

The NCCN logo is located in the top left corner. It consists of the letters "NCCN" in white, bold, sans-serif font, enclosed within a rounded square frame that has a dark blue background and a thin white border.

NCCN

National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Cancro del seno

Versione 4.2024 — 3 luglio 2024

NCCN.org

Il Comitato NCCN riconosce l'importanza degli studi clinici e ne incoraggia la partecipazione quando pertinenti e disponibili. Le sperimentazioni dovrebbero essere progettate in modo da massimizzare l'inclusività e assicurare ampia rappresentatività nell'arruolamento.

NCCN Guidelines for Patients® disponibili all'indirizzo www.nccn.org/patients

Continua

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

[Indice delle NCCN Guidelines](#)
[Indice](#)
[Discussione](#)
***William J. Gradishar, MD/Chair ‡†**

Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

***Meena S. Moran, MD/Vicepresidente §**

Yale Cancer Center/Smilow Cancer Hospital

Jame Abraham, MD ‡†

Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Vandana Abramson, MD †

Vanderbilt-Ingram Cancer Center

***Rebecca Aft, MD, PhD ¶**

Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine

Doreen Agnese, MD ¶

The Ohio State University Comprehensive Cancer Center - James Cancer Hospital and Solove Research Institute

Kimberly H. Allison, MD ≠

Stanford Cancer Institute

Bethany Anderson, MD §

University of Wisconsin Carbone Cancer Center

Janet Bailey, MD §

University of Michigan Rogel Cancer Center

Harold J. Burstein, MD, PhD †

Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

Nan Chen, MD ‡

The UChicago Medicine Comprehensive Cancer Center

NCCN

Rashmi Kumar, PhD

Ryan Schonfeld, BA

[Dichiarazioni del Comitato sulle NCCN Guidelines](#)

***Helen Chew, MD †**

UC Davis Comprehensive Cancer Center

Chau Dang, MD †

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

***Anthony D. Elias, MD †**

University of Colorado Cancer Center

Sharon H. Giordano, MD, MPH †

The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Matthew P. Goetz, MD ‡†

Mayo Clinic Comprehensive Cancer Center

***Rachel C. Jankowitz, MD †**

Abramson Cancer Center
at the University of Pennsylvania

Sara H. Javid, MD ¶

Fred Hutchinson Cancer Center

Jairam Krishnamurthy, MD †

Fred & Pamela Buffett Cancer Center

A. Marilyn Leitch, MD ¶

UT Southwestern Simmons Comprehensive Cancer Center

Janice Lyons, MD §

Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Susie McCloskey, MD, MSHS §

UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

Melissa McShane, MD †

Fox Chase Cancer Center

Joanne Mortimer, MD †

City of Hope National Medical Center

Continua

Sameer A. Patel, MD Ÿ

Fox Chase Cancer Center

Laura H. Rosenberger, MD, MS ¶

Duke Cancer Institute

Hope S. Rugo, MD †

UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

***Cesar Santa-Maria, MD, MSCI †**

The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

Bryan P. Schneider, MD †

Indiana University Melvin and Bren Simon Comprehensive Cancer Center

Mary Lou Smith, JD, MBA ¥

Research Advocacy Network

Hatem Soliman, MD †

Moffitt Cancer Center

Erica M. Stringer-Reasor, MD ‡†

O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

Melinda L. Telli, MD † ¶

Stanford Cancer Institute

Mei Wei, MD †

Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Kari B. Wisinski, MD †

University of Wisconsin Carbone Cancer Center

Kay T. Yeung, MD, PhD ¶ †

UC San Diego Moores Cancer Center

Jessica S. Young, MD ¶

Roswell Park Comprehensive Cancer Center

‡ Ematologia/Oncologica
ematologica

⊕ Medicina interna

† Oncologia medica

≠ Patologia

¥ Difesa del malato

§ Radioterapia oncologica
Ŷ Chirurgia ricostruttiva

¶ Chirurgia/oncologia
chirurgica

* Comitato di redazione della
sezione di discussione



[Membri del Comitato cancro del seno NCCN](#)

[Sintesi degli aggiornamenti delle NCCN Guidelines](#)

Le raccomandazioni per il carcinoma lobulare in situ sono state rimosse dalle NCCN Guidelines per il cancro del seno. [Si veda NCCN Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis](#)

Carcinoma mammario non invasivo

[Carcinoma duttale in situ \(DCIS\), controllo trattamento primario \(DCIS-1\)](#)
[DCIS, trattamento post-chirurgico e monitoraggio/follow-up \(DCIS-2\)](#)

Carcinoma mammario invasivo

[Stadiazione clinica, controllo \(BINV-1\)](#)

Trattamento locoregionale della malattia cT1-3,cN0 o N+,M0

- [• BCS seguita da RT \(BINV-2\)](#)
- [• Mastectomia seguita da RT \(BINV-3\)](#)

Trattamento sistematico adiuvante

- [• Malattia HR-positiva – HER2-positiva \(BINV-5\)](#)
- [• Malattia HR-positiva – HER2-negativa:
 - \[▶ Pazienti in post-menopausa \\(BINV-6\\)\]\(#\)
 - \[▶ Pazienti in pre-menopausa con pT1-3, pN0 \\(BINV-7\\)\]\(#\)
 - \[▶ Pazienti in pre-menopausa con pT1-3, pN+ \\(BINV-8\\)\]\(#\)](#)
- [• Malattia HR-negativa – HER2-positiva \(BINV-9\)](#)
- [• Malattia HR-negativa – HER2-negativa \(BINV-10\)](#)
- [• Istologie favorevoli \(BINV-11\)](#)

[Controllo prima della terapia sistemica pre-operatoria \(BINV-12\)](#)

[Terapia sistemica adiuvante dopo la terapia sistemica pre-operatoria \(BINV-16\)](#)

[Monitoraggio/follow-up \(BINV-17\)](#)

[Malattia ricorrente/stadio IV \(M1\) \(BINV-18\)](#)

[Trattamento delle recidive locali e regionali \(BINV-19\)](#)

[Trattamento sistemico della malattia ricorrente non resecabile \(locale o regionale\) o di stadio IV \(M1\) \(BINV-21\)](#)

[Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#)

[Principi dell'esame RM dedicato al seno \(BINV-B\)](#)

[Fertilità e controllo delle nascite \(BINV-C\)](#)

[Considerazioni sulla stadiazione ascellare chirurgica \(BINV-D\)](#)

[Stadiazione dei linfonodi ascellari \(BINV-E\)](#)

[Raccomandazioni sullo stato del margine dopo la chirurgia conservativa del seno \(BCS\) per tumori invasivi e DCIS \(BINV-F\)](#)

[Considerazioni speciali sulla terapia di conservazione del seno che richiede la RT \(BINV-G\)](#)

[Principi di ricostruzione del seno dopo la chirurgia \(BINV-H\)](#)

[Principi di radioterapia \(BINV-I\)](#)

[Considerazioni speciali per il cancro del seno nei maschi \(sesso assegnato alla nascita\) \(BINV-J\)](#)

[Principi di terapia endocrina adiuvante \(BINV-K\)](#)

[Regimi di terapia pre-operatoria/adiuvante \(BINV-L\)](#)

[Principi di terapia sistemica pre-operatoria \(BINV-M\)](#)

[Test di espressione genica per la valutazione della terapia sistemica adiuvante \(BINV-N\)](#)

[Definizione di menopausa \(BINV-O\)](#)

[Terapia sistemica per la malattia ricorrente non resecabile \(locale o regionale\) ER- e/o PR-positiva o Stadio IV \(M1\) \(BINV-P\)](#)

[Regimi di terapia sistemica per la malattia ricorrente non resecabile \(locale o regionale\) o di stadio IV \(M1\) \(BINV-Q\)](#)

[Chemioterapia sistemica per malattia HR-positiva o negativa e HER2-negativa \(BINV-Q 5\)](#)

[Terapie mirate e test dei biomarcatori associati per la malattia ricorrente non resecabile \(locale o regionale\) o di stadio IV \(M1\) \(BINV-Q 6\)](#)

[Principi di monitoraggio della malattia metastatica \(BINV-R\)](#)

Considerazioni speciali

[Tumore filoide \(PHYLL-1\)](#)

[Malattia di Paget \(PAGET-1\)](#)

[Carcinoma mammario gestazionale \(PREG-1\)](#)

[Carcinoma al seno infiammatorio \(IBC-1\)](#)

Trova un istituto membro NCCN

<https://www.nccn.org/home/member-institutions>

Categorie di evidenze e consenso NCCN: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

Vedere [Categorie di prova e di consenso del NCCN](#).

Categorie di preferenza NCCN:

Tutte le raccomandazioni sono considerate appropriate.

Vedere [Categorie di preferenza NCCN](#).

[Stadiazione \(ST-1\)](#)

[Abbreviazioni \(ABBR-1\)](#)

Le NCCN Guidelines® sono una dichiarazione di evidenza e di consenso degli autori relativamente al loro parere su approcci attualmente accettati per il trattamento. Lo specialista che intenda applicare o consultare le NCCN Guidelines è tenuto a esercitare il suo giudizio medico indipendente nel setting delle circostanze cliniche individuali al fine di determinare la cura o il trattamento del paziente. Il NCCN® non rilascia dichiarazioni o garanzie di alcun tipo relativamente a contenuto, uso o applicazione e declina ogni responsabilità per qualsiasi applicazione o uso. Le NCCN Guidelines sono protette dal copyright del NCCN®. Tutti i diritti riservati. Le NCCN Guidelines e le illustrazioni nel presente documento non possono essere riprodotte in nessuna forma senza esplicita autorizzazione scritta di NCCN. ©2024.



Le terminologie in tutte le NCCN Guidelines sono in corso di modifica per migliorare gli obiettivi di equità, inclusione e rappresentazione.

Gli aggiornamenti delle NCCN Guidelines per il cancro del seno dalla versione 3.2024 alla versione 4.2024 includono:

BINV-Q (6 di 14)

- Terapie mirate e test dei biomarcatori associati per la malattia ricorrente non resecabile (locale o regionale) o di stadio IV (M1)
 - Riga fusione NTRK, colonna 4: è stato aggiunto il repotrectinib.
 - Aggiunta nota a piè di pagina bb: Repotrectinib è indicato per il trattamento dei tumori solidi che presentano una fusione del gene *NTRK* e sono localmente avanzati o metastatici o in cui la resezione chirurgica può verosimilmente causare grave morbilità e sono progrediti dopo il trattamento o non hanno una terapia alternativa soddisfacente. La raccomandazione in prima linea è di categoria 2B.

Gli aggiornamenti delle NCCN Guidelines per il cancro del seno dalla versione 2.2024 alla versione 3.2024 includono:

MS-1

- La sezione di discussione relativa alle terapie sistemiche (pre-operatorie e adiuvanti) per il carcinoma mammario non metastatico è stata aggiornata.

BINV-16

- Chiarimenti nel percorso inferiore: "e/" aggiunto prima di "o" dopo pembrolizumab adiuvante e capecitabina adiuvante.
- Chiarimenti nella nota a piè di pagina eee: Non ci sono dati sul sequenziamento o sulla combinazione di *pembrolizumab adiuvante con capecitabina*, *pembrolizumab-e/olaparib* in pazienti che soddisfano i criteri per il trattamento con uno o più di questi agenti. Tuttavia, il loro uso sequenziale/combinato può essere preso in considerazione *dato l'alto rischio di recidiva* in certi pazienti con *malattia residua ad alto rischio di recidiva*.

Gli aggiornamenti delle NCCN Guidelines per il cancro del seno dalla versione 1.2024 alla versione 2.2024 includono:

DCIS-2

- Nota o: è stata aggiunta l'ultima frase: I biosimilari approvati dalla FDA sono sostituti adeguati per il denosumab. (Anche per la nota ggg su BINV-17, ttt su BINV-21 e f su BINV-K 2 di 2)

Gli aggiornamenti delle NCCN Guidelines per il cancro del seno dalla versione 5.2023 alla versione 1.2024 includono:

DCIS-1

- Diagnosi, revisione: DCIS Tis,N0,M0, *Carcinoma papillare incapsulato o solido (SPC)*
- Trattamento primario, revisione del percorso inferiore: Mastectomia totale con e senza biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) ± ricostruzione (~~facoltativa~~)
- Aggiunta nota a piè di pagina a: Il carcinoma papillare incapsulato (EPC) senza invasione convenzionale associata è classificato come ptis perché il comportamento è simile al DCIS (per AJCC). Lo SPC deve essere specificato come in situ o invasivo in base ai criteri OMS, ma entrambe le forme hanno esiti favorevoli.
- È stata corretta la nota a piè di pagina g: La stadiazione ascellare chirurgica non deve essere eseguita per il DCIS puro pre-operatorio (determinato tramite biopsia), a meno che non vi sia un suggerimento clinico-patologico di invasione o metastasi ascellare. La SLNB dovrebbe essere presa in considerazione anche nel setting di 1) Mastectomia per DCIS, dove esiste un piccolo rischio di rilevare una malattia invasiva nel campione di mastectomia o 2) Escissione in una posizione anatomica che compromette l'esecuzione di una futura procedura SLNB.

DCIS-2

- Monitoraggio/follow-up, secondo punto rivisto: *Mammografia ogni 12 mesi*-(Prima mammografia 6-12 mesi, dopo la terapia di conservazione del seno; (categoria 2B) e *annualmente in seguito*)
- La nota p è stata rivista: La dose standard di tamoxifene è di 20 mg/giorno per 5 anni. Tamoxifene a basso dosaggio (5 mg/giorno o 10 mg a giorni alterni per 3 anni) è un'opzione solo se la paziente è sintomatica o non vuole assumere la dose standard con la da 20 mg. e se la paziente non vuole o non può assumere il tamoxifene a dose standard.

[Continua](#)

AGGIORNAMENTI



Gli aggiornamenti delle NCCN Guidelines per il cancro del seno dalla versione 5.2023 alla versione 1.2024 includono:

BINV-1

- Rivista la diagnosi (*clinica*): Non metastatico (M0) ~~IBC~~ Carcinoma mammario localizzato: invasivo, non infiammatorio, non metastatico (M0)
- Controllo
 - L'ultimo punto è stato rivisto: Valutare ulteriori studi di imaging solo in presenza di segni e sintomi di malattia metastatica e nelle altre pazienti che sono clinicamente ad alto rischio
- Stadio clinico
 - Il percorso inferiore è stato rivisto: cT1–T4F3, ≥cN0, M0
- La nota i è stata rivista: Le pazienti con predisposizione genetica nota al cancro del seno possono essere soggette a un rischio maggiore di tumore mammario controlaterale o omolaterale dopo la terapia di conservazione del seno. Dovrebbero essere prese in considerazione strategie di riduzione del rischio, tra cui la mastectomia profilattica. (Anche per le pagine successive)

BINV-2

- Trattamento locoregionale della malattia cT1-3, cN0 o cN+, M0, modificato: BCS con stadiazione ascellare chirurgica (categoria 1) ± ricostruzione oncoplastica
- Nuovo linfonodo: Vedere [BINV-4](#) per determinare se è indicata una terapia sistematica adiuvante (anche per BINV-3)
- Linfonodi ascellari negativi
 - Rimosso il titolo: Radioterapia dopo il completamento della BCS e della stadiazione ascellare
 - Rivisto: WBRT ± boost al letto tumorale e considerare l'irradiazione linfonodale regionale completa (RNI) in pazienti con tumori centrali/mediali, tumori pT3 o tumori pT2 e una delle seguenti caratteristiche ad alto rischio: grado 3, ampia invasione linfovascolare (LVI) o ER HR-negatività.
 - Rivisto: Considerare di omettere l'irradiazione del seno nelle pazienti se la terapia endocrina adiuvante è prevista e sono soddisfatti i seguenti criteri (categoria 1):
 - ◊ Aggiunto il criterio 2: 2) ≥65 anni, HR+, HER2-negativo, pN0, pT ≤3 cm
 - Aggiunta nota a piè di pagina j: Per le pazienti di età >40 anni con 2 lesioni cTis-cT2 confermate da biopsia (con almeno un sito invasivo) dopo la valutazione RM, che intendono sottoporsi a radioterapia adiuvante dell'intera mammella + boost, può essere presa in considerazione la terapia conservativa del seno (Boughey JC, et al. J Clin Oncol 2023;41:3184-3193).
 - Aggiunta nota a piè di pagina r: La biopsia del linfonodo sentinella può essere omessa in base alla raccomandazione SSO Choosing Wisely nelle pazienti di età >70 anni con tumori HR+/HER2-negativi e pT1, cN0.
 - Aggiunta nota a piè di pagina s: Per la definizione di HR+, vedere Principi di terapia endocrina (BINV-K).

BINV-3

- Rimosso il titolo: RT dopo il completamento della mastectomia e della stadiazione ascellare

BINV-4

- Istologia, tipo istologico favorevole
 - Rivisto il punto 4: Adenoide cistica (*convenzionale*), carcinoma secretorio e altri carcinomi salivari (anche per BINV-11)
 - Rimosso: Carcinoma papillare incapsulato o solido (SPC)
 - Rimosso: Carcinoma secretorio
- Trattamento sistematico adiuvante
 - post-menopausa, aggiunto un nuovo linfonodo: pT1–3 e pN0 o pN+
- Rimossa la nota x: Il carcinoma papillare incapsulato (EPC) senza invasione convenzionale associata è classificato come pTis perché il comportamento è simile al DCIS (per AJCC). Lo SPC deve essere specificato come *in situ* o invasivo in base ai criteri OMS, ma entrambe le forme hanno esiti favorevoli. (Anche per le pagine successive)

BINV-5

- pN0 è stato rivisto: Considerare la terapia endocrina adiuvante ± o Considerare la chemioterapia adiuvante con trastuzumab (categoria 2B) e terapia endocrina
- La nota dd è stata rivista: *Principi di terapia endocrina adiuvante*. (Anche per le pagine successive)

[Continua](#)

AGGIORNAMENTI



Gli aggiornamenti delle NCCN Guidelines per il cancro del seno dalla versione 5.2023 alla versione 1.2024 includono:

BINV-6

- Aggiunta nota a piè di pagina kk: Due anni di abemaciclib adiuvante in combinazione con terapia endocrina possono essere presi in considerazione nelle pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2-negativo ad alto rischio (vedere i criteri di idoneità elencati in (BINV-K)). Nelle pazienti idonee a ricevere sia olaparib che abemaciclib adiuvante, la scelta ottimale della terapia e della sequenza non è nota. (Anche per BINV-8)

BINV-7

- Non fatto: Chemioterapia adiuvante seguita da terapia endocrina ± soppressione/ablazione ovarica (categoria 1) (anche per Punteggio di recidiva 16-25 e Punteggio di recidiva ≥26)

BINV-8

- Rivisto il percorso superiore: Terapia endocrina adiuvante ± soppressione/ablazione ovarica
- Percorso intermedio rivisto: Chemioterapia adiuvante seguita da terapia endocrina ± soppressione/ablazione ovarica (anche per il percorso inferiore)

BINV-11

- Percorso superiore, ultimo punto rimosso: Carcinoma papillare incapsulato o solido
- È stata rimossa la nota: L'EPC senza invasione convenzionale associata è classificato come pTis perché il comportamento è simile al DCIS (per AJCC). Lo SPC deve essere specificato come in situ o invasivo in base ai criteri OMS, ma entrambe le forme hanno esiti favorevoli.

BINV-12

- Ulteriore controllo, esami supplementari da considerare se clinicamente indicati
 - ▶ Rivisto il punto4: PET/TC con FDG (~~utile in determinate circostanze~~)
- La nota uu è stata rivista: Al momento della *biopsia del o dei linfonodi ascellari più sospetti, un prelievo*, marker elip-o-tatuaggio deve essere posizionato per consentire l'identificazione e la rimozione ~~ehe il linfonodo positivo alla biopsia sia stato rimosso~~ al momento dell'intervento chirurgico definitivo.

BINV-13

- Colonna 1, l'ultimo punto è stato rivisto: Si raccomanda biopsia + posizionamento di un *marker elip per il linfonodo ascellare più sospetto e/o clinicamente positivo* ~~i linfonodi ascellari sospetti e/o clinicamente positivi~~, se non fatto in precedenza; *solo il linfonodo più sospetto deve essere marcato e recuperato insieme agli SLN*

BINV-14

- Trattamento chirurgico
 - ▶ BCS non possibile rivisto: Mastectomia e stadiazione ascellare chirurgica ± ricostruzione (~~facoltativa~~)
 - Terapia adiuvante (BCS possibile) rivisto: RT adiuvante post-lumpectomia WBRT
 - Terapia adiuvante (BCS non possibile)
 - ▶ Sottopunto 2 aggiunto: cT4, qualsiasi N: la RT è indicata alla parete toracica + RNI completa con l'inclusione di qualsiasi porzione dell'ascella non sottoposta a dissezione che sia a rischio.
 - ▶ Sottopunto 3 aggiunto: cT3, cN0 e ypN0: Considerare la RT alla parete toracica e RNI completa con l'inclusione di qualsiasi porzione dell'ascella non sottoposta a dissezione che sia a rischio.
- Aggiunta nota a piè di pagina aaa: Sulla base dei dati emergenti, è possibile che esistano sottoinsiemi di pazienti che raggiungono la pCR nei linfonodi che potrebbero non trarre vantaggio dalla RNI (in un setting di BCS) o dalla PMRT + RNI (in un setting di mastectomia). (Mamounas E, Bandos H, White J, et al. Loco-regional irradiation in patients with biopsy-proven axillary node Involvement at presentation who become pathologically node-negative after neoadjuvant chemotherapy: Primary outcomes of NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304; Abstract GS02-07; SABCS 2023)

BINV-18

- La nota kkk è stata rivista: Possono essere utilizzati test sul tessuto *tumorale* o sul DNA tumorale circolante (ctDNA) basati sul plasma, *ognuno dei quali presenta vantaggi e limiti per la diagnosi e la progressione della malattia*. I test basati sui tessuti hanno una maggiore sensibilità, ma il ctDNA può riflettere l'eterogeneità del tumore in modo più accurato. Se *un campione risulta negativo ai biomarcatori utilizzabili, si può prendere in considerazione l'esecuzione del test sul campione alternativo*.

BINV-19

- Sezione significativamente rivista.

[Continua](#)

AGGIORNAMENTI

Gli aggiornamenti delle NCCN Guidelines per il cancro del seno dalla versione 5.2023 alla versione 1.2024 includono:

BINV-A (2 di 2)

- Correlazione tra ER e istologia: Risultati altamente insoliti, Risultati ER positivi altamente insoliti
 - ▶ Ultima riga rivista: Carcinomi con differenziazione apocrina (*carcinoma apocrino*)

BINV-B

- Indicazioni cliniche e applicazioni, punto 5 rivisto: L'utilità della RM nello screening di follow-up delle *maggior parte delle* pazienti con precedente cancro del seno non è definita e la risonanza magnetica annuale è raccomandata nelle pazienti con storia personale di cancro del seno: 1) con età di diagnosi ≤ 50 anni o 2) con seni densi.

~~In generale dovrebbe essere preso in considerazione per:~~

- ▶ Punto 5, sottopunti rimossi:
 - ◊ 1) Pazienti con seni densi trattate con BCS + RT
 - ◊ 2) Chi ha ricevuto la diagnosi prima dei 50 anni
 - ◊ 3) Coloro che hanno un rischio di secondo tumore primario al seno nel corso della vita >20% sulla base di modelli largamente dipendenti dall'anamnesi familiare, come in quelli del rischio associato alla suscettibilità ereditaria al cancro del seno.

