clinical practice. The Italian experience (AIOM)

Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) lung cancer guidelines in Italian clinical practice: Results from the RIGHT-3 (research for the identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study

Abstract

Introduction

Methods

Results

Conclusions

Introduction

Methods

Results

Conclusions

Abstract

Introduction

Methods

Results

Conclusions

Milano, 15 gennaio 2018

Figura 1. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfettibili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle

evidenze. Inoltre, la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 3. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√		Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	√		Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√		Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√		
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√		Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√		
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√		
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√		
14	Procedure di aggiornamento continuo	√		
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√		
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√		Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√		
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	√		Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√		Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√		
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√		Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 4. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

		AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√	√		√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	√	NR	NR	√	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√ ^{&}	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	√ ^{&}	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	√	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√	NR	NR	√	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	NR	NO	√	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√	√	√	√	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	NR	√	√	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

[&]solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21; 4:13.
- Haynes BR. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24; 336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013 Feb; 66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.

Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. FORMULAZIONE DEL QUESITO CLINICO

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

– **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)

1.1 **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

1.2 **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?

1.3 **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*).

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati nella **tab. 1**.

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab. 1: Classificazione degli outcome

2.2. SELEZIONE DELLA LETTERATURA A SUPPORTO DELLE RACCOMANDAZIONI CLINICHE

La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali ecc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, ecc.), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, ecc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG.

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi

dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, ecc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. VALUTAZIONE CRITICA DELLA LETTERATURA A SUPPORTO DELLE RACCOMANDAZIONI CLINICHE

2.3.1. LA DESCRIZIONE DEGLI STUDI PER ESTESO

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)¹. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi (con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse. Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, ecc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, ecc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento “locale”, ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte “around the world”.

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (⊖) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (⊖) si intendono “risultati non affidabili”. In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

2.3.2. QUALITÀ DELL'EVIDENZA (SIGN) – DA CONSIDERARE SOLO PER LA LETTURA DELLE RACCOMANDAZIONI PRODOTTE FINO AL 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche/meta-analisi, ecc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio

¹ Descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

(fig. 1) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (-), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN** (tab. 2) viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN** (tab. 3) viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