- Riferimento bibliografico rimosso: Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, et al. Breast cancer screening in women at higher-than-average risk: Recommendations from the ACR. J Am Coll Radiol 2018;15:408-414.

- Riferimento bibliografico aggiunto: Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Lee CS, Destounis SV. Breast cancer screening for women at higher-than-average risk: Updated recommendations from the ACR. J Am Coll Radiol. 2023 Sep;20(9):902-914.

BINV-C

- Rivisto il punto 4: *Alle pazienti deve essere consigliato di evitare di iniziare la gravidanza durante la terapia sistemica e si devono consultare i foglietti illustrativi specifici dei farmaci per eventuali raccomandazioni. Le pazienti non devono rimanere incinte durante il trattamento con RT, chemioterapia, terapia endocrinica o entro 6 mesi dal completamento di trastuzumab o pertuzumab.*

- Punto 5 aggiunto: Uno studio prospettico ha valutato donne in pre-menopausa che avevano completato tra i 18 e i 30 mesi di terapia endocrinica prima di interromperla temporaneamente per un massimo di 2 anni per consentire la gravidanza. Nel follow-up a breve termine, il rischio di recidiva non è aumentato tra le donne arruolate o quelle rimaste incinte. Questo approccio è un'opzione per le donne che desiderano una gravidanza, anche se la sicurezza a lungo termine è ancora sconosciuta.

BINV-D

- Sezione significativamente rivista.

BINV-F (2 di 2)

- Aggiunta la riga 4 nella tabella: Carcinoma mammario invasivo (trattato con chemioterapia neoadiuvante seguita da terapia conservativa del seno)
- Aggiunto riferimento bibliografico 4: Choi J, Laws A, Hu J, et al. Margins in breast-conserving surgery after neoadjuvant therapy. Ann Surg Oncol 2018;25:3541-3547.
- Aggiunto riferimento bibliografico 5: Wimmer K, Bolliger M, Bago-Horvath Z, et al. Impact of surgical margins in breast cancer after preoperative systemic chemotherapy on local recurrence and survival. Ann Surg Oncol 2020;27:1700-1707.

BINV-G

- Sezione significativamente rivista.

BINV-H (4 di 7)

- Non è prevista chemioterapia adiuvante, il linfonodo della RT prevista è stato rivisto: Espansione tissutale seguita da RT; e-conversione a protesi permanente o tessuto autologo ~~riestrutturazione ≥ 6 mesi dopo aver completato la RT (categoria 2B)~~ o Espansione tissutale seguita da sostituzione con protesi permanente prima della RT (~~in assenza di ritardo nell'inizio della RT~~) (prima della RT), seguita da sostituzione con protesi permanente prima della RT (~~in assenza di ritardo nell'inizio della RT~~) o dopo la RT (~~pò essere presa in considerazione prima della RT se non c'è ritardo nell'inizio del trattamento~~)

BINV-H (5 di 7)

- Rivisto il punto 1: "...Tuttavia, la ricostruzione del seno non deve però interferire con una gestione chirurgica, medica e radiologica appropriata del cancro o con l'ambito del trattamento chirurgico appropriato per questa malattia...La disponibilità o la praticità della ricostruzione del seno non devono comportare il ritardo o il rifiuto di un appropriato intervento chirurgico, medico e radiologico."

[Continua](#)

AGGIORNAMENTI



Gli aggiornamenti delle NCCN Guidelines per il cancro del seno dalla versione 5.2023 alla versione 1.2024 includono:

BINV-I (2 di 3)

- Il titolo è stato corretto: Trattamento radiante della parete toracica *post mastectomia* (inclusa la ricostruzione del seno)
 - ▶ Rivisto il punto 1: L'obiettivo include la parete toracica omolaterale e l'intera cicatrice della mastectomia, e ± i siti di drenaggio quando indicate.
 - ▶ Punto 1; aggiunto il sottopunto 1: La RT nodale regionale viene tipicamente somministrata con la parete toracica. Vedere in basso.
 - ▶ Punto 2 aggiunto: Nel caso di cT3N0, le caratteristiche ad alto rischio per la valutazione della PMRT includono, ma non solo, la giovane età e/o LVI.
 - ▶ Punto 3 aggiunto: In base alle considerazioni anatomiche e alla presenza di ricostruzione, sono appropriate varie tecniche 3D, IMRT o VMAT che utilizzano fotoni e/o elettroni.
 - ▶ Rimosso il punto: A seconda che la paziente abbia ricevuto o meno la ricostruzione del seno, diverse tecniche che utilizzano fotoni e/o elettroni sono appropriate.
 - ◊ Sottopunto rimosso: Occorre prestare particolare attenzione all'uso di materiale in bolo per garantire che la dose cutanea sia adeguata, in particolare nel caso di IBC.
 - ▶ Rivisto il punto 4: *Dosaggio RT Dosaggio e dettagli PMRT*:
 - ◊ Aggiunto sottopunto 1: L'uso di routine del bolo non è raccomandato. Il bolo deve essere preso in considerazione nell'uso di IBC o in situazioni clinico-patologiche in cui la dose alla cute potrebbe non essere adeguata.
 - ◊ Sottopunto 3, sotto-sottopunto rimosso: Boost: 10-16 Gy a 1,8-2,0 Gy/fx per un totale di 5-8 frazioni.
- Radiazione nodale regionale
 - ▶ Punto 3; sottopunto rivisto: Un boost supplementare di RT può essere somministrato a linfonodi grossolanamente coinvolti o ingrossati (cioè, mammari interni o sopra/infraclavicolari) che non sono stati trattati rimosso chirurgicamente.
- RT con terapia sistemica pre-operatoria o adiuvante
 - ▶ Sequenziamento della RT con terapia sistemica:
 - ◊ Punto 2; rivisto il sottopunto 1: CMF (ciclofosfamide/metotrexato/fluorouracile) è l'unico regime standard che può essere somministrato in concomitanza con la RT. e-RT possono essere somministrate contemporaneamente, oppure la CMF può essere somministrata per prima.
 - ◊ Punto 2, sottopunto 2, aggiunto un sotto-sottopunto: Abemaciclib deve essere iniziato dopo il completamento della chirurgia/RT/chemioterapia, in concomitanza con la terapia endocrina.

BINV-K

- Sezione significativamente rivista.

BINV-L (1 di 9)

- Regimi di terapia pre-operatoria/adiuvante, HER2-negativo:
 - HER2- Altri regimi raccomandati:
 - ▶ Rivisto il punto 4: *Pazienti selezionate con Per TNBC*:
 - ▶ Punto 4, rivisto il sottopunto 1: Paclitaxel + carboplatino (vari programmi) (*categoria 2A*)
 - ▶ Punto 4, rivisto il sottopunto 2: Docetaxel + carboplatino (*solo setting pre-operatorio*) (*categoria 2A*)
 - Nota a piè di pagina c, punto 2 rivisto: Tumori HR-positivi, HER2-negativi, se 1) ≥4 linfonodi positivi dopo la chemioterapia adiuvante (*categoria 2A*), o 2) malattia residua dopo la terapia pre-operatoria e un punteggio di stadio clinico, stadio patologico, stato ER e grado tumorale (CPS+EG) ≥3 (*categoria 2A*).
 - Nota rimossa e testo riportato sopra la tabella: I regimi elencati nella tabella per la malattia HER2-negativa sono tutti di categoria 1 (eccetto dove indicato) quando utilizzati in ambito adiuvante.
 - È stata rimossa la nota: L'inclusione di agenti a base di platino come chemioterapia neoadiuvante per il TNBC rimane controversa. Diversi studi hanno dimostrato un miglioramento dei tassi di pCR con l'incorporazione del platino. I risultati a lungo termine rimangono tuttavia sconosciuti. L'uso di routine di agenti a base di platino come parte della terapia neoadiuvante per il TNBC non è raccomandato per la maggior parte delle pazienti (inclusi i soggetti portatori di mutazioni BRCA), ma può essere valutato in pazienti selezionate (come quelle per le quali è necessario ottenere un migliore controllo locale). L'uso di agenti a base di platino nel setting adiuvante non è raccomandato. Se gli agenti a base di platino sono inclusi in un regime a base di antracicline, la sequenza ottimale della chemioterapia e la scelta dell'agente taxanico non sono stabilite. Il carboplatino può essere utilizzato come parte del regime di pembrolizumab.

[Continua](#)

AGGIORNAMENTI



Gli aggiornamenti delle NCCN Guidelines per il cancro del seno dalla versione 5.2023 alla versione 1.2024 includono:

BINV-L (2 di 9)

- Regimi di terapia pre-operatoria/adiuvante, HER2-positivo:
 - ▶ Altri regimi raccomandati:
 - ◊ Punto 3 aggiunto: Paclitaxel/carboplatino + trastuzumab + pertuzumab

BINV-L (5 di 9)

- Regimi di terapia pre-operatoria/adiuvante, HER2-positivo Regimi:
 - ▶ Altri regimi raccomandati:
 - ◊ L'ultimo punto è stato rivisto: Docetaxel + carboplatino (4-6 cicli) (~~solo setting pre-operatorio~~)

BINV-L (6 di 9)

- Regimi di terapia pre-operatoria/adiuvante, HER2-positivo Regimi: Regimi preferiti
 - ▶ Aggiunto il regime TDM-1

BINV-L (8 di 9)

- Regimi di terapia pre-operatoria/adiuvante, HER2-positivo Regimi: Altri regimi raccomandati
 - ▶ Aggiunto il regime paclitaxel/carboplatino + trastuzumab + pertuzumab

BINV-L (9 di 9)

- Aggiunto il riferimento bibliografico 28: van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19:1630-1640.

BINV-M (2 di 2)

- Sezione significativamente rivista.

BINV-N (4 di 5)

- Riga 2, rimosso il punto: Al contrario, le pazienti con BCI (H/I) basso non hanno tratto alcun beneficio dalla terapia adiuvante estesa.
- Aggiunta nota a piè di pagina e: Non è noto il beneficio del test BCI (H/I) per la terapia endocrina adiuvante estesa nelle pazienti sottoposte a soppressione della funzione ovarica, inibitori di CDK4/6 o olaparib in aggiunta alla terapia endocrina adiuvante.

BINV-P

- Terapia sistemica per la malattia ricorrente non resecabile (locale o regionale) ER- e/o PR-positiva o di stadio IV (M1)
 - ▶ Altri regimi raccomandati: Rivisto il punto 2: Regolatore negativo ER selettivo (fulvestrant, ~~categoria 1~~) + inibitore non steroideo dell'aromatasi (anastrozolo, letrozolo) (categoria 1)

BINV-Q (2 di 14)

- La nota i è stata rivista: Sacituzumab govitecan-hziy può essere utilizzato nelle *pazienti che hanno ricevuto almeno 1 regime precedente nel setting metastatico e nelle pazienti adulte con TNBC metastatico che hanno ricevuto almeno 2 terapie precedenti, di cui almeno una per la malattia metastatica*. Può essere preso in considerazione per una linea successiva se non viene utilizzato come terapia di seconda linea.

BINV-Q (4 di 14)

- Aggiunto il riferimento bibliografico 1: Sphar BG, Bowe C, Dains JE. The impact of peripheral cooling on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: An integrative review. J Adv Pract Oncol 2020;11:845-857.
- Aggiunto riferimento bibliografico 2: Hanai A, Ishiguro H, Sozu T, et al. Effects of cryotherapy on objective and subjective symptoms of paclitaxel-induced neuropathy: Prospective self-controlled trial. J Natl Cancer Inst 2018;110:141-148.

BINV-Q (6 di 14)

- Terapie mirate e test dei biomarcatori associati per la malattia ricorrente non resecabile (locale o regionale) o di stadio IV (M1): Questa sezione è stata ampiamente rivista.

BINV-Q (8 di 14)

- Dose: Regimi di terapia sistemica per la malattia ricorrente non resecabile (locale o regionale) o di stadio IV (M1)
 - ▶ Antimetaboliti aggiunti: Capecitabina 1500 mg PO due volte al giorno giorni 1-7 e giorni 15-21; ciclo ogni 28 giorni

[Continua](#)

AGGIORNAMENTI



Gli aggiornamenti delle NCCN Guidelines per il cancro del seno dalla versione 5.2023 alla versione 1.2024 includono:

BINV-Q (11 di 14)

- Aggiunto riferimento bibliografico 7: Khan QJ, Bohnenkamp C, Monson T, et al. Randomized trial of fixed dose capecitabine compared to standard dose capecitabine in metastatic breast cancer: The X-7/7 trial. *J Clin Oncol* 2023;41:1007-1007.

BINV-R (3 di 3)

- Principi di monitoraggio della malattia metastatica: intervalli di follow-up suggeriti per le pazienti con malattia metastatica
 - Ultima riga, aggiunto: RM all'encefalo con mezzo di contrasto

PHYLL-1

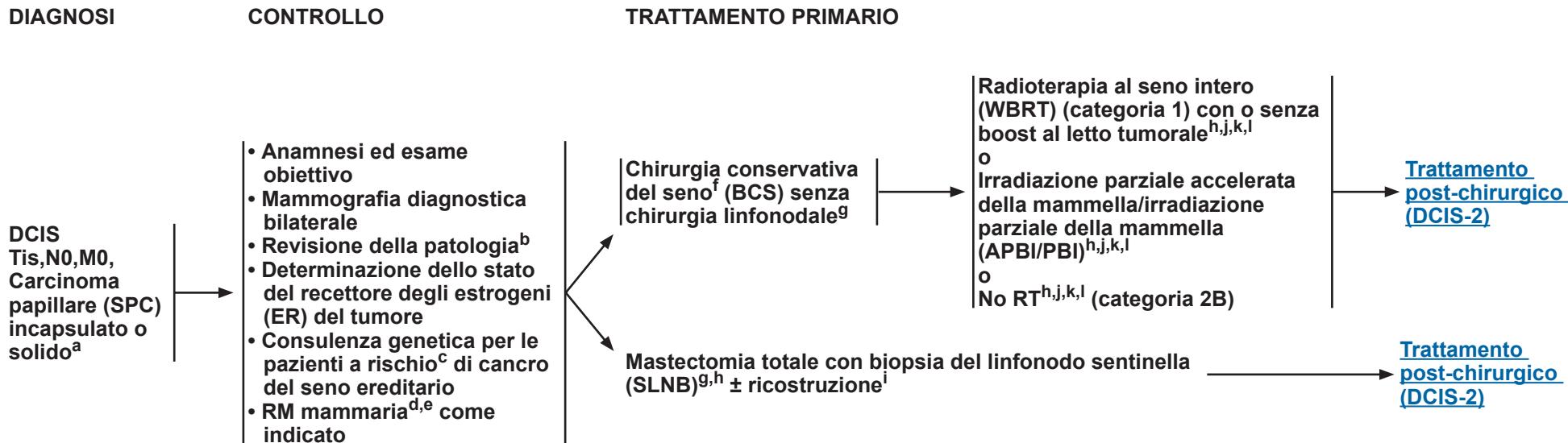
- Sezione significativamente rivista.

PREG-1

- Controllo
 - "Se indicato" spostato sopra le opzioni dell'ecografia addominale.
- La nota b è stata rivista: Valutazione e scelta della terapia locale e della terapia sistematica ottimali sono simili a quelle raccomandate nel carcinoma mammario non associato alla gravidanza; vedi altre sezioni di questa linea guida. Tuttavia, la scelta e le tempistiche della chemioterapia, della terapia endocrina e della radioterapia sono diverse nelle pazienti incinte rispetto a quelle non incinte. *La BCS durante il primo trimestre di gravidanza può essere presa in considerazione nelle donne che necessitano di chemioterapia adiuvante e che possono ritardare la radioterapia adiuvante fino a dopo il parto (Vedi Discussione)...*
- Aggiunta nota a piè di pagina e: Gli esiti di sopravvivenza della BCT sono equivalenti a quelli della mastectomia sia nei BC non associati alla gravidanza che in quelli associati alla gravidanza. La RT terapeutica è generalmente evitata durante la gravidanza a causa dei potenziali rischi per il feto. La mastectomia può essere preferita, in particolare in caso di diagnosi gestazionale precoce (1° trimestre), poiché una BCS precoce può precludere la somministrazione tempestiva della RT. In genere, sono considerati accettabili intervalli di 12-16 settimane tra le modalità di trattamento (chirurgia, RT e chemioterapia).

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Carcinoma duttale in situ (DCIS)



^a Il carcinoma papillare incapsulato (EPC) senza invasione convenzionale associata è classificato come pTis perché il comportamento è simile al DCIS (per AJCC). Lo SPC deve essere specificato come in situ o invasivo in base ai criteri OMS, ma entrambe le forme hanno esiti favorevoli.

^b Il Comitato approva il protocollo del College of American Pathologists per la refertazione patologica dei carcinomi mammari invasivi e non invasivi. <http://www.cap.org>.

^c Per i criteri di rischio, vedere le [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#).

^d [Principi dell'esame RM dedicato al seno \(BINV-B\)](#).

^e L'uso della risonanza magnetica non ha dimostrato un aumento della probabilità di margini negativi o di riduzione della conversione alla mastectomia. Mancano dati a sostegno di migliori risultati a lungo termine.

^f La resezione può essere ripetuta nel tentativo di ottenere margini negativi nelle pazienti che desiderano una terapia conservativa del seno. Le pazienti in cui non è possibile ottenere margini chirurgici adeguati con la BCS dovrebbero essere sottoposte a mastectomia totale. Per la definizione di margini chirurgici adeguati, vedere [Raccomandazioni sullo stato del margine dopo la BCS per tumori invasivi e DCIS \(BINV-F\)](#).

^g La stadiazione ascellare chirurgica non deve essere eseguita per il DCIS puro pre-operatorio (determinato tramite biopsia), a meno che non vi sia un suggerimento clinico-patologico di invasione o metastasi ascellare. La SLNB dovrebbe essere presa in considerazione anche nel setting di 1) Mastectomia per DCIS, dove esiste un piccolo rischio di rilevare una malattia invasiva nel campione di mastectomia o 2) Escissione in una posizione anatomica che compromette l'esecuzione di una futura procedura SLNB.

^h La malattia invasiva alla mastectomia totale o alla rieссisione deve essere gestita come malattia di stadio clinico I o II ([BINV-1](#)).

ⁱ [Principi di ricostruzione del seno dopo la chirurgia \(BINV-H\)](#).

^j [Principi di radioterapia \(BINV-I\)](#).

^k [Considerazioni speciali sulla terapia di conservazione del seno che richiede la RT \(BINV-G\)](#).

^l La WBRT dopo la BCS riduce i tassi di recidiva del tumore mammario omolaterale nel DCIS del 50-70%. Circa la metà delle recidive sono invasive e la metà sono DCIS. Il rischio di recidiva locale aumenta con DCIS più grandi, massa palpabile, malattia di grado III, margini ≤2 mm, tumori ER-negativi ed età <50 anni. Pazienti selezionate con DCIS a "basso" rischio possono essere considerate idonee per APBI/PBI o all'omissione delle radiazioni (solo terapia endocrina, se sono soddisfatti tutti i criteri RTOG 9804: rilevamento tramite screening, grado I/II, dimensioni ≤2,5 cm, margini ≥3 mm).

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

TRATTAMENTO POST-CHIRURGICO DEL DCIS

MONITORAGGIO/FOLLOW-UP

Terapia di riduzione del rischio per il seno omolaterale dopo la BCS:

- Considerare la terapia endocrina per 5 anni per le pazienti con DCIS ER-positivo, se:
 - ▶ Trattato con BCS e RT^m (categoria 1)
 - ▶ Trattato con sola escissioneⁿ
- Terapia endocrina^o:
 - ▶ Tamoxifene^{m,p} per pazienti in pre-menopausa
 - ▶ Tamoxifene^{m,p} o inibitore dell'aromatasi per pazienti in post-menopausa con qualche vantaggio per la terapia con inibitore dell'aromatasi in pazienti <60 anni o con preoccupazioni per il tromboembolismo

Terapia di riduzione del rischio per il seno controlaterale:

- Consulenza per la riduzione del rischio



- Anamnesi periodica ed esame obiettivo ogni 6-12 mesi per 5 anni, poi annualmente
- Prima mammografia 6-12 mesi, dopo la terapia di conservazione del seno (categoria 2B) e annualmente in seguito

^m Il test del genotipo CYP2D6 non è raccomandato per le pazienti che stanno considerando il tamoxifene.

ⁿ I dati disponibili suggeriscono che la terapia endocrina fornisce una riduzione del rischio nel seno omolaterale trattato con conservazione del seno e nel seno controlaterale nelle pazienti con mastectomia o conservazione del seno con tumori primari ER-positivi. Poiché non è stato dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza, la considerazione individuale dei rischi e dei benefici è importante.

^o L'uso di un bifosfonato (PO/IV) o denosumab è accettabile per mantenere o migliorare la densità minerale ossea e ridurre il rischio di fratture nelle pazienti in post-menopausa (naturale o indotta) che ricevono una terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi. La durata ottimale di entrambe le terapie non è stata stabilita. I benefici di una durata superiore ai 3 anni o di una durata ottimale oltre i 3 anni non sono noti. I fattori da considerare per la durata della terapia anti-osteoporosi includono la densità minerale ossea, la risposta alla terapia e i fattori di rischio per frattura e perdita ossea continua. Ci sono rapporti di casi di fratture spontanee dopo la sospensione del denosumab. Le pazienti trattate con un bifosfonato o denosumab devono sottoporsi a esame dentale di odontoiatria preventiva prima di iniziare la terapia e devono assumere integratori di calcio e vitamina D. I biosimilari approvati dalla FDA sono sostituti adeguati per denosumab.

^p La dose standard di tamoxifene è di 20 mg/giorno per 5 anni. Tamoxifene a basso dosaggio (5 mg/giorno o 10 mg/a giorni alterni, per 3 anni) è un'opzione solo se la paziente è sintomatica o non vuole assumere la dose standard da 20 mg.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

DIAGNOSI
(CLINICA)

cancro del seno localizzato:
Invasivo,
non infiammatorio,
non metastatico
(M0)

CONTROLLO^a

- Anamnesi ed esame obiettivo
- Imaging:
 - Mammografia diagnostica bilaterale
 - Ultrasuoni come necessario
 - RM mammaria^b (facoltativa), con particolare considerazione per i tumori che risultano occulti alla mammografia
- Esame della patologia^c
- Determinazione dello stato del recettore di estrogeni/progesterone del tumore (ER/PR) e dello stato HER2^d
- Consulenza genetica e test se la paziente è a rischio^e per il cancro del seno ereditario, ha un cancro del seno triplo negativo (TNBC) (a qualsiasi età), o è candidata per olaparib adiuvante
- Affrontare i problemi di fertilità e salute sessuale come appropriato^f
- Test di gravidanza in tutte le pazienti in età fertile^f (se incinta, vedere [PREG-1](#))
- Valutazione del distress^g
- Valutare ulteriori studi di imaging solo in presenza di segni e sintomi di malattia metastatica e nelle pazienti che sono clinicamente ad alto rischio ([BINV-18](#))^h

Carcinoma mammario infiammatorio (IBC)

[Vedere le NCCN Guidelines for Occult Primary](#)

Carcinoma mammario invasivo metastatico (M1)

STADIO CLINICO

cT0,cN+,M0

cT1-T4,
≥cN0,M0

Criteri per
la terapia
sistematica
pre-operatoria
([BINV-M](#))

Non
considerare
la terapia
sistematica
pre-operatoria

Considerare
la terapia
sistematica
pre-operatoria

Trattamenti loco-regionaliⁱ

- BCS seguita da RT ([BINV-2](#))
- o
- Mastectomia seguita da RT ([BINV-3](#))

[Controllo ulteriore prima della terapia sistematica pre-operatoria \(BINV-12\)](#)

[Controllo per IBC \(IBC-1\)](#)

Stadio IV (M1) o
malattia ricorrente

[Controllo per la malattia ricorrente o di stadio IV \(M1\) \(BINV-18\)](#)

^a Per gli strumenti di ausilio per la valutazione e la gestione ottimale degli adulti anziani affetti da cancro, vedere le [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).

^b La risonanza magnetica del seno può essere utile per caratterizzare la malattia linfonodale ascellare e/o mammaria interna. Vedere [Principi dell'esame RM dedicato al seno \(BINV-B\)](#).

^c Il Comitato approva il protocollo del College of American Pathologists per la refertazione patologica dei carcinomi mammari invasivi e non invasivi. <http://www.cap.org>.

^d [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^e Per i criteri di rischio, vedere le [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#).

^f Per la fertilità e il controllo delle nascite, vedere [BINV-C](#). Le considerazioni generali per la fertilità e la salute/funzione sessuale delineate per popolazioni specifiche nelle [NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#) e nelle [NCCN Guidelines for Survivorship](#) sono applicabili a tutte le pazienti con diagnosi di cancro del seno.

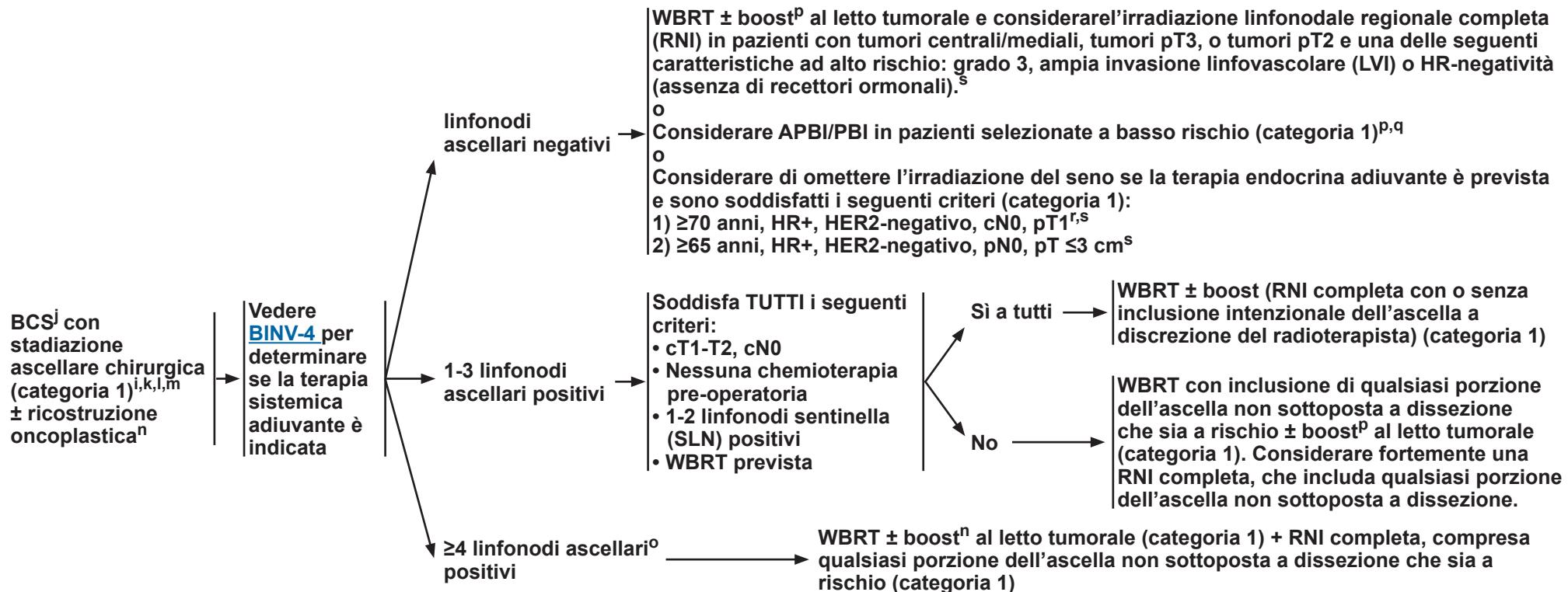
^g [Vedere le NCCN Guidelines for Distress Management](#).

^h La stadiazione sistematica di routine non è indicata per il cancro non metastatico (M0) in assenza di sintomi sistemici. Se si sospetta la malattia metastatica, vedere Controllo su [BINV-18](#).

ⁱ Le pazienti con predisposizione genetica nota al cancro del seno possono essere soggette a un rischio maggiore di tumore mammario contralaterale o omolaterale dopo la terapia di conservazione del seno. Dovrebbero essere prese in considerazione strategie di riduzione del rischio, tra cui la mastectomia profilattica. [Vedere le NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#).

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

TRATTAMENTO LOCOREGIONALE DELLA MALATTIA cT1–3, cN0 o cN+, M0^a: CHIRURGIA CONSERVATIVA DEL SENO (BCS) SEGUITA DA RT



^a Per gli strumenti di ausilio per la valutazione e la gestione ottimale degli adulti anziani affetti da cancro, vedere le [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).

ⁱ Le pazienti con predisposizione genetica nota al cancro del seno possono essere soggette a un rischio maggiore di tumore mammario contralaterale o omolaterale dopo la terapia di conservazione del seno. Dovrebbero essere prese in considerazione strategie di riduzione del rischio, tra cui la mastectomia profilattica. Vedere le [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#).

^j Per le pazienti di età >40 anni con 2 lesioni cTis-cT2 confermate da biopsia (con almeno un sito invasivo) dopo la valutazione RM, che intendono sottoporsi a una radioterapia adiuvante dell'intera mammella + boost, può essere presa in considerazione la terapia conservativa del seno (Boughey JC, et al. J Clin Oncol 2023;41:3184-3193). Vedere [BINV-G](#).

^k Considerazioni sulla stadiazione ascellare chirurgica ([BINV-D](#)).

^l [Stadiazione dei linfonodi ascellari \(BINV-E\)](#) e [Raccomandazioni sullo stato del margine dopo la BCS per tumori invasivi e DCIS \(BINV-F\)](#).

^m Vedere Considerazioni speciali sulla terapia di conservazione del seno che richiede la RT ([BINV-G](#)).

ⁿ Include tecniche come riassetto locale dei tessuti, lembi locali, lembi regionali, riduzione del seno e mastopessi per consentire volumi di resezione maggiori ottimizzando i risultati estetici nelle pazienti sottoposte a BCS.

^o Per la stadiazione sistemica, prendere in considerazione l'imaging, tra cui TC diagnostica del torace/addome ± pelvi con contrasto, scintigrafia ossea e FDG-PET/TC facoltativa.

^p [Principi di radioterapia \(BINV-I\)](#).

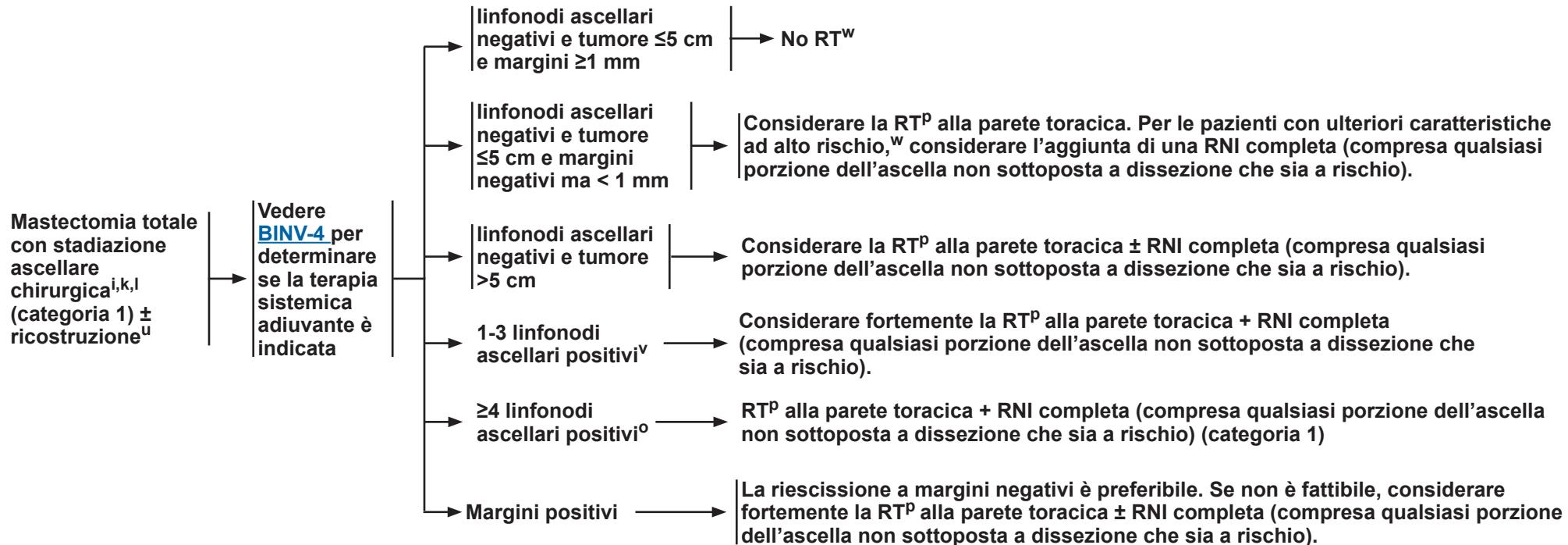
^q L'APBI/PBI può essere somministrata prima della chemioterapia.

^r La biopsia del linfonodo sentinella può essere omessa in base alla raccomandazione SSO Choosing Wisely nelle pazienti di età ≥70 anni con tumori HR+/HER2-negativi e pT1, cN0.

^s Per la definizione di HR+, vedere [Principi di terapia endocrina \(BINV-K\)](#).

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

TRATTAMENTO LOCOREGIONALE DELLA MALATTIAF cT1–3, cN0 o cN+, M0^{a,t}: MASTECTOMIA SEGUITA DA RT



^a Per gli strumenti di ausilio per la valutazione e la gestione ottimale degli adulti anziani affetti da cancro, vedere le [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).

ⁱ Le pazienti con predisposizione genetica nota al cancro del seno possono essere soggette a un rischio maggiore di tumore mammario controlaterale o omolaterale dopo la terapia di conservazione del seno. Dovrebbero essere prese in considerazione strategie di riduzione del rischio, tra cui la mastectomia profilattica. [Vedere le NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#).

^k Considerazioni sulla stadiazione ascellare chirurgica (BINV-D).

^l Vedere [Stadiazione dei linfonodi ascellari \(BINV-E\)](#) e [Raccomandazioni sullo stato del margine dopo la BCS per tumori invasivi e DCIS \(BINV-F\)](#).

^o Per la stadiazione sistematica, prendere in considerazione l'imaging, tra cui TC diagnostica del torace/addome ± pelvi con contrasto, scintigrafia ossea e FDG-PET/TC facoltativa.

^p [Principi di radioterapia \(BINV-I\)](#).

^t [Considerazioni speciali per il cancro del seno nei maschi \(seso assegnato alla nascita\) \(BINV-J\)](#).

^u [Principi di ricostruzione del seno dopo la chirurgia \(BINV-H\)](#).

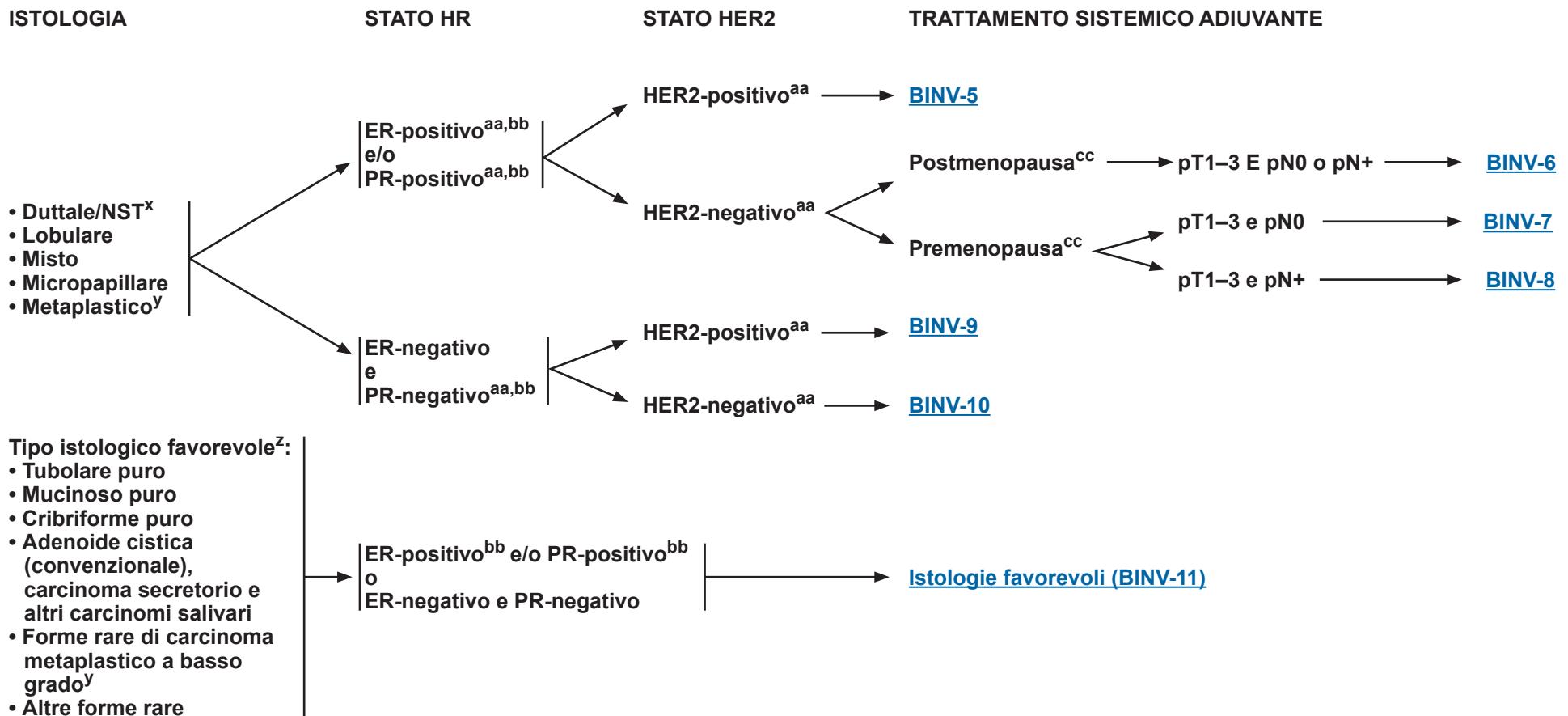
^v In caso di micrometastasi (da >0,2 a ≤2,0 mm) e senza dissezione ascellare, valutare altri fattori di rischio della paziente quando si considera la RT.

^w La RT dopo la mastectomia può essere considerata per le pazienti con fattori multipli di recidiva ad alto rischio, compresi tumori centrali/mediali o tumori ≥2 cm e almeno uno dei seguenti: grado 3, ER-negativo o LVI.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Carcinoma mammario invasivo



Tipo istologico favorevole^z:

- Tubolare puro
- Mucinoso puro
- Cibriforme puro
- Adenoide cistica (convenzionale), carcinoma secretorio e altri carcinomi salivari
- Forme rare di carcinoma metaplastico a basso grado^y
- Altre forme rare

^x Secondo l'OMS, il carcinoma di tipo non speciale (NST) comprende modelli multipli tra cui il modello midollare, tumori con espressione neuroendocrina e altri modelli rari.

^y Esistono rari sottotipi di carcinoma metaplastico (per esempio, carcinoma adenosquamoso di basso grado e carcinoma simil-fibromatoso di basso grado) che hanno una prognosi favorevole anche senza la somministrazione di terapie sistemiche adiuvanti.

^z Per essere associato a una prognosi favorevole, il tipo istologico favorevole non deve essere di alto grado, deve essere puro (>90% come classificato sull'escissione chirurgica, non sulla sola agobiopsia) e deve essere HER2 negativo. Se sono presenti caratteristiche patologiche o cliniche atipiche, considerare il trattamento come duttale/NST.

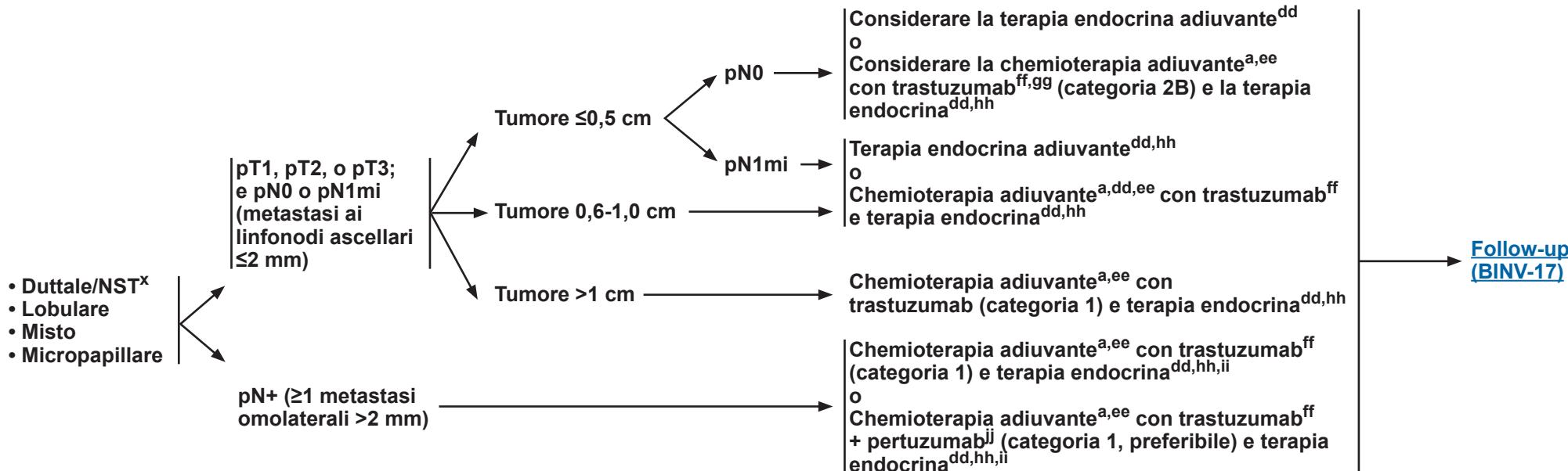
Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

^{aa} La correlazione tra istologia, HR e stato di HER2 dovrebbe sempre essere fatta con la consapevolezza di risultati insoliti/discordanti o borderline. Vedere [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^{bb} Sebbene le pazienti con tumori con colorazione immunoistochimica (IHC) ER IHC pari all'1%-100% siano considerati ER-positive e idonee per le terapie endocrine, i dati per il sottogruppo di tumori con risultati ER-basso-positivo (1%-10%) sono più limitati. Il gruppo ER-basso-positivo è eterogeneo con un comportamento biologico spesso simile ai tumori ER-negativi; la considerazione individuale dei rischi rispetto ai benefici della terapia endocrina e delle terapie adiuvanti aggiuntive deve quindi essere incorporata nel processo decisionale. Vedere [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^{cc} [Definizione di menopausa \(BINV-O\)](#).

TRATTAMENTO SISTEMICO ADIUVANTE: MALATTIA HR-POSITIVA – HER2-POSITIVA^{d,t,bb}



^a Per gli strumenti di ausilio per la valutazione e la gestione ottimale degli adulti anziani affetti da cancro, vedere le [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).

^d [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^t [Considerazioni speciali per il cancro del seno nei maschi \(sesso assegnato alla nascita\) \(BINV-J\)](#).

^x Secondo l'OMS, il carcinoma NST comprende modelli multipli tra cui il modello midolare, tumori con espressione neuroendocrina e altri modelli rari.

^{bb} Anche se i soggetti con tumori con colorazione ER IHC dall'1% al 100% sono considerati ER-positivi e idonei alle terapie endocrine, i dati per il sottogruppo di tumori con risultati ER-basso-positivo (1-10%) sono più limitati. Il gruppo ER-basso-positivo è eterogeneo con un comportamento biologico spesso simile ai tumori ER-negativi; la considerazione individuale dei rischi rispetto ai benefici della terapia endocrina e delle terapie adiuvanti aggiuntive deve quindi essere incorporata nel processo decisionale. Vedere [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^{dd} Vedere [Terapia endocrina adiuvante e principi di terapia endocrina adiuvante \(BINV-K\)](#).

^{ee} [Regimi di terapia pre-operatoria/adiuvante \(BINV-L\)](#).

^{ff} La prognosi delle pazienti con tumori pT1a e pT1b che sono pN0 è incerta anche quando HER2 è amplificato o sovraespresso. Questa è una popolazione di pazienti con cancro del seno che non è stata studiata negli studi randomizzati disponibili. La decisione di utilizzare la terapia con trastuzumab in questa coorte di pazienti deve bilanciare le tossicità note del trastuzumab, come la tossicità cardiaca e i benefici incerti e assoluti che possono esistere con la terapia con trastuzumab.

^{gg} La chemioterapia adiuvante con trastuzumab e paclitaxel settimanale può essere considerata per i tumori pT1,N0,M0, HER2-positivi, in particolare se il tumore primario è HR-negativo. Il beneficio assoluto della chemioterapia sistemica basata su HER2 è probabilmente trascurabile nelle pazienti con tumori HR-positivo e dimensioni del tumore al limite di T1mic (<1 mm), quando il rischio stimato di recidiva è inferiore al 5% e la terapia endocrina rimane un'opzione valida per il trattamento sistematico.

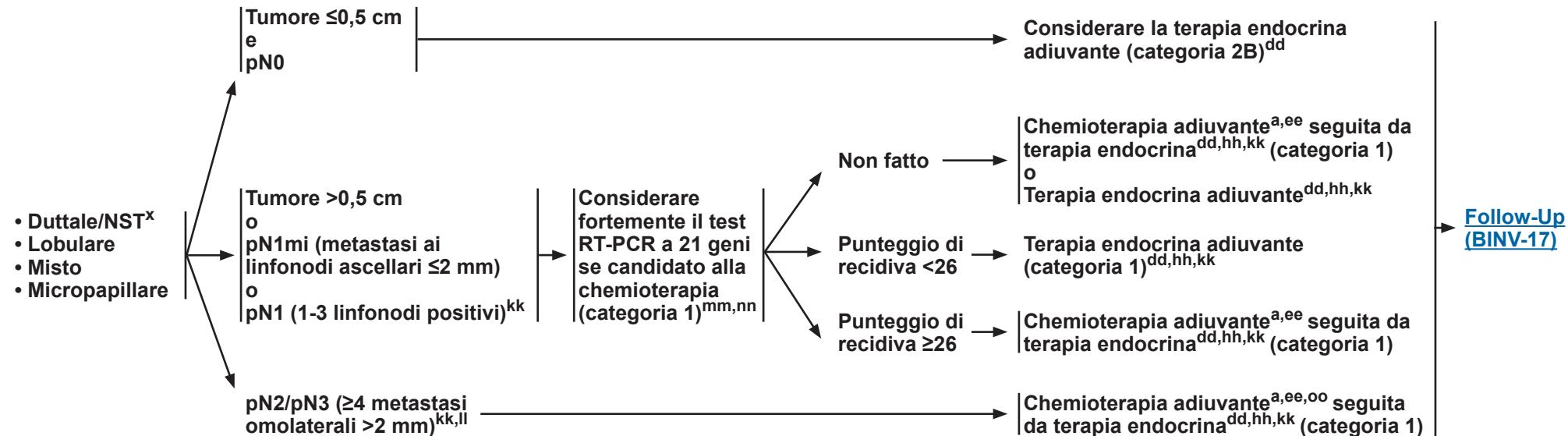
^{hh} Considerare una terapia adiuvante con bifosfonati per la riduzione del rischio di metastasi a distanza per 3-5 anni in pazienti in post-menopausa (naturale o indotta) con tumori ad alto rischio nodale negativo o nodale positivo.