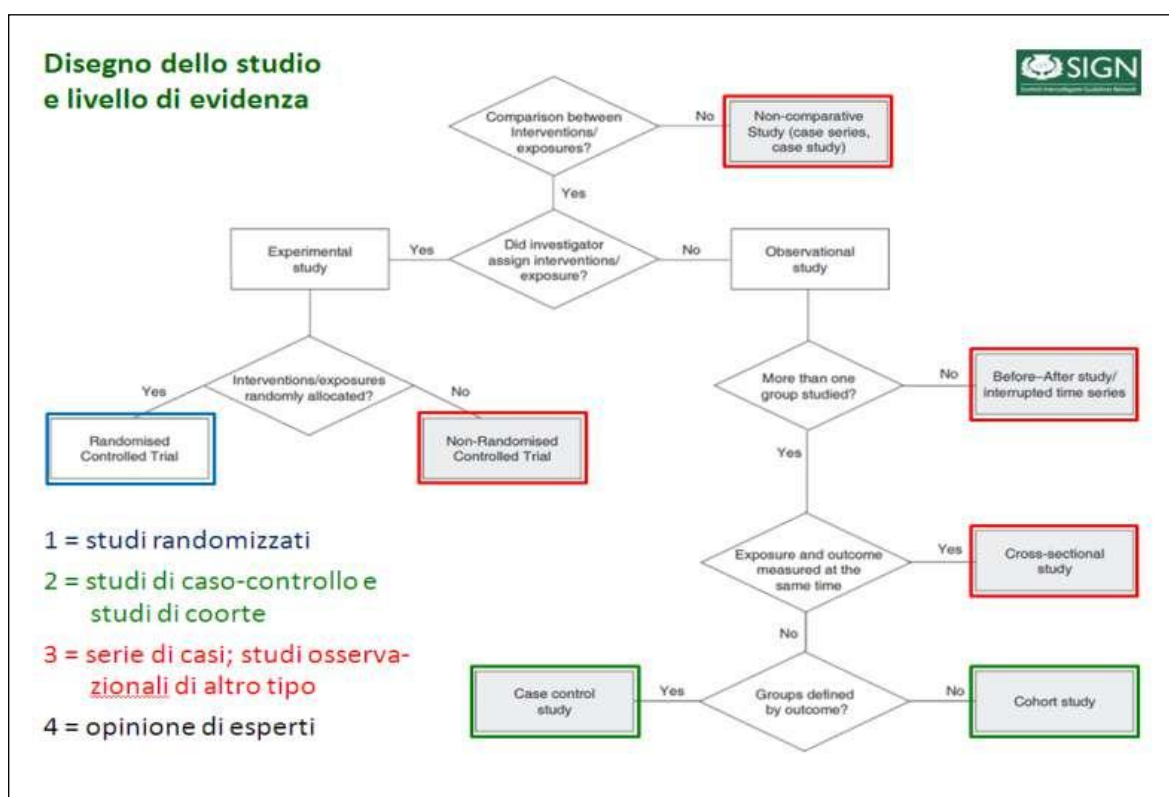


Fig. 1

Tab. 2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT.
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.

2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

Tab. 3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN - fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

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

2.3.2.1. CONSIDERAZIONI SULLA "ESTRAPOLAZIONE DELLE EVIDENZE"

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea;
- studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione;
- popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, ecc.;
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica;
- differenze di etnia;
- ecc.

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (**), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A**² a **B**³.

² RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione.

³ RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione.

QUALITÀ DELL'EVIDENZA (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
 - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
 - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
 - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
 - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
 - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
 - altri bias outcome specifici: *crossover*.
 - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.

- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
 - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
 - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.

- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
 - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
 - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
 - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
 - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.

- ✓ **Consistency** – valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
 1. Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "evidence profile o evidence table o ToEs) che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

Nella **tab. 4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato nella **tab. 5**.

Tab. 4: Criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

Tipo di prove	Studio controllato e randomizzato = alta
	Studio osservazionale = bassa
	Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> 1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> 1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)

Tab. 5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

2.3.3. BILANCIO TRA BENEFICI E DANNI

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- ✓ sfavorevole

2.3.4. EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell'EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. RACCOMANDAZIONI CLINICHE⁴

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (**tab. 6**):

Tab. 6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica"	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
Condizionata a sfavore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica"	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a sfavore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione"	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

⁴

A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave.

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
 - una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l’intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.
 - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c’è ancora una non trascurabile incertezza.
 - una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. TABELLE SINOTTICHE RACCOMANDAZIONI CLINICHE

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d’intestazione della tabella è verde (**tab. 7**).

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull’importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d’intestazione della tabella diverrà arancione (**tab. 8**).

Tab. 7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) ⁵	Condizionata a favore

Tab. 8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Forte a favore

Tab. 9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

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

⁵

A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione.

3.2. GRADE-ADOLOPMENT

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLOPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di Sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale. Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio $\geq 70\%$ dello strumento AGREE II e un punteggio $\geq 0\%$ nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab. 10** e **Tab. 11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab. 10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati
CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up >20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, ecc.). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITÀ STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione
SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot...)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
ETEROGENEITÀ DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I ²), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensibilità, meta-regressioni)

Tab. 11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

PRISMA: Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

RISK OF BIAS: *per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati*. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>.

NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali

STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org> . Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

6. VOCI BIBLIOGRAFICHE

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n. 1 al n. 22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed), vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.