ⁱⁱ Considerare l'estensione di neratinib adiuvante dopo la terapia adiuvante contenente trastuzumab per le pazienti con malattia HR-positiva, HER2-positiva con alto rischio percepito di recidiva. I benefici o le tossicità associate all'estensione di neratinib in pazienti che hanno ricevuto pertuzumab non sono noti.

^{jj} I risultati aggiornati dello studio adiuvante APHINITY nel carcinoma mammario precoce HER2-positivo, con un follow-up mediano di 8,4 anni, hanno confermato il beneficio dell'aggiunta di pertuzumab a trastuzumab più chemioterapia nella prevenzione delle recidive.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

TRATTAMENTO SISTEMICO ADIUVANTE: MALATTIA HR-POSITIVA – HER2-NEGATIVA^{d,t,bb}
PAZIENTI IN POSTMENOPAUSA^{cc} con TUMORI pT1-3 E pN0 o pN+



^a Per gli strumenti di ausilio per la valutazione e la gestione ottimale degli adulti anziani affetti da cancro, vedere le [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).

^d [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^t [Considerazioni speciali per il cancro del seno nei maschi \(sesso assegnato alla nascita\) \(BINV-J\)](#).

^x Secondo l'OMS, il carcinoma NST comprende modelli multipli tra cui il modello midollare, tumori con espressione neuroendocrina e altri modelli rari.

^{bb} Anche se i soggetti con tumori con colorazione ER IHC dall'1% al 100% sono considerati ER-positivi e idonei alle terapie endocrine, i dati per il sottogruppo di tumori con risultati ER-basso-positivo (1-10%) sono più limitati. Il gruppo ER-basso-positivo è eterogeneo con un comportamento biologico spesso simile ai tumori ER-negativi; la considerazione individuale dei rischi rispetto ai benefici della terapia endocrina e delle terapie adiuvanti aggiuntive deve quindi essere incorporata nel processo decisionale. Vedere [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^{cc} [Vedere Definizione di menopausa \(BINV-O\)](#).

^{dd} Vedere [Terapia endocrina adiuvante e principi di terapia endocrina adiuvante \(BINV-K\)](#).

^{ee} [Regimi di terapia pre-operatoria/adiuvante \(BINV-L\)](#).

^{hh} Considerare una terapia adiuvante con bifosfonati per la riduzione del rischio di metastasi a distanza per 3-5 anni in pazienti in post-menopausa (naturale o indotta) con tumori ad alto rischio nodale negativo o nodale positivo.

^{kk} Due anni di abemaciclib adiuvante in combinazione con terapia endocrina possono essere presi in considerazione nelle pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2-negativo ad alto rischio (vedere i criteri di idoneità elencati in [\(BINV-K\)](#)). Nelle pazienti idonee a ricevere sia olaparib che abemaciclib adiuvante, la scelta ottimale della terapia e della sequenza non è nota.

ⁱⁱ I dati sono limitati sul ruolo dei test di espressione genica nelle pazienti con ≥4 linfonodi ascellari omolaterali. Le decisioni di somministrare la chemioterapia adiuvante a questo gruppo dovrebbero basarsi su fattori clinici.

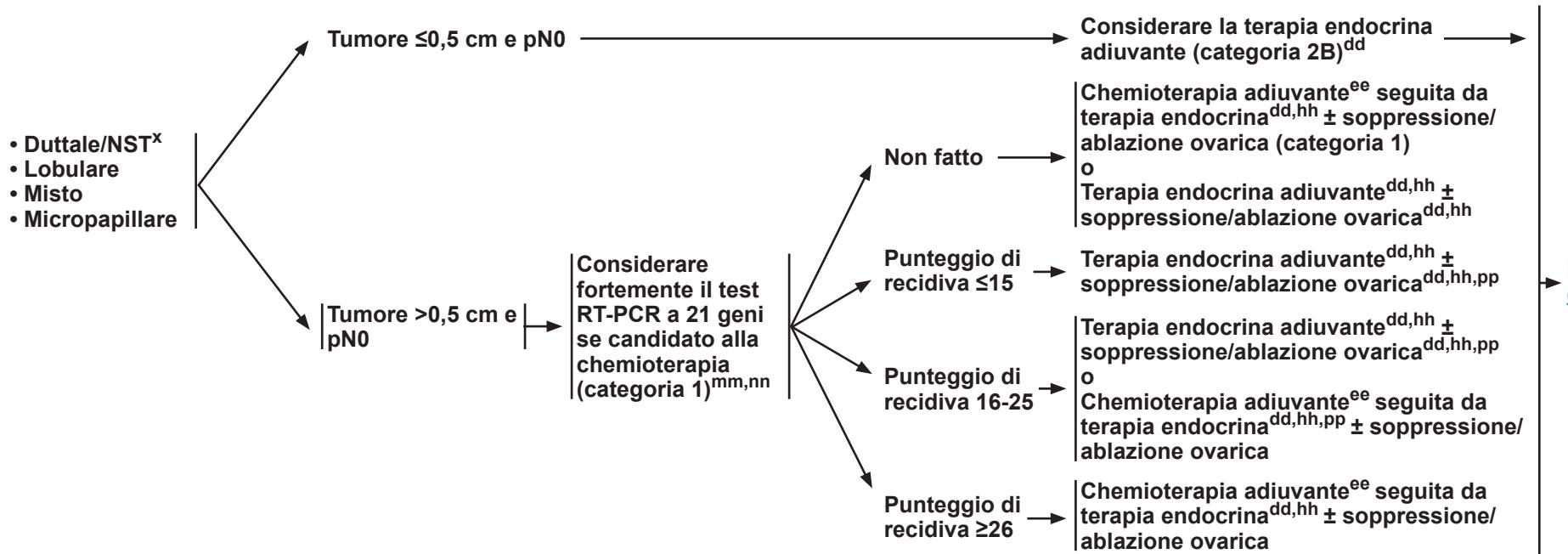
^{mm} Altri test di espressione genica prognostica possono essere considerati per aiutare a valutare il rischio di recidiva, ma non sono stati convalidati per la previsione della risposta alla chemioterapia. Vedere [Test di espressione genica per la valutazione della terapia sistemica adiuvante \(BINV-N\)](#).

ⁿⁿ Le pazienti con tumori T1b con istologia di basso grado e senza LVI dovrebbero essere trattate con la monoterapia endocrina, poiché lo studio TAILORx non includeva pazienti con tali tumori.

^{oo} L'aggiunta di 1 anno di olaparib adiuvante è un'opzione per pazienti selezionate con mutazione BRCA1/2 germinale dopo il completamento della chemioterapia adiuvante. Vedere [BINV-L](#).

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

TRATTAMENTO SISTEMICO ADIUVANTE: MALATTIA HR-POSITIVA- HER2-NEGATIVA^{d,t,bb}
PAZIENTI IN PREMENOPAUSA^{cc} con TUMORI pT1-3 E pN0



^d [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^t [Considerazioni speciali per il cancro del seno nei maschi \(sesso assegnato alla nascita\) \(BINV-J\)](#).

^x Secondo l'OMS, il carcinoma NST comprende modelli multipli tra cui il modello midollare, tumori con espressione neuroendocrina e altri modelli rari.

^{bb} Anche se i soggetti con tumori con colorazione ER IHC dall'1% al 100% sono considerati ER-positivi e idonei alle terapie endocrine, i dati per il sottogruppo di tumori con risultati ER-basso-positivo (1-10%) sono più limitati. Il gruppo ER-basso-positivo è eterogeneo con un comportamento biologico spesso simile ai tumori ER-negativi; la considerazione individuale dei rischi rispetto ai benefici della terapia endocrina e delle terapie adiuvanti aggiuntive deve quindi essere incorporata nel processo decisionale. Vedere [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^{cc} [Definizione di menopausa \(BINV-O\)](#).

^{dd} Vedere [Terapia endocrina adiuvante e principi di terapia endocrina adiuvante \(BINV-K\)](#).

^{ee} [Regimi di terapia pre-operatoria/adiuvante \(BINV-L\)](#).

^{hh} Considerare una terapia adiuvante con bifosfonati per la riduzione del rischio di metastasi a distanza per 3-5 anni in pazienti in post-menopausa (naturale o indotta) con tumori ad alto rischio nodale negativo o nodale positivo.

^{mm} Altri test di espressione genica prognostica possono essere considerati per aiutare a valutare il rischio di recidiva, ma non sono stati convalidati per la previsione della risposta alla chemioterapia. Vedere [Test di espressione genica per la valutazione della terapia sistemica adiuvante \(BINV-N\)](#).

ⁿⁿ Le pazienti con tumori T1b con istologia di basso grado e senza LVI dovrebbero essere trattate con la monoterapia endocrina, poiché lo studio TAILORx non includeva pazienti con tali tumori.

^{pp} Nelle pazienti in pre-menopausa con punteggio di recidiva <26, l'aggiunta della chemioterapia alla terapia endocrina è stata associata a un tasso inferiore di recidiva a distanza rispetto alla monoterapia endocrina, ma non è chiaro se il beneficio sia dovuto agli effetti di soppressione ovarica promossi dalla chemioterapia.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

NCCN Guidelines Versione 4.2024

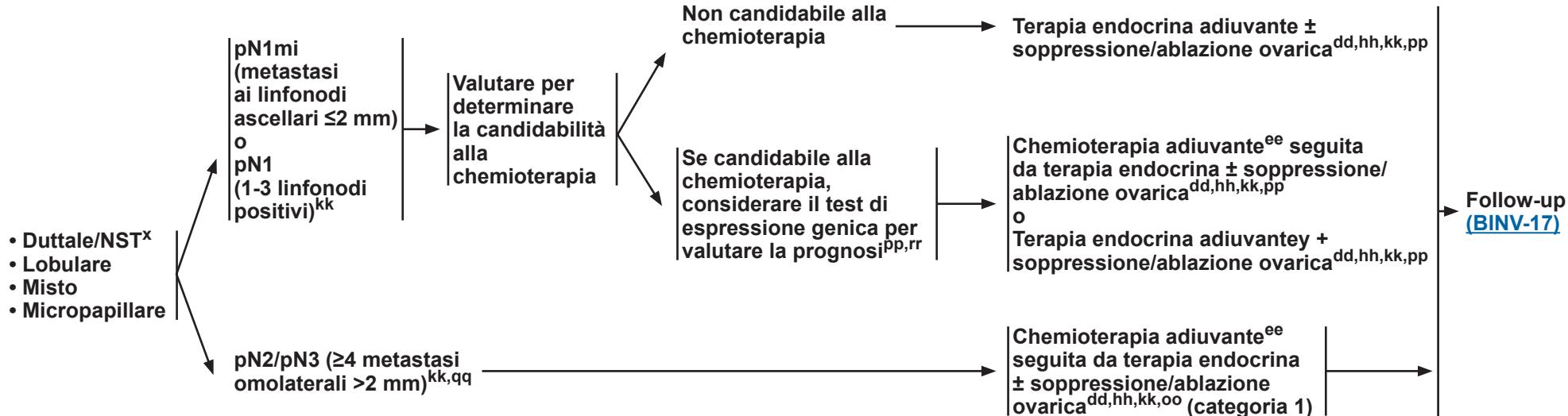
Carcinoma mammario invasivo

[Indice delle NCCN Guidelines](#)

[Indice](#)

[Discussione](#)

TRATTAMENTO SISTEMICO ADIUVANTE: MALATTIA HR-POSITIVA- HER2-NEGATIVA^{d,t,bb}
PAZIENTI IN PREMENOPAUSA^{cc} con TUMORI pT1-3 e pN+



^d [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^t [Considerazioni speciali per il cancro del seno nei maschi \(sesso assegnato alla nascita\) \(BINV-J\)](#).

^x Secondo l'OMS, il carcinoma NST comprende modelli multipli tra cui il modello midollare, tumori con espressione neuroendocrina e altri modelli rari.

^{bb} Anche se i soggetti con tumori con colorazione ER IHC dall'1% al 100% sono considerati ER-positivi e idonei alle terapie endocrine, i dati per il sottogruppo di tumori con risultati ER-basso-positivo (1-10%) sono più limitati. Il gruppo ER-basso-positivo è eterogeneo con un comportamento biologico spesso simile ai tumori ER-negativi; la considerazione individuale dei rischi rispetto ai benefici della terapia endocrina e delle terapie adiuvanti aggiuntive deve quindi essere incorporata nel processo decisionale. Vedere [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^{cc} [Definizione di menopausa \(BINV-O\)](#).

^{dd} Vedere [Terapia endocrina adiuvante e principi di terapia endocrina adiuvante \(BINV-K\)](#).

^{ee} [Regimi di terapia pre-operatoria/adiuvante \(BINV-L\)](#).

^{hh} Considerare una terapia adiuvante con bifosfonati per la riduzione del rischio di metastasi a distanza per 3-5 anni in pazienti in post-menopausa (naturale o indotta) con tumori ad alto rischio nodale negativo o nodale positivo.

^{kk} Due anni di abemaciclib adiuvante in combinazione con terapia endocrina possono essere presi in considerazione nelle pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2-negativo ad alto rischio (vedere i criteri di idoneità elencati in [\(BINV-K\)](#)). Nelle pazienti idonee a ricevere sia olaparib che abemaciclib adiuvante, la scelta ottimale della terapia e della sequenza non è nota.

^{oo} L'aggiunta di 1 anno di olaparib adiuvante è un'opzione per pazienti selezionate con mutazione BRCA1/2 germinale dopo il completamento della chemioterapia adiuvante. Vedere [BINV-L](#).

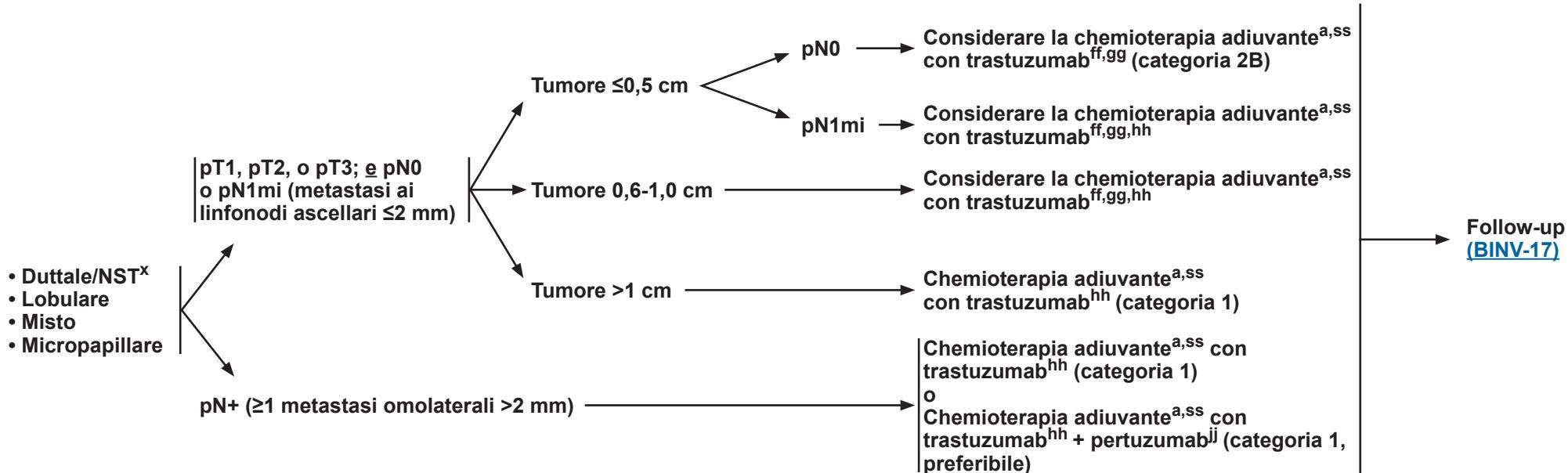
^{pp} Nelle pazienti in pre-menopausa con RS <26, l'aggiunta della chemioterapia alla terapia endocrina è stata associata a un tasso inferiore di recidiva a distanza rispetto alla monoterapia endocrina, ma non è chiaro se il beneficio sia dovuto agli effetti di soppressione ovarica promossi dalla chemioterapia.

^{qq} I dati sono limitati sul ruolo dei test di espressione genica nelle pazienti con ≥4 linfonodi ascellari omolaterali. Le decisioni di somministrare la chemioterapia adiuvante a questo gruppo dovrebbero basarsi su fattori clinici.

^{rr} [Test di espressione genica per la valutazione della terapia sistemica adiuvante \(BINV-N\)](#).

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

TRATTAMENTO SISTEMICO ADIUVANTE: MALATTIA HR-NEGATIVA – HER2-POSITIVA^{d,t}



^a Per gli strumenti di ausilio per la valutazione e la gestione ottimale degli adulti anziani affetti da cancro, vedere le [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).

^d [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^t [Considerazioni speciali per il cancro del seno nei maschi \(sesso assegnato alla nascita\) \(BINV-J\)](#).

^x Secondo l'OMS, il carcinoma NST comprende modelli multipli tra cui il modello midollare, tumori con espressione neuroendocrina e altri modelli rari.

^{ff} La prognosi delle pazienti con tumori T1a e T1b che sono pN0 è incerta anche quando HER2 è amplificato o sovraespresso. Questa è una popolazione di pazienti con cancro del seno che non è stata studiata negli studi randomizzati disponibili. La decisione di utilizzare la terapia con trastuzumab in questa coorte di pazienti deve bilanciare le tossicità note del trastuzumab, come la tossicità cardiaca e i benefici incerti e assoluti che possono esistere con la terapia con trastuzumab.

^{gg} La chemioterapia adiuvante con trastuzumab e paclitaxel settimanale può essere considerata per i tumori pT1,N0,M0, HER2-positivi, in particolare se il tumore primario è HR-negativo. Il beneficio assoluto della chemioterapia sistemica basata su HER2 è probabilmente trascurabile nelle pazienti con tumori HR-positivo e dimensioni del tumore al limite di T1mic (<1 mm), quando il rischio stimato di recidiva è inferiore al 5% e la terapia endocrina rimane un'opzione valida per il trattamento sistematico.

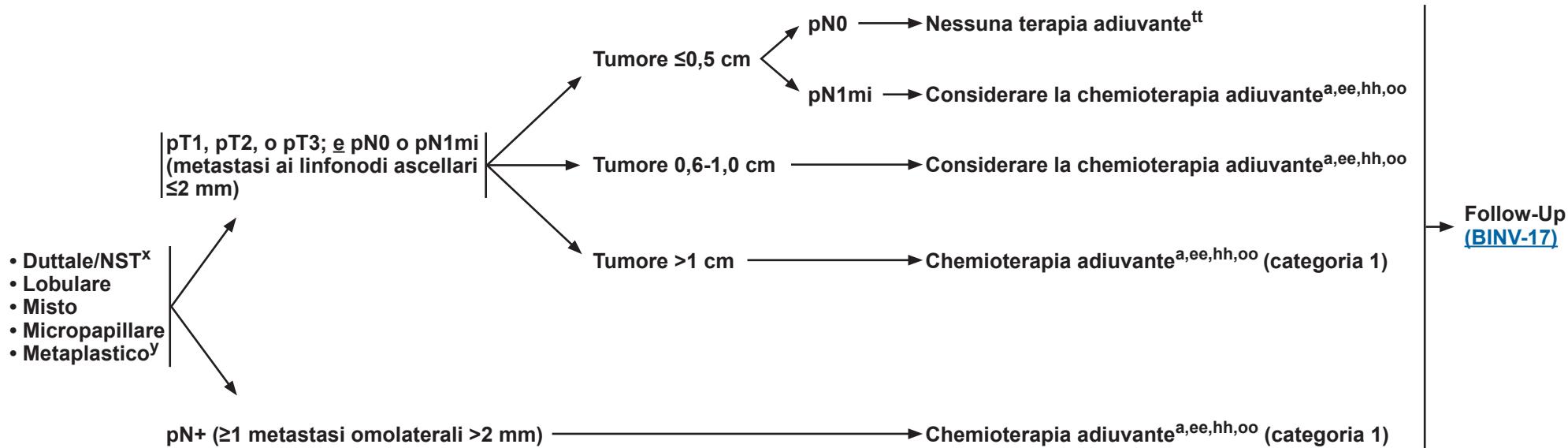
^{hh} Considerare una terapia adiuvante con bifosfonati per la riduzione del rischio di metastasi a distanza per 3-5 anni in pazienti in post-menopausa (naturale o indotta) con tumori ad alto rischio nodale negativo o nodale positivo.

^{jj} I risultati aggiornati dello studio adiuvante APHINITY nel carcinoma mammario precoce HER2-positivo, con un follow-up mediano di 8,4 anni, hanno confermato il beneficio dell'aggiunta di pertuzumab a trastuzumab più chemioterapia nella prevenzione delle recidine.

^{ss} [Regimi di terapia pre-operatoria/adiuvante \(BINV-L\)](#).

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

TRATTAMENTO SISTEMICO ADIUVANTE: MALATTIA HR-NEGATIVA – HER2-NEGATIVA^{d,t}



^a Per gli strumenti di ausilio per la valutazione e la gestione ottimale degli adulti anziani affetti da cancro, vedere le [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).

^d [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^t [Considerazioni speciali per il cancro del seno nei maschi \(sesso assegnato alla nascita\) \(BINV-J\)](#).

^x Secondo l'OMS, il carcinoma NST comprende modelli multipli tra cui il modello midollare, tumori con espressione neuroendocrina e altri modelli rari.

^y Esistono rari sottotipi di carcinoma metaplastico (per esempio, carcinoma adenosquamoso di basso grado e carcinoma simil-fibromatoso di basso grado) che hanno una prognosi favorevole anche senza la somministrazione di terapie sistemiche adiuvanti.

^{ee} [Regimi di terapia pre-operatoria/adiuvante \(BINV-L\)](#).

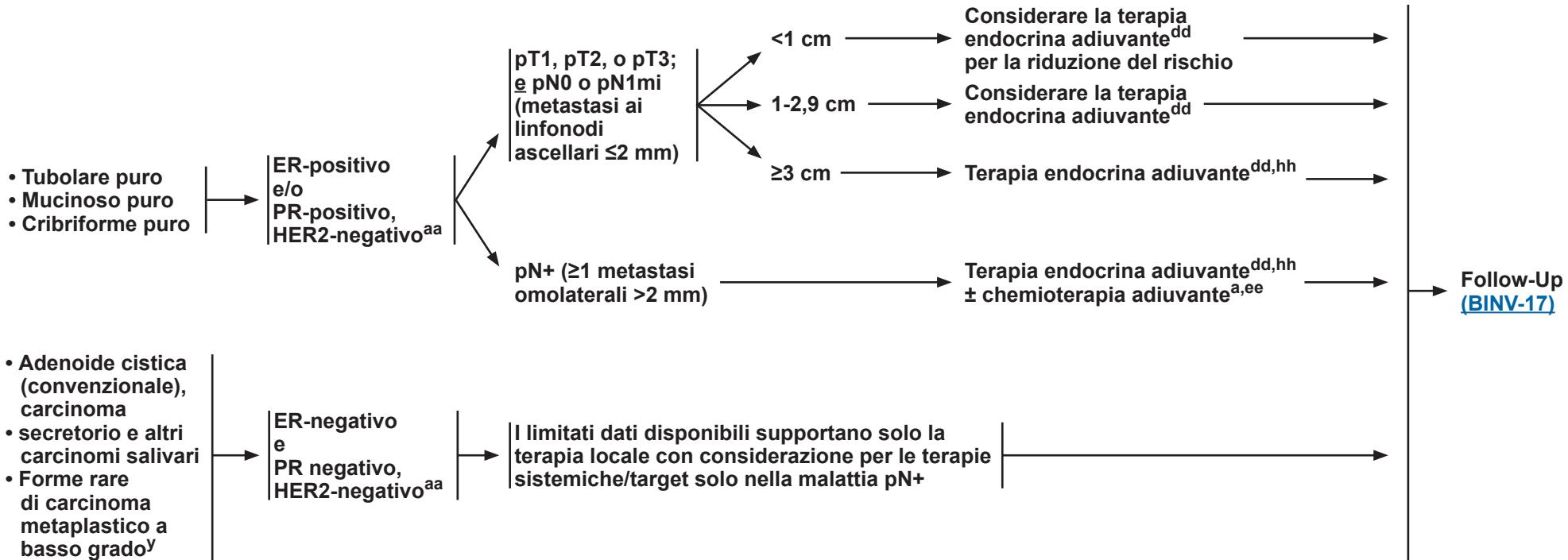
^{hh} Considerare una terapia adiuvante con bifosfonati per la riduzione del rischio di metastasi a distanza per 3-5 anni in pazienti in post-menopausa (naturale o indotta) con tumori ad alto rischio nodale negativo o nodale positivo.

^{oo} L'aggiunta di 1 anno di olaparib adiuvante è un'opzione per pazienti selezionate con mutazione BRCA1/2 germinale dopo il completamento della chemioterapia adiuvante. [Vedere BINV-L](#).

^{tt} Nelle pazienti selezionate con caratteristiche ad alto rischio (per esempio, pazienti giovani con istologia di alto grado), la chemioterapia adiuvante può essere considerata (categoria 2B). [Vedere BINV-L](#).

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

TRATTAMENTO SISTEMICO ADIUVANTE: ISTOLOGIE FAVOREVOLI^{t,z}



^a Per gli strumenti di ausilio per la valutazione e la gestione ottimale degli adulti anziani affetti da cancro, vedere le [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).

^t [Considerazioni speciali per il cancro del seno nei maschi \(sesso assegnato alla nascita\) \(BINV-J\)](#).

^y Esistono rari sottotipi di carcinoma metaplastico (per esempio, carcinoma adenosquamoso di basso grado e carcinoma simil-fibromatoso di basso grado) che hanno una prognosi favorevole anche senza la somministrazione di terapie sistemiche adiuvanti.

^z Per essere associato a una prognosi favorevole, il tipo istologico favorevole non deve essere di alto grado, deve essere puro (>90% come classificato sull'escissione chirurgica, non sulla sola agobiopsia) e deve essere HER2 negativo. Se sono presenti caratteristiche patologiche o cliniche atipiche, considerare il trattamento come duttale/NST.

^{aa} La correlazione tra istologia, HR e stato di HER2 dovrebbe sempre essere fatta con la consapevolezza di risultati insoliti/discordanti o borderline. Vedere [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^{dd} [Terapia endocrina adiuvante e principi di terapia endocrina adiuvante \(BINV-K\)](#).

^{ee} [Regimi di terapia pre-operatoria/adiuvante \(BINV-L\)](#).

^{hh} Considerare una terapia adiuvante con bifosfonati per la riduzione del rischio di metastasi a distanza per 3-5 anni in pazienti in post-menopausa (naturale o indotta) con tumori ad alto rischio nodale negativo o nodale positivo.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

CONTROLLO PRIMA DELLA TERAPIA SISTEMICA PRE-OPERATORIA

STADIO CLINICO

c \geq T2^{vv} o cN+ e M0
o
cT1c, cN0 HER2-positivo
o
cT1c, cN0 TNBC
(per i criteri di terapia
sistemica pre-operatoria,
vedere [BINV-M 1](#))

ULTERIORE CONTROLLO^a

- Valutazione ascellare con esame
 - Considerare ecografia
 - Biopsia percutanea dei linfonodi sospetti^{uu}
- CBC
- Pannello metabolico completo, compresi i test di funzionalità epatica e la fosfatasi alcalina
- Esami supplementari da considerare se clinicamente indicati
 - TC diagnostica torace ± contrasto
 - TC diagnostica addome ± pelvi con contrasto o RM con contrasto
 - Scintigrafia ossea o PET/TC con sodio fluoruro (categoria 2B)
 - PET/TC con FDG^{ww}
 - RM mammaria^b (facoltativa), con particolare considerazione per i tumori che risultano occulti alla mammografia, se non è stata fatta in precedenza

Per i tumori al seno operabili:
vedere [Valutazione di seno
e linfonodi ascellari prima
della terapia sistemica
pre-operatoria \(BINV-13\)](#)

Per i tumori al seno
inoperabili: vedere Terapia
sistemica pre-operatoria
([BINV-15](#))

^a Per gli strumenti di ausilio per la valutazione e la gestione ottimale degli adulti anziani affetti da cancro, vedere le [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).

^b La risonanza magnetica del seno può essere utile per caratterizzare la malattia linfonodale ascellare e/o mammaria interna. Vedere [Principi dell'esame RM dedicato al seno \(BINV-B\)](#).

^{uu} Al momento della biopsia del o dei linfonodi ascellari più sospetti, un marker deve essere posizionato per consentire l'identificazione e la rimozione al momento dell'intervento chirurgico definitivo.

^{vv} Se si considera la terapia pre-operatoria, considerare l'uso di un test di espressione genica durante il controllo per le pazienti in post-menopausa con malattia cN0, operabile ER-positiva, HER2-negativa (Iwata H, et al. Breast Cancer Res Treat 2019;173:123-133; Pease AM, et al. Ann Surg Oncol 2019;26:366-371).

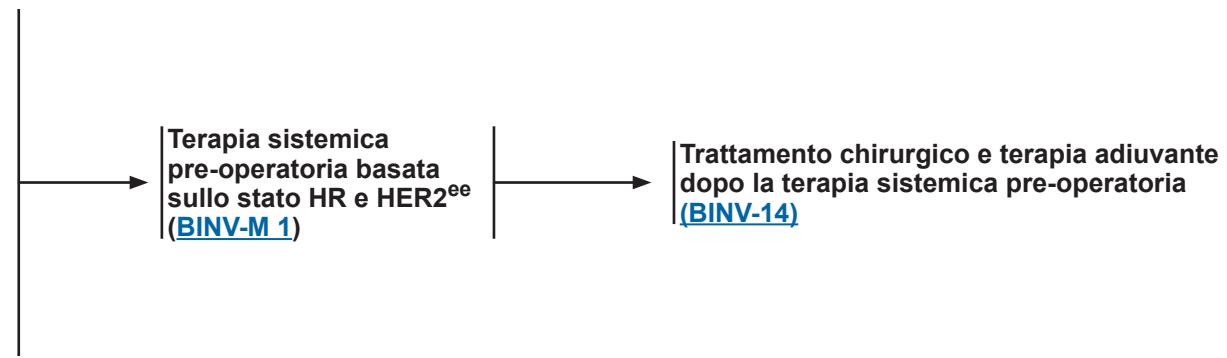
^{ww} La PET/TC con FDG è più vantaggiosa e accurata per la malattia avanzata (stadio III) e per l'istologia duttale invasiva (rispetto a quella lobulare), ma può essere utile in circostanze selezionate di malattia in stadio precoce (malattia in stadio IIA: T1N1, T2N0) come ad esempio: risultati equivoci della TC + scintigrafia ossea; sospetto di malattia linfonodale e/o a distanza non rilevata; valutazione della risposta al trattamento. La PET/TC con FDG può essere utilizzata come complemento o in sostituzione della stadiazione standard iniziale e può essere eseguita contemporaneamente alla TC diagnostica. All'opposto, una scintigrafia ossea o una PET/TC con sodio fluoruro possono non essere necessarie se una PET/TC con FDG iniziale indica chiaramente risultati coerenti su entrambe le componenti PET e TC.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

MALATTIA OPERABILE: VALUTAZIONE DI SENO E LINFONODI ASCELLARI PRIMA DELLA TERAPIA SISTEMICA PRE-OPERATORIA

Prima della terapia sistemica pre-operatoria, eseguire:

- La biopsia della mammella con il posizionamento di clip o marker rilevabili dall'immagine, se non eseguita in precedenza, dovrebbe essere eseguita prima della terapia pre-operatoria per delimitare il letto tumorale
- Diagnostica per immagini dell'ascella con ecografia o RM (se non fatto in precedenza) e
- Si raccomanda biopsia + posizionamento di un marker per il linfonodo ascellare più sospetto e/o clinicamente positivo, se non fatto in precedenza; solo il linfonodo più sospetto deve essere marcato e recuperato insieme agli SLN

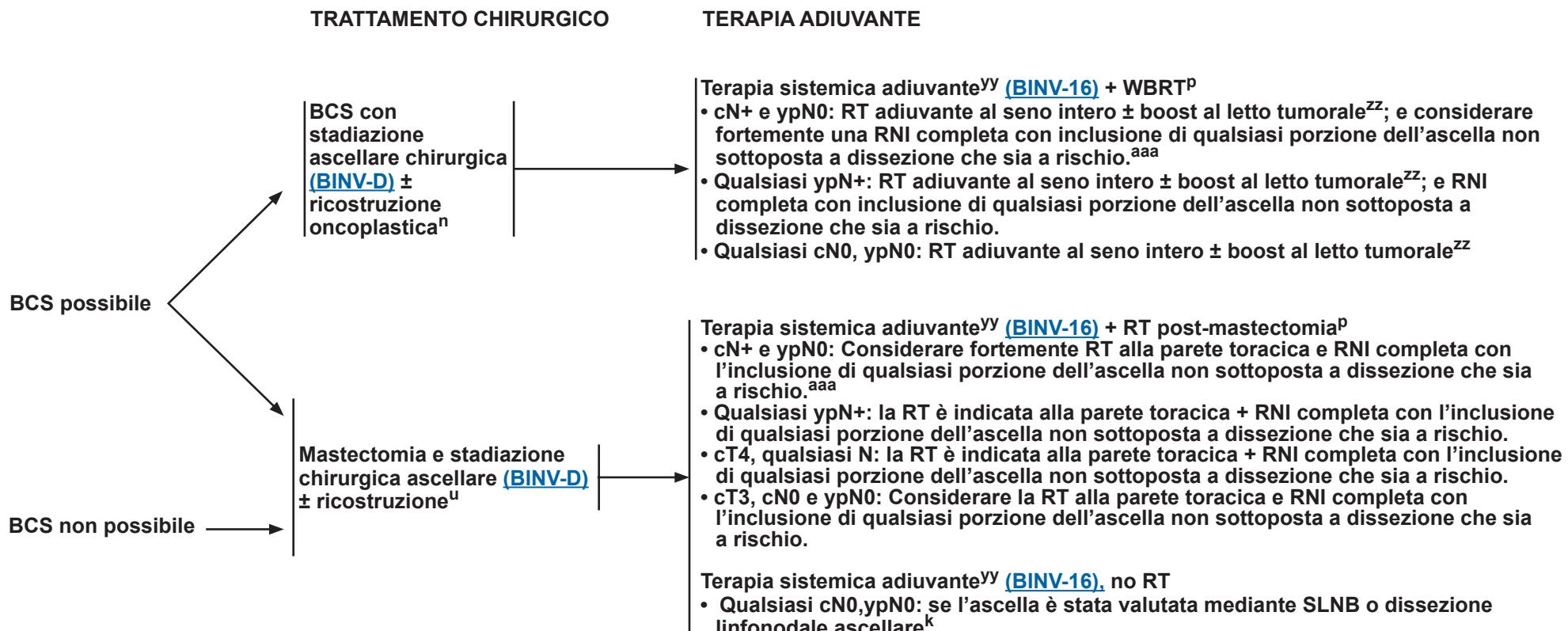


^{ee} [Regimi di terapia pre-operatoria/adiuvante \(BINV-L\)](#).

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

MALATTIA OPERABILE:

TRATTAMENTO CHIRURGICO E TERAPIA ADIUVANTE DOPO IL TRATTAMENTO SISTEMICO PRE-OPERATORIO ^{xx}



ⁿ Include tecniche come riassetto locale dei tessuti, lembi locali, lembi regionali, riduzione del seno e mastopessi per consentire volumi di resezione maggiori ottimizzando i risultati estetici nelle pazienti sottoposte a BCS.

^p [Principi di radioterapia \(BINV-I\)](#).

^u [Principi di ricostruzione del seno dopo la chirurgia \(BINV-H\)](#).

^{xx} La valutazione accurata della risposta del tumore mammario o dei linfonodi regionali alla terapia sistemica pre-operatoria è difficile e dovrebbe includere esame obiettivo e la ripetizione degli studi di diagnostica per immagini (mammografia e/o ecografia al seno e/o RM al seno) che al momento della stadiazione iniziale del tumore risultavano anomali. La scelta dei metodi di diagnostica per immagini da utilizzare prima della chirurgia dovrebbe essere determinata dal team multidisciplinare. La RM è più accurata della mammografia per la valutare la risposta del tumore alla terapia neoadiuvante.

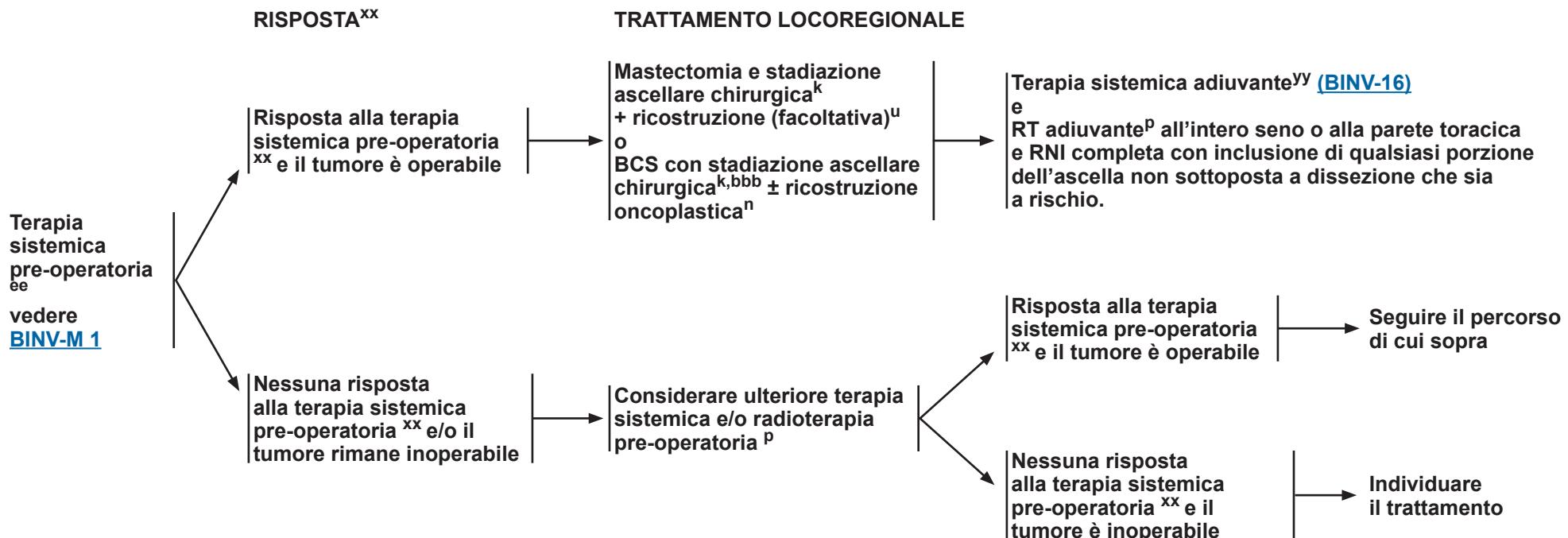
^{yy} Completare il ciclo di terapia sistemica se non completato prima dell'intervento.

^{zz} Considerare fortemente il boost della RT per caratteristiche ad alto rischio (es.: malattia di alto grado, età <50 anni).

^{aaa} Sulla base dei dati emergenti, è possibile che esistano sottoinsiemi di pazienti che raggiungono la pCR nei linfonodi che potrebbero non trarre vantaggio dalla RNI (in un setting di BCS) o dalla PMRT + RNI (in un setting di mastectomia). (Mamounas E, Bandos H, White J, et al. Loco-regional irradiation in patients with biopsy-proven axillary node Involvement at presentation who become pathologically node-negative after neoadjuvant chemotherapy: Primary outcomes of NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304; Abstract GS02-07; SABCS 2023.)

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

MALATTIA INOPERABILE O LOCALMENTE AVANZATA (NON INFAMMATORIA):
TERAPIA SISTEMICA PRE-OPERATORIA E TRATTAMENTO SUCCESSIVO



^k [Considerazioni sulla stadiazione ascellare chirurgica \(BINV-D\)](#).

ⁿ Include tecniche come riassetto locale dei tessuti, lembi locali, lembi regionali, riduzione del seno e mastopessi per consentire volumi di resezione maggiori ottimizzando i risultati estetici nelle pazienti sottoposte a BCS.

^p [Principi di radioterapia \(BINV-I\)](#).

^u [Principi di ricostruzione del seno dopo la chirurgia \(BINV-H\)](#).

^{ee} [Regimi di terapia pre-operatoria/adiuvante \(BINV-L\)](#).

^{xx} La valutazione accurata della risposta del tumore mammario o dei linfonodi regionali alla terapia sistemica pre-operatoria è difficile e dovrebbe includere esame obiettivo e la ripetizione degli studi di diagnostica per immagini (mammografia e/o ecografia al seno e/o RM al seno) che al momento della stadiazione iniziale del tumore risultavano anomali. La scelta dei metodi di diagnostica per immagini da utilizzare prima della chirurgia dovrebbe essere determinata dal team multidisciplinare. La RM è più accurata della mammografia per la valutare la risposta del tumore alla terapia pre-operatoria.

^{yy} Completare il ciclo di chemioterapia pianificato, se non completato prima dell'intervento.

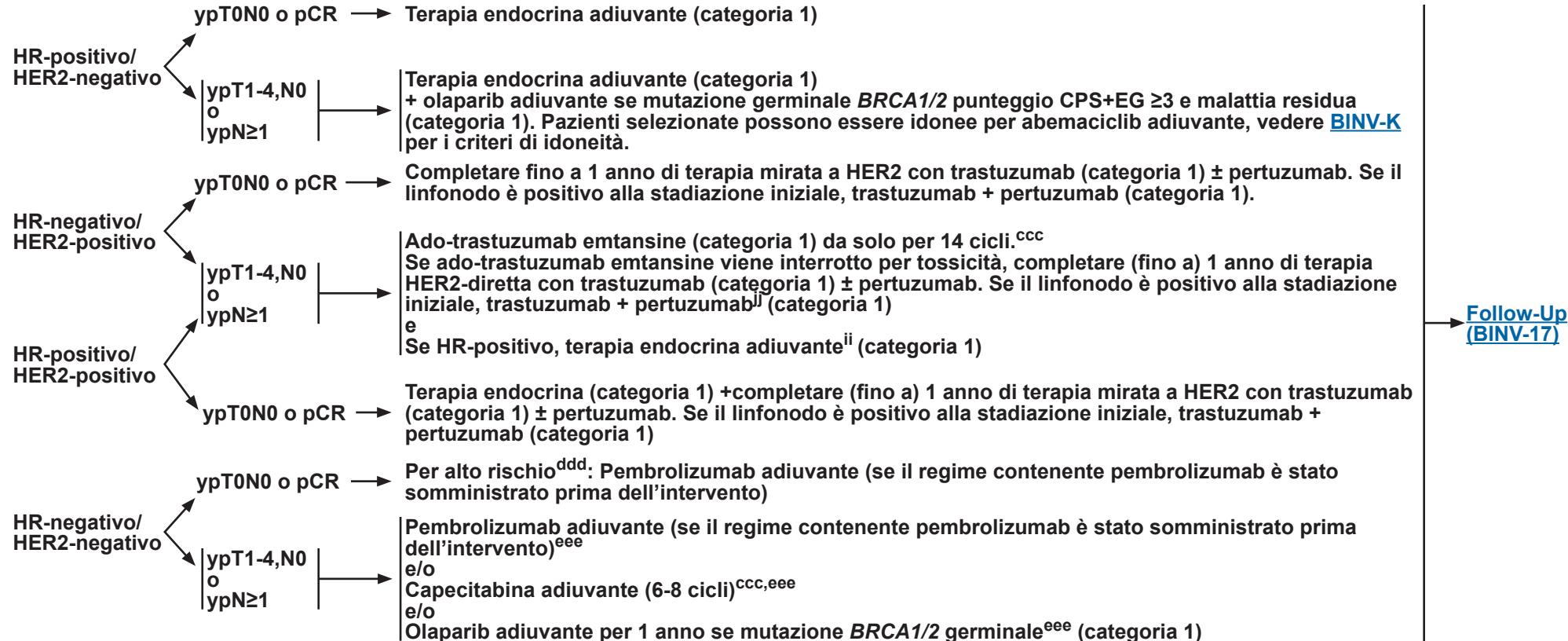
^{bbb} Per le pazienti con coinvolgimento della pelle e/o della parete toracica (T4 non infiammatoria) prima della terapia sistemica pre-operatoria, la conservazione del seno può essere eseguita in pazienti attentamente selezionate sulla base di una valutazione multidisciplinare del rischio di recidiva locale. Oltre alle controindicazioni standard alla conservazione del seno ([BINV-G](#)), i criteri di esclusione per la conservazione del seno includono: malattia infiammatoria (T4d) prima della terapia sistemica pre-operatoria e risoluzione incompleta del coinvolgimento cutaneo dopo la terapia sistemica pre-operatoria.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

TERAPIA SISTEMICA ADUVANTE DOPO LA TERAPIA SISTEMICA PRE-OPERATORIA^{hh}

RISPOSTA/STADIO PATOLOGICO
DOPO LA TERAPIA PRE-OPERATORIA

TERAPIA SISTEMICA ADUVANTE^{dd,ee,hh,ii}



^{dd} [Principi di terapia endocrina adiuvante \(BINV-K\)](#).

^{ee} [Regimi di terapia pre-operatoria/adiuvante \(BINV-L\)](#).

^{hh} Considerare una terapia adiuvante con bifosfonati per la riduzione del rischio di metastasi a distanza per 3-5 anni in pazienti in post-menopausa (naturale o indotta) con tumori ad alto rischio nodale negativo o nodale positivo.

ⁱⁱ Considerare l'estensione di neratinib adiuvante dopo la terapia adiuvante contenente trastuzumab per le pazienti con malattia HR-positiva, HER2-positiva con alto rischio percepito di recidiva. I benefici o le tossicità associate all'estensione di neratinib in pazienti che hanno ricevuto pertuzumab o ado-trastuzumab emtansine non sono noti.