Appendice 4: Commenti dei revisori esterni



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Cynthia Aristei	a) Modifiche stilistiche ed editoriali b) Proposta di inserimento di un paragrafo relativo alla irradiazione del tumore primitivo in pazienti con carcinoma mammario metastatico	a) Revisione accettata; b) Revisione non accettata: Si valuterà l'inserimento di tale argomento nella versione successiva delle LG
Massimo Calabrese	a) Modifiche stilistiche ed editoriali.	a) Revisione accettata
Stefania Gori	a) Modifiche stilistiche ed editoriali b) Correzione voce bibliografica c) Inserimento di definizioni di endocrino-sensibilità e resistenza d) Correzione algoritmo 2, in merito all'impiego di trastuzumab + pertuzumab + terapia endocrina	a) Revisione accettata b) Revisione accettata c) Revisione accettata (inserimento tabella 5.1) d) Revisione accettata
Antonio Rizzo	a) Modifica del testo, paragrafo 5.3.1.	a) Revisione accettata



Appendice 5: Conflitti di interesse





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: Fabio

Cognome: Puglisi

Qualifiche:

- Professore universitario di oncologia medica
- Direttore Scuola di Specializzazione in Oncologia Medica
- Direttore di Dipartimento Oncologia Medica
- Direttore di Struttura Operativa Complessa di oncologia medica

Enti di appartenenza

1. Università degli Studi di Udine
2. Centro di Riferimento Oncologico (CRO), IRCCS Aviano (PN)

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Amgen; AstraZeneca; Celgene; Daichii Sankyo; EISAI; Eli Lilly; Gilead; Ipsen; MSD; Novartis;
Pierre-Fabre; Pfizer; Roche; Seagen; Takeda; Viatrix

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria:
 - *Roche (Studio Properly)*
 - *Astrazeneca (Studio Magnetic 1)*
 - *EISAI (Studio Reclaim)*
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica:
 - Amgen, Astrazeneca, EISAI, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, MSD, Novartis, Pfizer, Roche;

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

Aviano 29.12.2021

In fede,

Prof. Fabio Puglisi

Firmato digitalmente da: Fabio Puglisi
Organizzazione: UNIVERSITAUDINE/01071600306
Limitazioni d'uso: Explicit Text: Il titolare fa uso del presente certificato solo per le finalità di lavoro per le quali esso è rilasciato. The certificate holder must use the certificate only for the purposes for which it is issued.
Data: 29/12/2021 10:13:50



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Giuseppe.....

Cognome.....CURIGLIANO.....

Qualifica...Professore Ordinario, Direttore Struttura Complessa.....

Ente di appartenenza Università di Milano ed Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...Nessuna.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....Nessuna.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
BMS, Roche, Pfizer, Novartis, Lilly, Seagen, Exact Sciences, Astra Zeneca, Daichii Sankyo

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....Nessuna.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

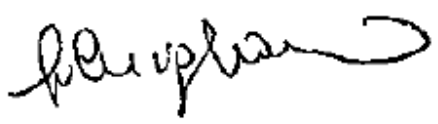
- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....Nessuna.....
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....Nessuna.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede.....

... Data.....13.01.2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome DEMETRIO

Cognome ARICO'

Qualifica MEDICO NUCLEARE

Ente di appartenenza: HUMANITAS ISTITUTO CLINICO CATANESE

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

//

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

//

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

//

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: //

Tipo di azione: ...//.....Numero di azioni:.....//

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

//

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

//

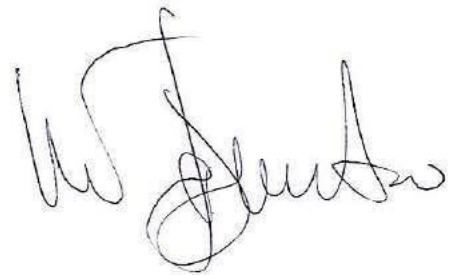
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

//

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...DEMETRIO ARICO² Data 15/03/2022

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Demetrio Arico', written in a cursive style.



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....grazia

Cognome.....arpino.....

Qualifica.....professore associato.....

Ente di appartenenza.....università federico II.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Consulente occasionale pfizer astra zeneca lilly novartis mds astra zeneca

daichi.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:


- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....Astra zeneca Novartis
Pfizer.....
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....Astra zeneca
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...  Data.....8.8.2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Giampaolo.....