^{jj} I risultati aggiornati dello studio adiuvante APHINITY nel carcinoma mammario precoce HER2-positivo, con un follow-up mediano di 8,4 anni, hanno confermato il beneficio dell'aggiunta di pertuzumab a trastuzumab più chemioterapia nella prevenzione delle recidive.

^{ccc} Le raccomandazioni non si applicano al DCIS residuo (ypTis).

^{ddd} I criteri ad alto rischio includono il TNBC in stadio II-III. L'uso di pembrolizumab adiuvante (categoria 2A) può essere individualizzato.

^{eee} Non ci sono dati sul sequenziamento o sulla combinazione di pembrolizumab adiuvante con capecitabina o olaparib in pazienti che soddisfano i criteri per il trattamento con uno o più di questi agenti. Tuttavia, il loro uso sequenziale/combinato può essere preso in considerazione dato l'alto rischio di recidiva nelle pazienti con malattia residua.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Carcinoma mammario invasivo

[Indice delle NCCN Guidelines](#)

[Indice](#)

[Discussione](#)

MONITORAGGIO/FOLLOW-UP

Esame:

- Anamnesi ed esame obiettivo 1-4 volte all'anno come clinicamente appropriato per 5 anni, poi annualmente

Screening genetico:

- Screening periodico per cambiamenti dall'anamnesi familiare e indicazioni di test genetici e rinvio alla consulenza genetica come indicato, vedere le [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#)

Gestione post chirurgica:

- Educare, monitorare e indirizzare alla gestione del linfedema, vedere le [NCCN Guidelines for Survivorship: Lymphedema](#)

Diagnostica per immagini del seno:

- Mammografia ogni 12 mesi, a partire da 6 mesi o più dopo il completamento della BCT^{fff}
- La diagnostica per immagini di routine del seno ricostruito non è indicata
- Per i pazienti con mutazioni germinali o anamnesi familiare di cancro del seno, fare riferimento alle [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#)

Screening delle metastasi:

- In assenza di segni e sintomi clinici che suggeriscono la presenza di malattia ricorrente, non vi è alcuna indicazione per studi di laboratorio o di diagnostica per immagini per lo screening delle metastasi.

Monitoraggio post-trattamento:

- Monitoraggio della cardiotossicità per i pazienti che hanno ricevuto radioterapia del lato sinistro, antracicline o terapia mirata a HER2. Per la tossicità indotta da antracicline, vedere le [NCCN Guidelines for Survivorship](#)
- Fornire indicazioni sul rischio di comorbidità

Terapia endocrina:

- Per i problemi di fertilità, vedere [BINV-C](#).
- Valutare e incoraggiare l'aderenza alla terapia endocrina adiuvante
- Pazienti sotto tamoxifene:
 - Screening ginecologico adeguato all'età
 - L'ecografia pelvica annuale di routine non è raccomandata
- Le pazienti che assumono un inibitore dell'aromatasi o che presentano un'insufficienza ovarica secondaria al trattamento dovrebbero sottoporsi a monitoraggio della salute delle ossa con determinazione della densità minerale ossea al basale e periodicamente in seguito^{ggg}

Stile di vita:

- L'evidenza suggerisce che uno stile di vita attivo, una dieta sana, l'assunzione limitata di alcol e il raggiungimento e il mantenimento di un peso corporeo ideale (20-25 BMI) possono favorire risultati ottimali per il cancro del seno

Comunicazione:

- Si incoraggia il coordinamento delle cure tra il fornitore di cure primarie e gli specialisti. Si raccomanda inoltre un piano di trattamento di sopravvivenza personalizzato comprensivo di un riepilogo del trattamento personalizzato della possibile tossicità a lungo termine e chiare raccomandazioni di follow-up. Vedere le [NCCN Guidelines for Survivorship](#)

Impegno:

- Le pazienti richiedono spesso un incoraggiamento di follow-up al fine di migliorare l'aderenza all'assunzione dei farmaci e allo screening in corso

[Malattia
ricorrente
\(BINV-18\)](#)

^{fff} Gli studi indicano che le mammografie annuali sono la frequenza appropriata per il monitoraggio delle pazienti con cancro del seno sottoposte a BCS e RT senza alcun chiaro vantaggio con la diagnostica per immagini a intervalli più brevi. Le pazienti dovrebbero attendere da 6 a 12 mesi dopo il completamento della RT prima di iniziare il monitoraggio mammografico annuale. Reperti sospetti all'esame fisico o alla diagnostica per immagini di monitoraggio potrebbero giustificare un intervallo più breve tra le mammografie.

^{ggg} L'uso di estrogeni, progesterone o modulatori selettivi del recettore degli estrogeni per il trattamento di osteoporosi o osteopenia nelle pazienti con cancro del seno è scoraggiato. L'uso di un bifosfonato (orale/IV) o denosumab è accettabile per mantenere o migliorare la densità minerale ossea e ridurre il rischio di fratture nelle pazienti in post-menopausa (naturale o indotta) che ricevono una terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi. La durata ottimale di entrambe le terapie non è stata stabilita. I benefici di una durata superiore ai 3 anni o di una durata ottimale oltre i 3 anni non sono noti. I fattori da considerare per la durata della terapia anti-osteoporosi includono la densità minerale ossea, la risposta alla terapia e i fattori di rischio per frattura e perdita ossea continua. Ci sono rapporti di casi di fratture spontanee dopo la sospensione del denosumab. Le pazienti trattate con un bifosfonato o denosumab devono sottoporsi a esame dentale di odontoiatria preventiva prima di iniziare la terapia e devono assumere integratori di calcio e vitamina D. I biosimilari approvati dalla FDA sono sostituti adeguati per denosumab.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

MALATTIA RICORRENTE/STADIO IV (M1)

**STADIO
CLINICO**

CONTROLLO^a

**Stadio IV (M1)
o
Ricorrente**

- Anamnesi ed esame obiettivo
- Discutere gli obiettivi della terapia, adottare un processo decisionale condiviso e documentare il corso della cura
- CBC
- Pannello metabolico completo, compresi i test di funzionalità epatica e la fosfatasi alcalina
- Imaging per la stadiazione sistemica:
 - ▶ TC diagnostica torace ± contrasto
 - ▶ TC diagnostica addome ± pelvi con contrasto o RM con contrasto
 - ▶ RM all'encefalo con contrasto in caso di sintomi sospetti del SNC^{hhh}
 - ▶ RM della colonna vertebrale con contrasto in caso di mal di schiena o sintomi di compressione del midollo
 - ▶ Scintigrafia ossea o PET/TC con sodio fluoruro (categoria 2B)
 - ▶ Utile in determinate circostanze:
 - ◊ PET/TC con FDG (valutare FES-PET/TC per malattia ER-positiva)
 - ▶ Radiografie delle ossa sintomatiche e delle ossa lunghe e portanti anomalie sulla scintigrafia ossea
- Test dei biomarcatori:
 - ▶ Biopsia di almeno la prima recidiva della malattia (considerare la rebiopsia in caso di progressione)
 - ▶ Valutazione dello stato ER/PR e HER2^{d,iii,jjj}
 - ▶ Profilo completo della linea germinale e somatica per identificare candidate per ulteriori terapie mirate, ^{kkk} [vedere BINV-Q 6](#)
- Consulenza genetica se la paziente è a rischio^e di cancro del seno ereditario
- Valutazione del distress^g

[Trattamento
delle recidive locali
e regionali \(BINV-19\)](#)
e
Cure di supporto^{lll}

[Trattamento sistemico
di recidiva non resecabile
\(locale o regionale\) o
stadio IV \(M1\) \(BINV-21\)](#)
e
Cure di supporto^{lll}

^a Per gli strumenti di ausilio per la valutazione e la gestione ottimale degli adulti anziani affetti da cancro, vedere le [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).

^d [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^e Per i criteri di rischio, vedere le [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#).

^g [Vedere le NCCN Guidelines for Distress Management](#).

^{hhh} Per il trattamento delle metastasi cerebrali, vedere le [NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers](#).

ⁱⁱⁱ Si verificano false determinazioni ER e/o PR negative e può esserci discordanza tra la determinazione ER e/o PR tra il tumore primario e quello metastatico. Pertanto, la terapia endocrina con la sua bassa tossicità può essere considerata per le pazienti con tumori non viscerali o viscerali asintomatici, specialmente nelle pazienti con caratteristiche cliniche che predicono un tumore HR-positivo (esempio: lungo intervallo libero da malattia, siti limitati di recidiva, malattia indolente, età avanzata).

^{jjj} Nelle situazioni cliniche in cui non è possibile ottenere una biopsia in modo sicuro ma nelle quali l'evidenza clinica supporta fortemente una recidiva, il trattamento può iniziare in base allo stato ER/PR/HER2 del tumore primario. Poiché lo stato ER/PR e HER2 può cambiare con il trattamento e la progressione metastatica, essere opportuno considerare la ripetizione del test su nuovi campioni in questi scenari se la gestione cambia.

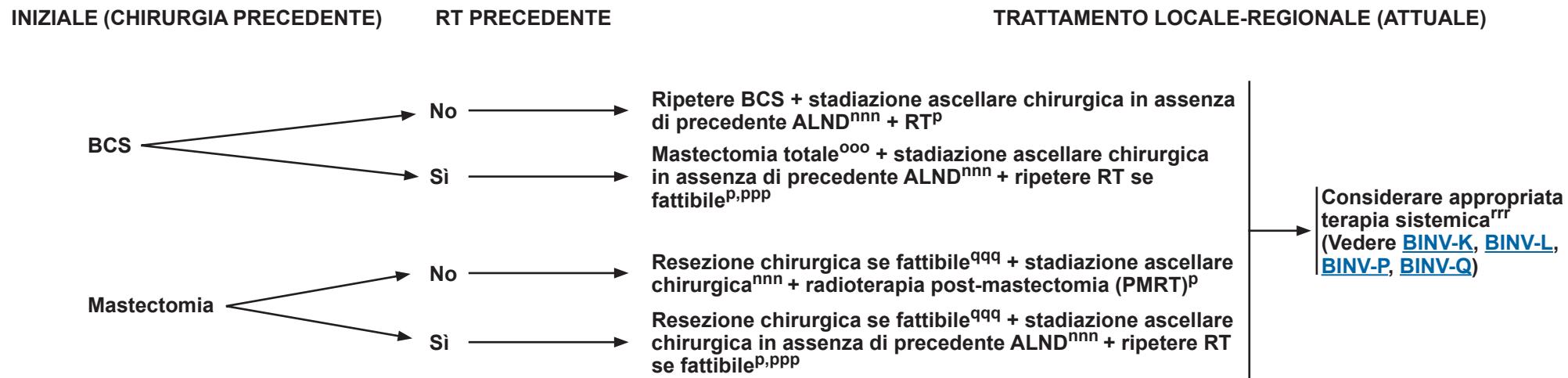
^{kkk} Possono essere utilizzati test sul tessuto tumorale o sul DNA tumorale circolante (ctDNA) basati sul plasma, ognuno dei quali presenta vantaggi e limiti per la diagnosi e la progressione della malattia. I test basati sui tessuti hanno una maggiore sensibilità, ma il ctDNA può riflettere l'eterogeneità del tumore in modo più accurato. Se un campione risulta negativo ai biomarcatori utilizzabili, si può prendere in considerazione l'esecuzione del test sul campione alternativo.

^{lll} [Vedere le NCCN Guidelines for Palliative Care](#) e le [NCCN Guidelines for Supportive Care](#).

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

TRATTAMENTO DELLA RECIDIVA LOCALE: Recidiva nel seno o nella parete toracica^{mmm} (senza recidiva ascellare clinicamente evidente)

(Per RECIDIVA REGIONALE ± LOCALE vedere [BINV-20](#))



^p [Principi di radioterapia \(BINV-I\)](#).

^{mmm} L'approccio multidisciplinare è particolarmente importante nella gestione della recidiva del cancro del seno nel considerare tutte le potenziali opzioni di trattamento per ottenere risultati ottimali.

ⁿⁿⁿ Nelle pazienti con una recidiva mammaria locale dopo la BCS che hanno avuto una precedente SLNB, la ripetizione della SLNB può essere considerata anche se l'accuratezza della SLNB ripetuta non è dimostrata. Dopo la mastectomia, la ripetizione della SLNB può essere presa in considerazione sebbene i dati disponibili siano in questo setting limitati.

^{ooo} In pazienti selezionate che rifiutano la mastectomia e che soddisfano comunque i criteri di consenso per l'omissione di radioterapia o APBI/PBI, può essere presa in considerazione la ripetizione di BCS +/- APBI/PBI adiuvante. Ci sono dati limitati per una BCS ripetuta in questo setting.

^{ppp} La decisione di ricorrere alla RT per trattare la recidiva locoregionale deve tenere conto degli eventuali precedenti irradimenti nell'area e del rischio di tossicità tardiva dei tessuti normali derivante dalla somma dei cicli di radioterapia precedenti e di quelli previsti.

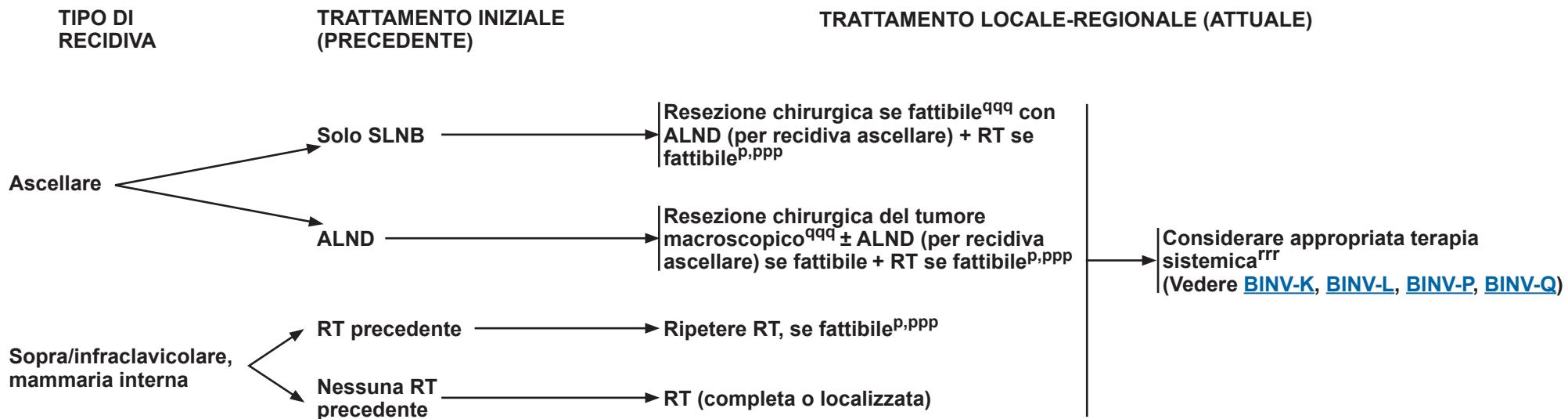
^{qqq} Considerare la terapia sistemica per ottenere la migliore risposta, poi resecare se possibile.

^{rrr} Vedere la [Discussione](#) per ulteriori informazioni.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

TRATTAMENTO DI RECIDIVA LOCALE ± REGIONALE^{mmm}

(Per la SOLA RECIDIVA LOCALE vedere [BINV-19](#))



^p Vedere [Principi di radioterapia \(BINV-I\)](#).

^{mmm} L'approccio multidisciplinare è particolarmente importante nella gestione della recidiva del cancro del seno nel considerare tutte le potenziali opzioni di trattamento per ottenere risultati ottimali.

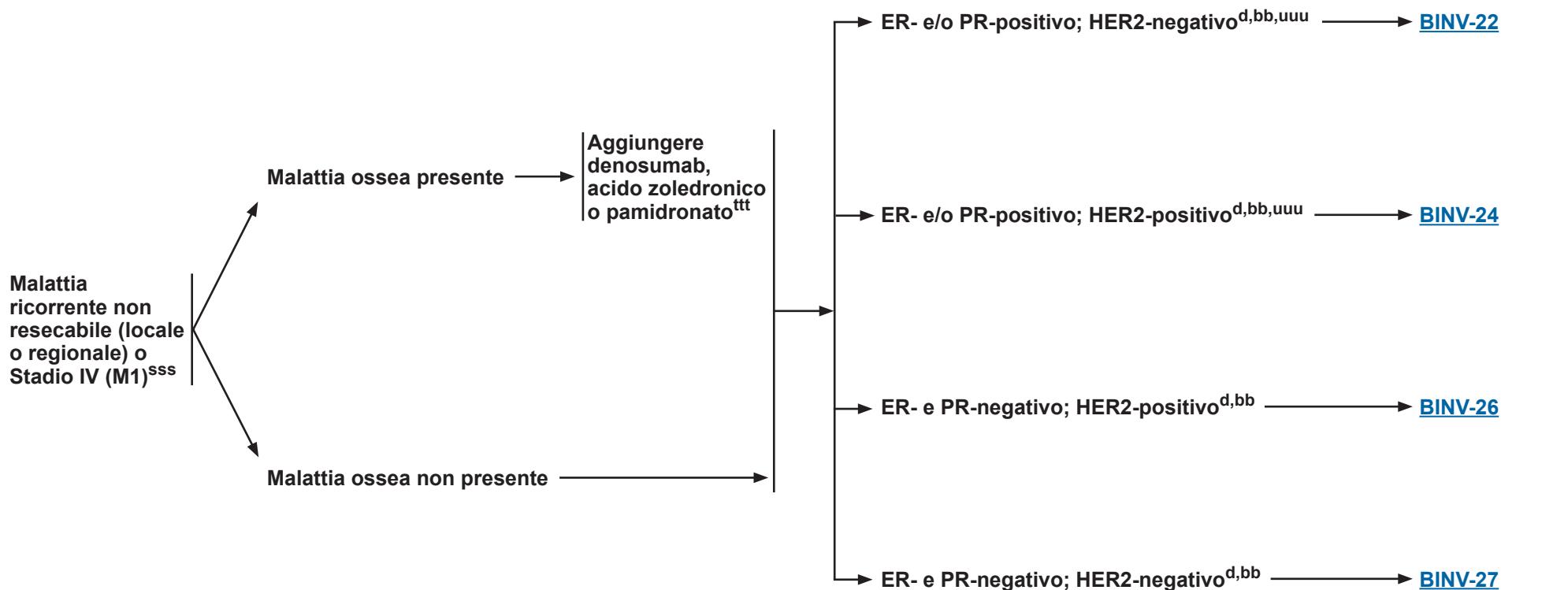
^{ppp} La decisione di ricorrere alla RT per trattare la recidiva locoregionale deve tenere conto degli eventuali precedenti irradimenti nell'area e del rischio di tossicità tardiva dei tessuti normali derivante dalla somma dei cicli di radioterapia precedenti e di quelli previsti.

^{qqq} Considerare la terapia sistemica per ottenere la migliore risposta, poi resecare se possibile.

^{rrr} Vedere la [Discussione](#) per ulteriori informazioni.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

TRATTAMENTO SISTEMICO DELLA MALATTIA RICORRENTE NON RESECALE (LOCALE O REGIONALE) O DI STADIO IV (M1) DISEASE^t



^d [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^t [Considerazioni speciali per il cancro del seno nei maschi \(sesso assegnato alla nascita\) \(BINV-J\)](#).

^{bb} Anche se i soggetti con tumori con colorazione ER IHC dall'1% al 100% sono considerati ER-positivi e idonei alle terapie endocrine, i dati per il sottogruppo di tumori con risultati ER-basso-positivo (1-10%) sono più limitati. Il gruppo ER-basso-positivo è eterogeneo con un comportamento biologico spesso simile ai tumori ER-negativi; la considerazione individuale dei rischi rispetto ai benefici della terapia endocrina e delle terapie adiuvanti aggiuntive deve quindi essere incorporata nel processo decisionale. Vedere [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

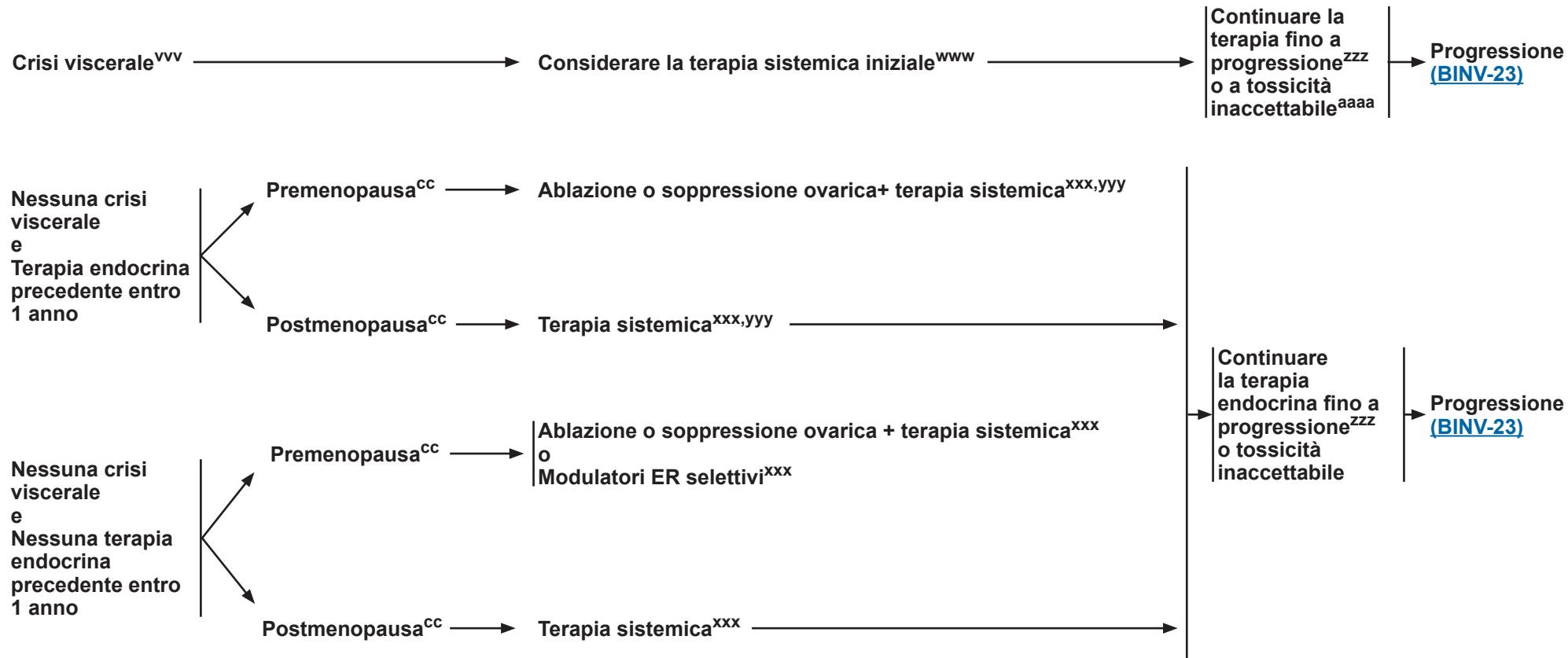
^{sss} La resezione chirurgica di routine del tumore mammario primario non è generalmente indicata nella gestione delle pazienti che presentano malattia de novo di stadio IV (M1). Sebbene non vi siano benefici in termini di sopravvivenza, può essere presa in considerazione per il controllo locale del tumore primario. La discussione sulla gestione del tumore primario in questo setting deve essere individualizzata.

^{ttt} Denosumab, acido zoledronico o pamidronato (tutti con integrazione di calcio e vitamina D) dovrebbero essere somministrati (categoria 1) in aggiunta alla terapia sistemica o alla terapia endocrina se sono presenti metastasi ossee, la sopravvivenza prevista è ≥ 3 mesi e la funzione renale è adeguata. Le pazienti devono sottoporsi a esame dentale di odontoiatria preventiva prima di iniziare questa terapia. Il programma ottimale per l'acido zoledronico è ogni 12 settimane. I biosimilari approvati dalla FDA sono sostituti adeguati per il denosumab.

^{uuu} Valutazione al basale della densità ossea raccomandata per le pazienti che ricevono un inibitore dell'aromatasi e che sono a rischio di osteoporosi (esempio: età >65, anamnesi familiare, steroidi cronici).

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

TRATTAMENTO SISTEMICO DELLA MALATTIA RICORRENTE NON RESECATA (LOCALE O REGIONALE) O DI STADIO IV (M1):
ER- E/O PR-POSITIVO; HER2-NEGATIVO^d



^d [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^{cc} [Definizione di menopausa \(BINV-O\)](#).

^{vvv} Le linee guida internazionali ESO-ESMO quinta edizione (Cardoso F, et al. Ann Oncol 2020;31:1623-1649) per il cancro del seno avanzato definiscono la crisi viscerale come: "grave disfunzione d'organo, valutata sulla base di segni e sintomi, analisi di laboratorio e rapida progressione della malattia. La crisi viscerale non è la semplice presenza di metastasi viscerali, ma implica un'importante compromissione d'organo che porta a un'indicazione clinica per la terapia più rapidamente efficace."

^{www} [Regimi di terapia sistematica per la malattia ricorrente non resecabile \(locale o regionale\) o di stadio IV \(M1\) \(BINV-Q\)](#).

^{xxx} [Terapia sistematica per la malattia ricorrente non resecabile \(locale o regionale\) ER- e/o PR-positiva o di stadio IV \(M1\) \(BINV-P\)](#).

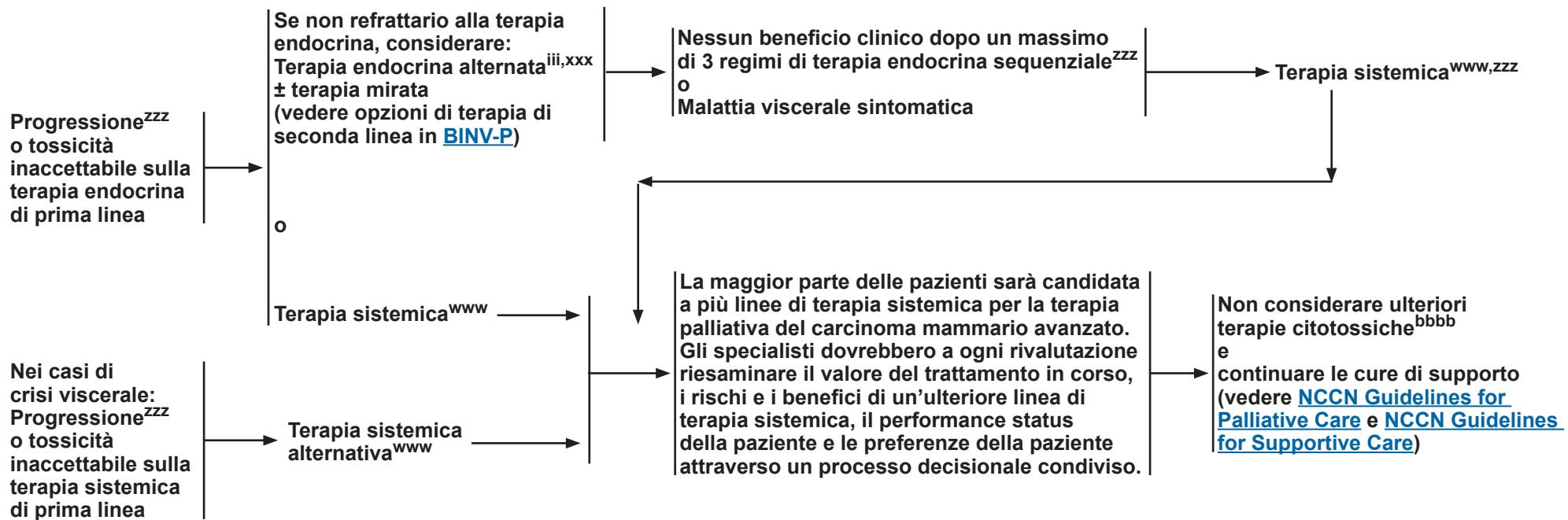
^{yyy} In caso di progressione sulla terapia endocrina iniziale, passare ad altra opzione di terapia endocrina.

^{zzz} [Principi di monitoraggio della malattia metastatica \(BINV-R\)](#).

^{aaaa} È accettabile passare alla terapia endocrina (BINV-P) dopo la stabilizzazione della malattia o l'osservazione di una risposta

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

TRATTAMENTO SISTEMICO DELLA MALATTIA RICORRENTE NON RESECATILE (LOCALE O REGIONALE) O DI STADIO IV (M1):
ER- E/O PR-POSITIVO; HER2-NEGATIVO^d



^d [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

ⁱⁱⁱ Si verificano false determinazioni ER e/o PR negative e può esserci discordanza tra la determinazione ER e/o PR tra il tumore primario e quello metastatico. Pertanto, la terapia endocrina con la sua bassa tossicità può essere considerata per le pazienti con tumori non viscerali o viscerali asintomatici, specialmente nelle pazienti con caratteristiche cliniche che predicono un tumore HR-positivo (esempio: lungo intervallo libero da malattia, siti limitati di recidiva, malattia indolente, età avanzata).

^{www} [Regimi di terapia sistemica per la malattia ricorrente non resecabile \(locale o regionale\) o di stadio IV \(M1\) \(BINV-Q\)](#).

^{xxx} [Terapia sistemica per la malattia ricorrente non resecabile \(locale o regionale\) ER- e/o PR-positiva o di stadio IV \(M1\) \(BINV-P\)](#).

^{zzz} [Principi di monitoraggio della malattia metastatica \(BINV-R\)](#).

^{bbbb} I potenziali effetti collaterali di ulteriori linee di terapia possono superare qualsiasi beneficio clinico nelle pazienti con performance status compromesso. Le preferenze della paziente devono essere prese in considerazione.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

**TRATTAMENTO SISTEMICO DELLA MALATTIA RICORRENTE NON RESECALE (LOCALE O REGIONALE) O DI STADIO IV (M1):
ER- e/o PR-POSITIVO; HER2-POSITIVO^d**

Terapia sistemica + terapia mirata a HER2^{www,xxx}
o
Terapia endocrina^{cccc} ± terapia mirata a HER2
(se in pre-menopausa,^{cc} considerare l'ablazione
o la soppressione ovarica)^{xxx,dddd}



^d [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^{cc} [Definizione di menopausa \(BINV-O\)](#).

^{www} [Regimi di terapia sistemica per la malattia ricorrente non resecabile \(locale o regionale\) o di stadio IV \(M1\) \(BINV-Q\)](#).

^{xxx} [Terapia sistemica per la malattia ricorrente non resecabile \(locale o regionale\) ER- e/o PR-positiva o di stadio IV \(M1\) \(BINV-P\)](#).

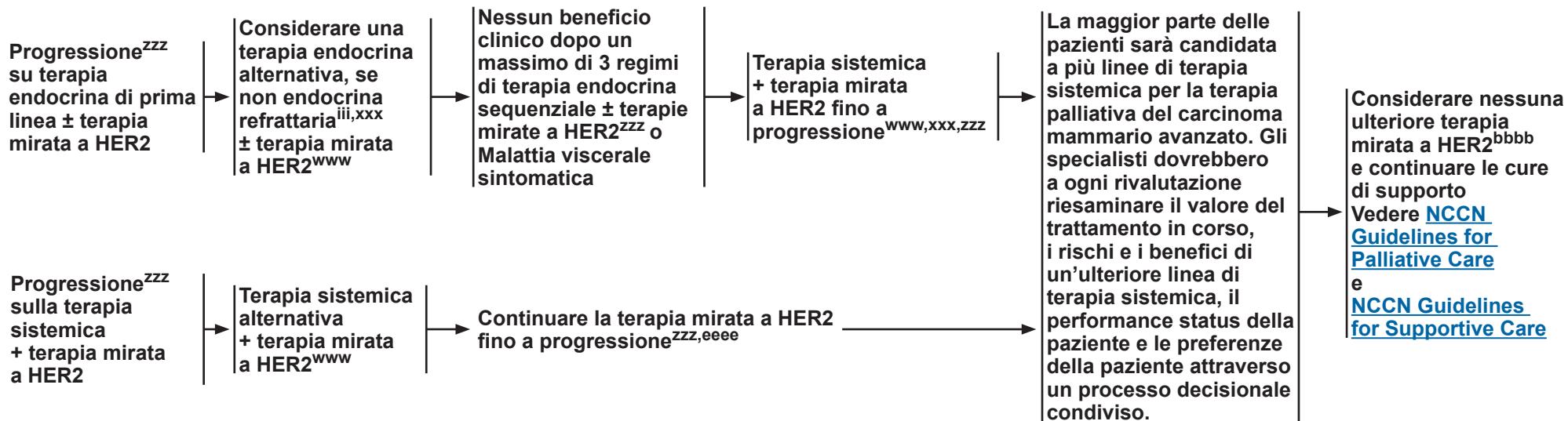
^{zzz} [Principi di monitoraggio della malattia metastatica \(BINV-R\)](#).

^{cccc} Se precedente terapia endocrina entro 1 anno, considerare una terapia endocrina diversa.

^{dddd} Per le pazienti in pre-menopausa, anche il tamoxifene da solo (senza ablazione/soppressione ovarica) + la terapia mirata a HER2 è un'opzione.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

TRATTAMENTO SISTEMICO DELLA MALATTIA RICORRENTE NON RESECATILE (LOCALE O REGIONALE) O DI STADIO IV (M1):
ER- e/o PR-POSITIVO; HER2-POSITIVO^d



^d [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

ⁱⁱⁱ Si verificano false determinazioni ER e/o PR negative e può esserci discordanza tra la determinazione ER e/o PR tra il tumore primario e quello metastatico. Pertanto, la terapia endocrina con la sua bassa tossicità può essere considerata per le pazienti con tumori non viscerali o viscerali asintomatici, specialmente nelle pazienti con caratteristiche cliniche che predicono un tumore HR-positivo (esempio: lungo intervallo libero da malattia, siti limitati di recidiva, malattia indolente, età avanzata).

^{www} [Regimi di terapia sistemica per la malattia ricorrente non resecabile \(locale o regionale\) o di stadio IV \(M1\) \(BINV-Q\)](#).

^{xxx} [Terapia sistemica per la malattia ricorrente non resecabile \(locale o regionale\) ER- e/o PR-positiva o di stadio IV \(M1\) \(BINV-P\)](#).

^{zzz} [Principi di monitoraggio della malattia metastatica \(BINV-R\)](#).

^{bbbb} I potenziali effetti collaterali di ulteriori linee di terapia possono superare qualsiasi beneficio clinico nelle pazienti con performance status compromesso. Le preferenze della paziente devono essere prese in considerazione.

^{eeee} Continuare la terapia mirata a HER2 dopo la progressione della chemioterapia mirata a HER2 di prima linea per il carcinoma mammario metastatico. La durata ottimale di trastuzumab nelle pazienti con controllo a lungo termine della malattia è sconosciuta.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

**TRATTAMENTO SISTEMICO DELLA MALATTIA RICORRENTE NON RESECALE (LOCALE O REGIONALE) O DI STADIO IV (M1):
ER- e/o PR-NEGATIVO; HER2-POSITIVO^d**



^d [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^{www} [Regimi di terapia sistemica per la malattia ricorrente non resecabile \(locale o regionale\) o di stadio IV \(M1\) \(BINV-Q\)](#).

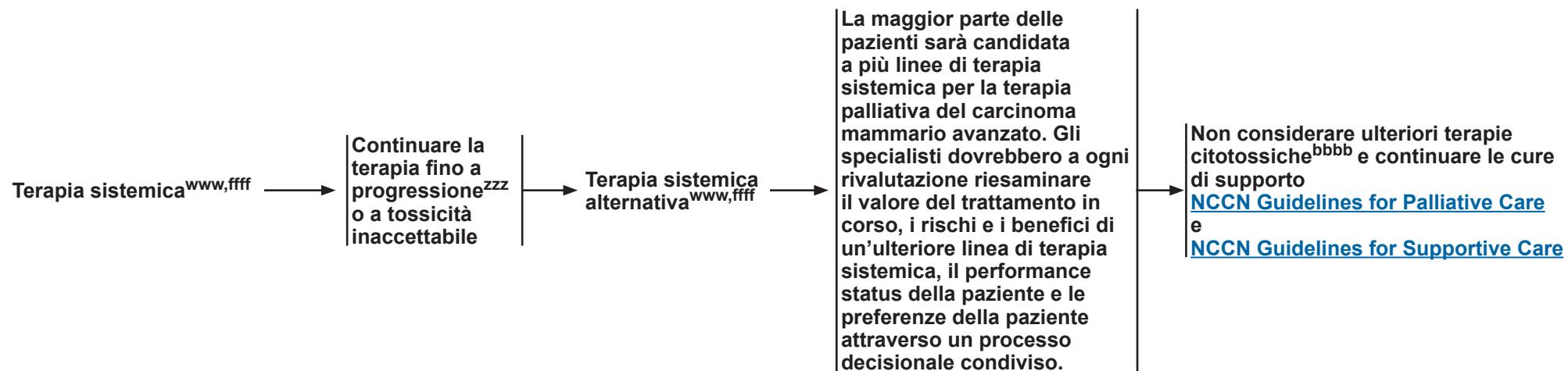
^{zzz} [Principi di monitoraggio della malattia metastatica \(BINV-R\)](#).

^{bbbb} I potenziali effetti collaterali di ulteriori linee di terapia possono superare qualsiasi beneficio clinico nelle pazienti con performance status compromesso. Le preferenze della paziente devono essere prese in considerazione.

^{eeee} Continuare la terapia mirata a HER2 dopo la progressione della chemioterapia mirata a HER2 di prima linea per il carcinoma mammario metastatico. La durata ottimale di trastuzumab nelle pazienti con controllo a lungo termine della malattia è sconosciuta.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

TRATTAMENTO SISTEMICO DELLA MALATTIA RICORRENTE NON RESECATILE (LOCALE O REGIONALE) O DI STADIO IV (M1):
ER- E/O PR-NEGATIVO; HER2-NEGATIVO^d



^d [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\).](#)

^{www} [Regimi di terapia sistemica per la malattia ricorrente non resecabile \(locale o regionale\) o di stadio IV \(M1\) \(BINV-Q\).](#)

^{zzz} [Principi di monitoraggio della malattia metastatica \(BINV-R\).](#)

^{bbbb} I potenziali effetti collaterali di ulteriori linee di terapia possono superare qualsiasi beneficio clinico nelle pazienti con performance status compromesso. Le preferenze della paziente devono essere prese in considerazione.

^{ffff} [Terapie mirate aggiuntive e test dei biomarcatori associati per la malattia ricorrente non resecabile \(locale o regionale\) o di stadio IV \(M1\) BINV-Q \(6\).](#)

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

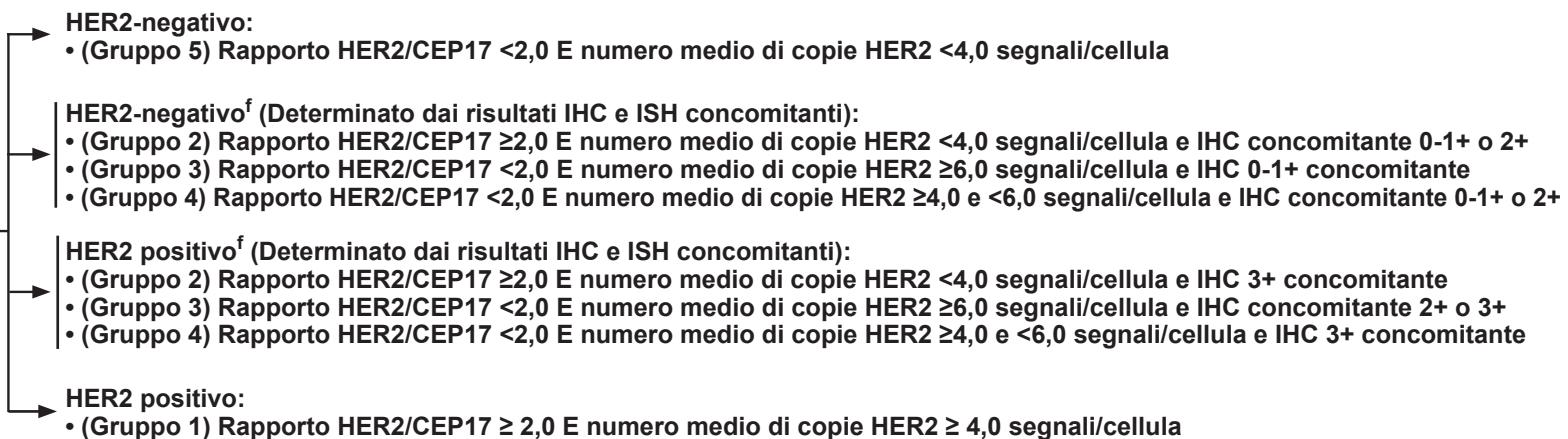
PRINCIPI DI ANALISI DEI BIOMARCATORI
TEST HER2^{a,b}

- Il test HER2 dovrebbe essere eseguito su tutti i nuovi tumori al seno primari o metastatici utilizzando la metodologia delineata nelle linee guida ASCO/CAP per il test HER2.^a
- Il riesame della patologia con valutazione di una ripetizione del test HER2 o di un test consultivo è indicato in caso di carcinoma mucinoso puro, tubulare puro o cribriforme puro di grado 1 (di qualsiasi tipo istologico) HER2-positivo.^a
- Dopo un risultato negativo del test HER2 sul campione biotecnico iniziale, valutare la ripetizione del test sul campione chirurgico successivo o su un altro campione aggiuntivo se il campione iniziale era subottimale (esempio: era presente un tumore minimamente invasivo, il tempo di ischemia fredda o la fissazione erano subottimali), ci si aspetta un errore nel test, i campioni aggiuntivi contengono un tumore di grado superiore morfologicamente distinto dalla biopsia, per escludere l'eterogeneità in un tumore ad alto grado, o se ciò aiuterà in altro modo il processo decisionale clinico.^a

Test HER2 tramite test di immunoistochimica (IHC) convalidato^{b,c}



Test HER2 con test ISH a sonda doppia^e convalidata^{b,c}



^a NCCN approva la linea guida ASCO/CAP per il test HER2. "Principles of HER2 Testing" modified with permission from Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol 2018;36:2105-2122.

^b Il laboratorio deve partecipare a un programma di accreditamento della garanzia di qualità per il test HER2. In caso contrario, il campione di tessuto deve essere inviato a un laboratorio di analisi accreditato. I sistemi sanitari e i fornitori devono cooperare per garantire la massima qualità dei test.

^c L'evidenza degli studi sul trastuzumab adiuvante mostra che i test HER2 tramite ISH o IHC hanno un'utilità simile nella previsione del beneficio clinico della terapia mirata a HER2.

^d La distinzione tra HER2 IHC 0 e 1+ è attualmente rilevante dal punto di vista clinico nel setting metastatico, poiché le pazienti con risultati HER2 1+ o 2+/ISH negativi (su campioni primari o metastatici) possono essere idonei per un trattamento mirato a livelli non amplificati di espressione di HER2.

^e I test ISH a singola sonda non sono raccomandati in via preferenziale ma, se utilizzati, i casi con un numero medio di copie di HER2 ≥4,0 e <6,0 segnali/cellula dovrebbero basare i risultati finali su un IHC concomitante e, se 2+, passare al test ISH a sonda doppia.

^f Per i gruppi ISH 2-4 i risultati finali ISH si basano sulla revisione dell'IHC concomitante, con il riconteggio del test ISH da parte di un secondo revisore se l'IHC è 2+ (secondo le raccomandazioni del 2018 CAP/ASCO Update). Per i risultati finali negativi in questi gruppi ISH si raccomandano ulteriori commenti al rapporto.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

PRINCIPI DI ANALISI DEI BIOMARCATORI
TEST HR

- Il test HR (ER e PR) mediante IHC va eseguito su ogni nuovo tumore mammario primario o di nuova metastasi utilizzando la metodologia delineata nelle più recenti linee guida ASCO/CAP per il test HR.⁹ Il DCIS dovrebbe essere sottoposto a test per ER (PR non richiesto).
- Il test ER va usato per determinare se la paziente è candidabile alle terapie endocrine.
 - I tumori con l'1-100% di cellule positive all'espressione ER sono considerati ER-positivi. Le pazienti con questi risultati sono considerate eleggibili per le terapie endocrine (si applica al DCIS e ai tumori invasivi).
 - I tumori invasivi con una positività ER compresa tra l'1% e il 10% sono considerati a bassa positività ER. I dati relativi ai benefici delle terapie endocrine in questo gruppo sono più limitati ma suggeriscono comunque un possibile beneficio dal trattamento endocrino e per questo le pazienti sono considerate idonee per questo trattamento (come sopra). Questo gruppo è però noto per essere eterogeneo e il comportamento biologico dei tumori ER-positivi può essere più simile a quello dei tumori ER-negativi. Questo va tenuto in considerazione nel processo decisionale per altre terapie adiuvanti e nel percorso di trattamento complessivo.
 - I tumori con <1% di colorazione sono considerati ER-negativi. Le pazienti con tumori con questi risultati non hanno dimostrato di beneficiare delle terapie endocrine.

Sintesi scoring/interpretazione ER IHC

Risultati (dopo il test ER con un test IHC convalidato)		Interpretazione/ classificato come:
0% - <1% dei nuclei si colora		ER-negativo
1%-100% dei nuclei si colora	1%-10% dei nuclei si colora	ER-basso-positivo (con commento raccomandato)
	>10% dei nuclei si colora	ER-positivo

- I laboratori dovrebbero disporre di procedure operative standard per massimizzare l'accuratezza e la riproducibilità dei risultati per i casi con colorazione ER <10% o colorazione di debole intensità (per evitare falsi negativi). Lo stato dei controlli va riportato per i casi con questi risultati.
- Il test PR tramite IHC sui tumori invasivi può aiutare nella classificazione prognostica dei tumori e servire come controllo per possibili risultati ER falsi negativi. Le pazienti con tumori ER-negativi e PR-positivi possono essere presi in considerazione per le terapie endocrine, ma i dati su questo gruppo sono notoriamente limitati. Si applicano gli stessi principi di interpretazione generale, ma il PR dovrebbe essere interpretato come positivo (se l'1%-100% delle cellule mostra colorazione del nucleo) o negativo (se <1% o 0% delle cellule mostra colorazione del nucleo).
- L'interpretazione dei risultati ER secondo la patologia deve includere la valutazione della concordanza con i risultati istologici dei singoli casi. I medici devono essere consapevoli di quando i risultati sono insoliti e collaborare con i patologi per tentare di risolvere (esempio: ripetere i test, revisione consultiva) o spiegare i risultati atipici riportati. Vedere la tabella qui sotto.