Cognome.....Bianchini.....

Qualifica.....Medico Oncologo.....

Ente di appartenenza.....IRCCS Ospedale San Raffaele.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche

Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, AstraZeneca, Neopharm Israel, Amgen, MSD, Chugai, Sanofi, Daiichi Sankyo, Eisai, Gilead, Seagen, Exact Science, Seagen, Agendia

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

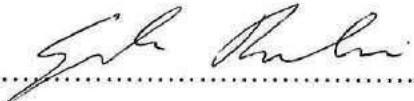
- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
No.....
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica
No.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 14/06/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... SIMONA.....

Cognome..... BORGHESE.....

Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO.....

Ente di appartenenza..... AZIENDA U.S.L. TOSCANA SUD EST
U.O.C. RADIOTERAPIA AREZZO - VALDARNO.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 14/03/2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ISABELLA

Cognome..... CASTELLANO

Qualifica..... MEDICO ANATOMO PATOLOGICO / PROF. ASSOCIATO MEDICIN.

Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' DI TORINO, DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE
CITA' DELL'ESATE E DELL'SCIENZA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:
Tipo di azione: Numero di azioni:
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:
.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... Melli Data... 18.10.12022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Carmen

Cognome Criscitiello

Qualifica MD, PhD

Ente di appartenenza Università degli Studi di Milano – Istituto Europeo di Oncologia

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

no

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

no

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Consultancy/advisory role/speaker bureau: Pfizer, Novartis, Lilly, Roche, Gilead, MSD, Seagen

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: no

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
no
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
no

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

no

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 17/01/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... CARMINE

Cognome..... DE ANGELIS

Qualifica..... ONCOLOGO MEDICO - RTSA

Ente di appartenenza..... AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA "FEDERICO II"

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
ELI LILLY, PFIZER, NOVARTIS, ROCHE, ASTRAZENECA
.....
.....

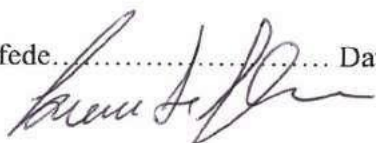
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

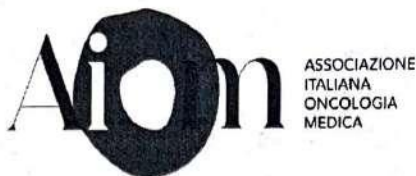
.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data..... 17/03/2022





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Arianna.....

Cognome.....Dri.....

Qualifica:.....Medico.....

Ente di appartenenza: Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

nessun conflitto da dichiarare

.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

nessun conflitto da dichiarare

.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

nessun conflitto da dichiarare

.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

nessun conflitto da dichiarare

.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

nessun conflitto da dichiarare

.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

nessun conflitto da dichiarare

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

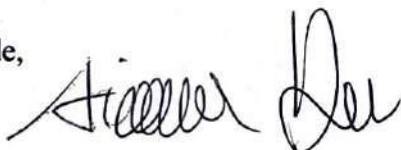
nessun conflitto da dichiarare

.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede,



Data 05 / 09 /2023



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....ALESSANDRA.....

Cognome...GENNARI.....

Qualifica **Docente Universitario, Direttore SCDU Oncologia, AOU Maggiore Novara**

Ente di appartenenza **Università del Piemonte Orientale, Novara**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
ASTRA ZENECA, BMS, LILLY, PFIZER, MSD, NOVARTIS, EISAI, GENTILI, SERVIER,
SEAGEN, DAICHI SANKYO, GILEAD, ROCHE, ORGANON

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Data...18/01/2022

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Lorenzo.....

Cognome Gerratana.....

Qualifica Dirigente Medico.....

Ente di appartenenza IRCCS CRO di Aviano, Istituto Nazionale Tumori.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

//

.....
.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

//

.....
.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Incyte, Novartis, Pfizer.....

.....
.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

dell'industria: //

Tipo di azione: Numero di

azioni:

.....
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

Investigator Initiated Study: Menarini Silicon Biosystems

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

//

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

//

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data 30 giugno 2023



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome VALENTINA.....

Cognome...GUARNERI.....

Qualifica...PROFESSORE ORDINARIO – DIRETTORE di UOC

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
ADVISORY BOARD: MSD, Lilly, GILEAD, AMGEN, ELI LILLY
SPECIAL ADVISORY BOARD: ELI LILLY, NOVARTIS, BMS.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


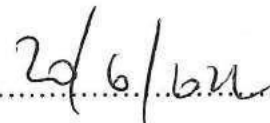
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... ..... Data..... .....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome LUCA

Cognome MALORNI

Qualifica DIRETTORE DI SOS

Ente di appartenenza AZIENDA USL TOSCANA CENTRO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

N/A.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

N/A.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Partecipazione ad advisory board: Seagen, Novartis, Lilly, Pfizer

Speaker ad eventi sponsorizzati: Novartis, Lilly

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: N/A.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

N/A.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

N/A.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data.....27/1/2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome LAURA
Cognome MARTINELLI
Qualifica ~~Medico~~ MEDIO RADIOLOGO
Ente di appartenenza ASL ASTI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

BAYER HEALTHCARE partecipazione e congressi + speaker bureau
GE HEALTHCARE speaker bureau

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....
.....
.....

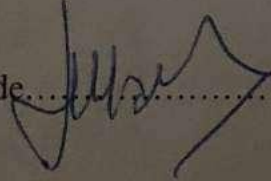
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data 14/06/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Federica

Cognome...Martorana

Qualifica...Medico Chirurgo con Specializzazione in Oncologia Medica – Dottoranda di Ricerca

Ente di appartenenza...Università degli Studi di Catania, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Partecipazione al congresso ESMO Breast 2022 (Berlino 03-05 Maggio), sponsorizzata da Gilead

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Retribuzioni per presentazioni a eventi scientifici da parte delle seguenti ditte: Istituto Gentili, Lilly, Novartis, Pfizer

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.......... Data 19.07.2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...FRANCESCA ANGELA

Cognome.....ROVERA.....

Qualifica...DIRIGENTE MEDICO UNIVERSITARIO – RESPONSABILE S.S.D. BREAST UNIT

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELL'INSUBRIA – ASST SETTELAGHI
VARESE

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...NESSUNA.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

...NESSUNA.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

...NESSUNO.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

...NESSUNA.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

...NESSUNA.....
.....
.....

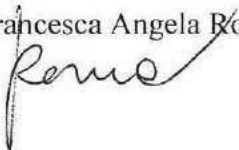
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NESSUNO.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Francesca Angela Rovera... Data...11/02/2022.....





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... EYUTHIA.....
Cognome..... ARISTEI.....
Qualifica..... Prof. ORDINARIO.....
Ente di appartenenza..... UNIV. DEGLI STUDI DI PERUBIA.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

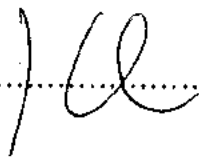
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data 25-03-2022.



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Massimo.....

Cognome...Calabrese.....

Qualifica...Direttore UOC.....

Ente di appartenenza.....IRCCS Policlinico San Martino - Genova.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....Nessuna.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....Nessuna.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....Nessuno.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....Nessuna.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....Nessuno.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....Nessuna.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....Nessuno.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....*Massimo Calabrese*..... Data.....15/3/2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....SAVERIO.....

Cognome.....CINIERI.....

Qualifica.....Direttore UOC Oncologia Medica e Breast Unit PO Perrino Brindisi e Presidente AIOM

Ente di appartenenza.....ASL Brindisi.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

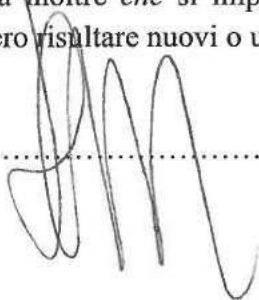
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 21.04.2022.....





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome MICHELINO

Cognome DE LAURENTIIS

Qualifica DIRIGENTE MEDICO II LIV (DIRETTORE DIPARTIMENTO)

Ente di appartenenza INT IRCCS FONDAZIONE G. PASCALE

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....//.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....//.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Pfizer (advisor e relatore ad eventi ecm); MSD (advisor e relatore ad eventi ecm); Sanofi Genzyme (advisor); Astra Zeneca – Daiichi Sankyo (advisor e relatore ad eventi ecm); Eisai (advisor e relatore ad eventi ecm); Eli Lilly (advisor e relatore ad eventi ecm); Pierre Fabre (advisor e relatore ad eventi ecm); Gilead (Advisor); Ipsen (Consulente); Seagen (advisor e relatore ad eventi ecm);

Roche (advisor e relatore ad eventi ecm); Sanofi Aventis (advisor); Takeda (consulente e relatore ad eventi ecm); Genomic Health (Advisor); Genetic (relatore ad eventi ecm); Sandoz (consulente).

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....//.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....//.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

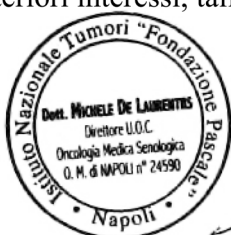
.....//.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede 17/02/2022

Data





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... LAURA
Cognome..... EVANGELISTA
Qualifica..... MEDICO (SPECIALISTA IN MEDICINA NUCLEARE)
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' DI PADOVA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);
..... NO
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.
..... NO
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
..... GE HEALTHCARE
..... BLUE BARTH
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: NO

Tipo di azione: Numero di azioni:

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO
.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

CONIUGE DI PENAZIONE PER GE HEALTHCARE
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Juan Quintana Data 15/06/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... STEFAUA
Cognome..... GORI
Qualifica..... Direttore Oncologia Medica
Ente di appartenenza..... IRCCS Sesto Croce Rossa Italiana
NEORAR di Valfabbrica (VA)

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... *Spon* Data..... *14/02/2022*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ANTONIO
Cognome..... RIZZO
Qualifica..... DIRETTORE ANATOMIA PATOLOGICA
Ente di appartenenza..... HUMANITAS ISTITUTO CLINICO CATANESE

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
..... ROCHE, ONCO TYPE, HSD, KYRIAD

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data..... 31.3.2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ANDREA
Cognome..... SALVETTI
Qualifica..... MMG
Ente di appartenenza..... ASL SUD EST TOSCANA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 15/03/22



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... CORONA

Cognome..... TINIERA

Qualifica..... RESPONSABILE CHIMURGIA SCOLARICA

Ente di appartenenza..... HUMANITAS UNIVERSITY

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....
Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

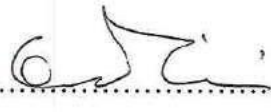
- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
NO
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data. 20/4/22



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

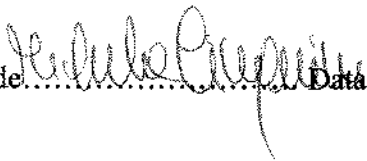
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data...07/01/2020..





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Veronica Andrea.....

Cognome.....Fittipaldo.....

Qualifica.....Information Specialist.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data...07/01/2020..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... ANTONINO CARULLO.....

Cognome... TRASSANO.....

Qualifica... DIRUTTORE M&S.....

Ente di appartenenza... VIBRANTE I. S.P.A.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. SIRAGUSA..... Data 17/6/2012.....

Siragusa e Trovati



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... Giuseppe
Cognome..... Peppoloni
Qualifica..... Epidemiologo Clinico
Ente di appartenenza..... Laboro Pro Rettorato

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche. Training
ASTREOS, Astrotecnica, Clovis, Ipsen, KUSSEI,
M.S.S., Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Servier, Teva.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 15/01/2020

Io sottoscritto, dott. Saverio Cinieri, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM
Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamente del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede



Dr. Saverio Cinieri
Presidente AIOM