Correlazione tra ER e istologia: risultati altamente insoliti

Risultati ER-negativi altamente insoliti	Risultati ER positivi altamente insoliti
Carcinomi invasivi di basso grado di nessun tipo speciale (noti anche come carcinoma duttale invasivo)	Carcinomi metaplastici di tutti i sottotipi
Carcinomi lobulari (tipo classico)	Carcinomi adenoidi e altri carcinomi simili alle ghiandole salivari del seno
Carcinomi puri tubolari, cribrosi o mucinosi	Carcinoma secretorio
Carcinomi papillari incapsulati e carcinomi papillari solidi	Carcinomi con differenziazione apocrina (carcinoma apocrino)

⁹ Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol 2020;38:1346-1366; Arch Pathol Lab Med 2020;144:545-563.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

PRINCIPI DELL'ESAME RM DEDICATO AL SENO

Vedere le [NCCN Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis](#) per le indicazioni per la RM di screening nelle pazienti ad alto rischio di cancro del seno.

Personale, strutture e attrezzature

- Gli esami di RM mammaria vengono eseguiti con contrasto endovenoso e dovrebbero essere condotti e interpretati da un team esperto di diagnostica per immagini del seno in collaborazione con il team di trattamento multidisciplinare.
- Gli esami di RM al seno richiedono una bobina mammaria dedicata e radiologi specializzati nella diagnostica per immagini del seno con familiarità con le sequenze temporali ottimali e altri dettagli tecnici per l'interpretazione delle immagini. Il centro di diagnostica deve essere in grado di eseguire il campionamento con ago guidato dalla RM e/o la localizzazione guidata dalle immagini dei risultati rilevati dalla risonanza magnetica.

Indicazioni cliniche e applicazioni

- Può essere utilizzata per la valutazione della stadiazione per definire l'estensione del cancro o la presenza di un cancro multifocale o multicentrico nel seno omolaterale o come screening del cancro del seno contralaterale al momento della diagnosi iniziale (categoria 2B). Non ci sono dati di alto livello che dimostrino che l'uso della risonanza magnetica per facilitare il processo decisionale della terapia locale migliori la recidiva locale o la sopravvivenza.¹
- Può essere utile per la valutazione del cancro del seno prima e dopo la terapia sistematica pre-operatoria per definire l'estensione della malattia, la risposta al trattamento e il potenziale per la terapia di conservazione del seno.
- Può essere utile per identificare una malattia altrimenti clinicamente occulta in pazienti che presentano metastasi linfonodali ascellari (cT0, cN+), con malattia di Paget o con carcinoma lobulare invasivo scarsamente (o inadeguatamente) definito su mammografia, ecografia o esame obiettivo.
- I risultati falsi positivi nella RM mammaria sono comuni. Le decisioni chirurgiche non vanno basate solo sui risultati della risonanza magnetica. Si raccomanda un ulteriore campionamento di tessuto delle aree problematiche identificate dalla risonanza magnetica al seno.
- L'utilità della RM nello screening di follow-up delle maggior parte delle pazienti con precedente cancro del seno non è definita e la risonanza magnetica annuale è raccomandata nelle pazienti con storia personale di cancro del seno:
 - 1) con età di diagnosi ≤ 50 anni o
 - 2) con seni densi

¹ Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. J Clin Oncol 2008;26:3248-3258.

² Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Lee CS, Destounis SV. Breast cancer screening for women at higher-than-average risk: Updated recommendations from the ACR. J Am Coll Radiol 2023;20:902-914.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.



FERTILITÀ E CONTROLLO DELLE NASCITE

Vedere le [NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#)

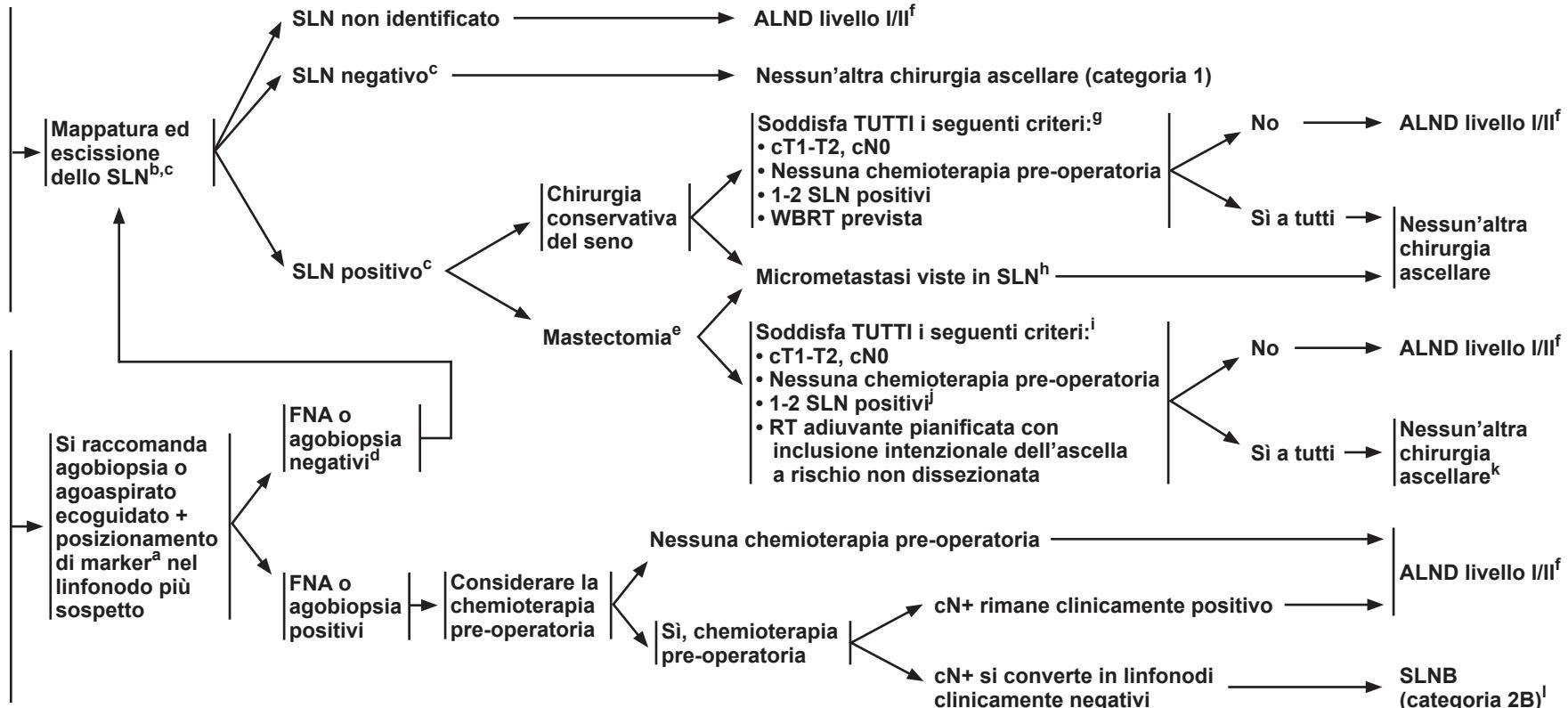
- Le pazienti in pre-menopausa devono essere informate del potenziale impatto della chemioterapia sulla fertilità e interrogate sul desiderio di potenziali gravidanze future. Le pazienti che possono desiderare gravidanze future dovrebbero essere indirizzate a specialisti della fertilità prima della chemioterapia e/o della terapia endocrina per discutere le opzioni basate sulle specifiche della paziente, lo stadio della malattia e la biologia (che determinano l'urgenza, il tipo e la sequenza del trattamento). Saranno discussi anche i tempi e la durata consentiti per la conservazione della fertilità, le opzioni che comprendono la crioconservazione di ovociti ed embrioni, nonché le tecnologie in evoluzione e la probabilità di gravidanze di successo dopo il completamento della terapia del cancro del seno.
- Anche se l'amenorrea si verifica frequentemente durante o dopo la chemioterapia, sembra che la maggior parte delle pazienti <35 anni riprenda le mestruazioni entro 2 anni dalla fine della chemioterapia adiuvante.
- Mestruazioni e fertilità non sono necessariamente collegate. L'assenza di mestruazioni regolari, soprattutto se la paziente sta assumendo tamoxifene, non implica necessariamente infertilità. Al contrario, la presenza di mestruazioni non garantisce la fertilità. Ci sono dati limitati riguardo alla fertilità continua dopo la chemioterapia.
- Alle pazienti deve essere consigliato di evitare di iniziare la gravidanza durante la terapia sistemica e si devono consultare i foglietti illustrativi specifici dei farmaci per eventuali raccomandazioni.
- Uno studio prospettico ha valutato donne in pre-menopausa che avevano completato tra i 18 e i 30 mesi di terapia endocrina prima di interromperla temporaneamente per un massimo di 2 anni per consentire la gravidanza. Nel follow-up a breve termine, il rischio di recidiva non è aumentato tra le donne arruolate o quelle rimaste incinte. Questo approccio è un'opzione per le donne che desiderano una gravidanza, anche se la sicurezza a lungo termine è ancora sconosciuta.
- Anche se i dati sono limitati, il controllo delle nascite a base di ormoni è sconsigliato indipendentemente dallo stato HR del cancro della paziente.
- I metodi alternativi di controllo delle nascite includono dispositivi intrauterini (IUD), metodi di barriera e, per coloro che non hanno intenzione di avere una gravidanza futura, legatura delle tube o vasectomia per il partner.
- Studi randomizzati hanno dimostrato che la soppressione ovarica con una terapia a base di agonisti GnRH somministrata durante la chemioterapia adiuvante in pazienti in pre-menopausa con tumori al seno (indipendentemente dallo stato HR) può preservare la funzione ovarica e diminuire la probabilità di amenorrea indotta dalla chemioterapia.
- Esperienze storiche più piccole in pazienti con malattia ER-positiva hanno riportato risultati contrastanti per quanto riguarda l'effetto protettivo della terapia con agonisti GnRH sulla fertilità.
- L'allattamento al seno dopo il trattamento di conservazione del seno non è controindicato. Tuttavia, la quantità e la qualità del latte materno prodotto dal seno conservato può non essere sufficiente o può mancare di alcuni dei nutrienti necessari. L'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento attivo con chemioterapia e terapia endocrina o entro 6 mesi dal completamento di trastuzumab o pertuzumab.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

CONSIDERAZIONI PER LA STADIAZIONE ASCELLARE CHIRURGICA

Nessun linfonodo palpabile alla diagnosi e limitato coinvolgimento dei linfonodi ascellari alla diagnostica per immagini confermato da agobiopsia ± posizionamento di marker^a nel linfonodo più sospetto

Linfoniodi clinicamente sospetti (palpabili) o Carico significativo di malattia dei linfonodi ascellari all'imaging o Valutazione della terapia sistematica pre-operatoria e linfonodi sospetti alla diagnosi su esame o imaging



^a Se un linfonodo positivo viene marcato con clip o tatuaggio alla biopsia, è necessario fare ogni sforzo per rimuovere la clip o tatuaggio dal linfonodo al momento dell'intervento. Solo il linfonodo più sospetto deve essere marcato e recuperato insieme agli SLN per ridurre il tasso di falsi negativi.

^b Le iniezioni di mappatura SLN possono essere peritumorali, subareolari o sottocutanee.

^c Il coinvolgimento del linfonodo sentinella è definito dal sezionamento del linfonodo multilivello con colorazione di ematossilina ed eosina (EE). L'immunoistochimica della citokeratina può essere usata nei casi EE che risultano equivoci. L'IHC di routine della citokeratina per definire il coinvolgimento dei linfonodi non è raccomandato nel processo decisionale clinico.

^d Se l'ascella è clinicamente negativa prima della chemioterapia e poi si ha un linfonodo sentinella positivo dopo la chemioterapia, considerare una dissezione linfonodale ascellare completa o una discussione multidisciplinare del comitato tumorale sull'opportunità di irradiare l'ascella senza ulteriore chirurgia.

^e Esistono dati limitati per le pazienti sottoposte a mastectomia.

^f [Stadiazione dei linfonodi ascellari \(BINV-E\)](#).

^g ACOSOG Z0011: Giuliano AE, et al. JAMA 2017;318:918-926.

^h Galimberti V, et al. Lancet Oncol 2013;14:297-305.

ⁱ EORTC AMAROS: Donker M, et al. Lancet Oncol 2014;15:1303-1310; Rutgers E, et al. Cancer Res 2019;79:GS4-01-GS04-01.

^j Esistono dati limitati per ≥3 SLN positivi.

^k Nell'impostazione della mastectomia, in pazienti che inizialmente erano cN0, che hanno linfonodi positivi su SLNB e non hanno dissezione ascellare, la RT alla parete toracica dovrebbe includere l'ascella a rischio non sottoposta a dissezione ± RNI.

^l Tra le pazienti risultati N+ prima della terapia sistematica pre-operatoria, la SLNB ha un tasso di falsi negativi >10% se eseguita dopo la terapia sistematica pre-operatoria, condizione che può essere migliorata marcando e rimuovendo il linfonodo biopsiato più sospetto, utilizzando doppi traccianti e ottenendo ≥3 linfonodi sentinella (dissezione linfonodale ascellare mirata). (Caudle AS, et al. J Clin Oncol 2016;34:1072-1078.)

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.



STADIAZIONE DEI LINFONODI ASCELLARI

La SLNB deve essere eseguita ed è il metodo preferibile per la stadiazione dei linfonodi ascellari se la paziente è candidata adeguata alla SLNB ([BINV-D](#)).

In assenza di dati definitivi che dimostrino una sopravvivenza superiore, l'esecuzione della stadiazione ascellare può essere considerata facoltativa nelle pazienti che hanno tumori particolarmente favorevoli, nelle pazienti per i quali è improbabile che la selezione della RT sistemica e/o adiuvante sia influenzata, nei pazienti di età ≥ 70 anni o in presenza di gravi condizioni di comorbilità.^a

La dissezione di livello III fino all'ingresso toracico dovrebbe essere eseguita solo nei casi con malattia grave nel livello II e/o III.

In assenza di malattia grave nei linfonodi di livello II, la dissezione linfonodale dovrebbe includere il tessuto inferiore alla vena ascellare dal muscolo grande dorsale lateralmente al bordo mediale del muscolo piccolo pettorale (livello I/II).

Il linfedema è un potenziale effetto collaterale del trattamento chirurgico dei linfonodi ascellari derivante dal danno al sistema linfatico. L'individuazione/ diagnosi precoce del linfedema è la chiave per una gestione ottimale. Considerare la misurazione in pretrattamento di entrambe le braccia come basale per le pazienti con fattori di rischio per il linfedema. [Vedere le NCCN Guidelines for Survivorship: Lymphedema \(SLYMPH-1\)](#).

^a La biopsia del linfonodo sentinella può essere omessa in base alla raccomandazione SSO Choosing Wisely nelle pazienti di età ≥ 70 anni con tumori HR+/HER2-negativi e pT1, cN0.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.



RACCOMANDAZIONI SULLO STATO DEL MARGINE DOPO LA CHIRURGIA CONSERVATIVA DEL SENO (BCS) PER I TUMORI INVASIVI E IL DCIS

- I margini dovrebbero essere valutati su tutti i campioni chirurgici dalla BCS. I requisiti per una valutazione ottimale dei margini includono:
 - Orientamento dei campioni chirurgici
 - Descrizione dello stato dei margini lordi e microscopici
 - Segnalazione di distanza, orientamento e tipo di tumore (invasivo o DCIS) in relazione al margine più vicino.
- Per il DCIS rilevato con mammografia e caratterizzato da microcalcificazioni, la resezione completa dovrebbe essere documentata dall'analisi dei margini e dalla radiografia del campione. La mammografia post-escissione può essere presa in considerazione se c'è incertezza.
- Il Comitato NCCN accetta le definizioni di margini negativi dopo la terapia di conservazione del seno indicate nelle linee guida sui margini 2014 SSO/ASTRO¹ per i tumori invasivi in stadio I/II e nelle linee guida 2016 SSO/ASTRO/ASCO per il DCIS.² Per le pazienti con tumori invasivi in stadio I o II dopo la BCS, un margine positivo è definito come "ink on tumor" (presenza di china sulla lesione) (qualsiasi tumore invasivo o cellule DCIS su china). Queste pazienti richiedono generalmente un ulteriore intervento chirurgico - o una riescissione per ottenere un margine negativo o una mastectomia. Se la riescissione è tecnicamente fattibile per consentire alla BCS di ottenere "ink on tumor" (assenza di china sulla lesione), questa può essere eseguita con la resezione del margine coinvolto guidato dall'orientamento del campione di resezione iniziale o la riescissione dell'intera cavità di escissione originale. Possono esserci pazienti selezionate con tumori invasivi in stadio III idonei per la BCS. Per queste pazienti, lo stato dei margini è valutabile con definizioni simili.

DCIS

- Per le pazienti con DCIS puro trattate da BCS e WBRT, una descrizione quantitativa di qualsiasi tumore vicino alla larghezza di resezione del margine di almeno 2 mm è associata a un rischio ridotto di recidiva del tumore mammario omolaterale (IBTR) rispetto alle larghezze di margine negativo più strette, mentre la pratica di routine di ottenere margini maggiori di 2 mm per migliorare ulteriormente gli esiti non è supportata dalla prova. Quando vi è coinvolgimento del DCIS solo minimo o focale in prossimità del margine, è necessario ricorrere al giudizio clinico per soppesare i rischi per il paziente di una nuova escissione rispetto al rischio di recidiva.
- Per le pazienti con DCIS trattato con la sola escissione (senza WBRT), indipendentemente dall'ampiezza dei margini, vi è un tasso sostanzialmente più alto di IBTR rispetto al trattamento con escissione e WBRT, anche in pazienti predefinite a basso rischio. Sebbene la larghezza del margine ottimale per il trattamento con la sola escissione non sia nota, dovrebbe essere di almeno 2 mm, con alcune evidenze che suggeriscono tassi di IBTR migliorati con margini larghezza superiore ai 2 mm.
- Il DCIS con microinvasione (DCIS-M), definito come un focus invasivo di dimensioni ≤ 1 mm, dovrebbe fare riferimento alla definizione di margine DCIS quando si considera la larghezza ottimale del margine (>2 mm), dato che la maggior parte del DCIS-M è composto da DCIS e l'utilizzo della terapia sistemica per questa lesione riflette più strettamente il modello di trattamento per il DCIS che per il carcinoma invasivo.

[Continua](#)

¹ Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 2014;32:1507-1515.

² Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. J Clin Oncol 2016;34:4040-4046.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

RACCOMANDAZIONI SULLO STATO DEL MARGINEDOPO LA BCS PER I TUMORI INVASIVI E IL DCIS

Carcinoma mammario invasivo

- Per i tumori invasivi della mammella che hanno una componente di DCIS, indipendentemente dall'estensione del DCIS, la definizione di margine negativo o “no ink on tumor” (assenza di china sulla lesione) dovrebbe essere basata sulla linea guida del margine invasivo. In questo setting, il criterio “no ink on tumor” è raccomandato sia per il DCIS che per le cellule neoplastiche invasive, principalmente perché la storia naturale, il trattamento e gli esiti di queste lesioni sono più simili al cancro invasivo che al DCIS. Per i casi particolarmente impegnativi, il giudizio clinico e la discussione con il paziente dovrebbero precedere la riecisione di routine.
- Queste raccomandazioni sui margini non possono essere applicate direttamente alle pazienti sottoposte ad APBI/PBI,¹ dove i dati relativi alla recidiva locale sono più limitati. Inoltre, il giudizio clinico individualizzato dovrebbe essere utilizzato caso per caso, utilizzando la mammografia post-operatoria per identificare le calcificazioni residue e i fattori clinico-patologici come l'estensione quantitativa della malattia vicino al margine, la presenza di un'estesa componente intraduttale (EIC)³ la giovane età o i margini multipli ravvicinati per aiutare a identificare le pazienti che possono avere un rischio maggiore di IBTR e quindi possono essere selezionate per beneficiare della riecisione.
- Per le pazienti con carcinoma mammario invasivo dopo la BCS, con margini microscopicamente focalmente positivi (in assenza di EIC),³ si può considerare l'uso di una dose di boost di radiazioni più elevata al letto tumorale, poiché generalmente un boost al letto tumorale è raccomandato per le pazienti a più alto rischio di recidiva. [Vedere BINV-I](#).

	No ink on tumor	Margine di 2 mm	Nessun margine necessario
Carcinoma mammario invasivo	X		
Carcinoma mammario invasivo + DCIS	X		
Carcinoma mammario invasivo + DCIS esteso	X		
Carcinoma mammario invasivo (trattato con chemioterapia neoadiuvante seguita da terapia conservativa del seno) ^{4,5}	X		
DCIS puro		X	
DCIS con microinvasione		X	
LCIS* puro al margine chirurgico			X
Atopia al margine chirurgico			X

*Per il carcinoma lobulare in situ (LCIS) pleomorfo, la larghezza ottimale dei margini non è nota.

¹ Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol 2014;32:1507-1515.

³ L'EIC è definito come un cancro duttale infiltrante in cui >25% del volume del tumore è DCIS e il DCIS si estende oltre il cancro invasivo nel parenchima mammario normale circostante.

⁴ Choi J, Laws A, Hu J, et al. Margins in breast-conserving surgery after neoadjuvant therapy. Ann Surg Oncol 2018;25:3541-3547.

⁵ Wimmer K, Bolliger M, Bago-Horvath Z, et al. Impact of surgical margins in breast cancer after preoperative systemic chemotherapy on local recurrence and survival. Ann Surg Oncol 2020;27:1700-1707.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

CONSIDERAZIONI SPECIALI PER LA TERAPIA DI CONSERVAZIONE DEL SENO CHE RICHIEDE LA RT

Controindicazioni alla terapia di conservazione del seno (BCT), definita come chirurgia di conservazione del seno seguita da RT:

Assoluta (si raccomanda la mastectomia)

- Carcinoma mammario infiammatorio o carcinoma mammario invasivo con esteso coinvolgimento linfatico cutaneo o dermico
- Microcalcificazioni diffuse sospette o di aspetto maligno
- Incapacità di eliminare più margini patologici positivi dopo uno o più tentativi di riescisione, vedere [BINV-F](#)
- Mutazione omozigote di *ATM* (che spesso porta alla sindrome dell'atassia-telangiectasia) (categoria 2B)^a
- Malattia multicentrica con uno dei seguenti criteri^{1,b}:
 - ▶ Somministrazione di chemioterapia neoadiuvante o di terapia endocrina
 - ▶ Età ≤ 40
 - ▶ Carcinoma mammario triplo negativo (ER-, PR- e HER2-negativo)
 - ▶ Più di 2 lesioni che coinvolgono più di 2 quadranti in base alla valutazione RM
 - ▶ Qualsiasi lesione individuale ≥ 5 cm
 - ▶ Portatori di mutazioni di *BRCA*
 - ▶ DCIS puro multicentrico
 - ▶ Impossibilità di ottenere margini negativi (definiti come assenza di china sulla lesione per i tumori invasivi ± DCIS), vedere [BINV-F](#)
 - ▶ cN2–N3
 - ▶ Qualsiasi motivo che precluda la somministrazione di WBRT + boost adiuvante
- Pazienti con diagnosi di carcinoma mammario gestazionale che non possono ricevere la RT entro 12-16 settimane^a. Vedere [PREG-1](#).

Relative (la mastectomia deve essere presa in considerazione, ma la BCT potrebbe essere appropriata)

- Pazienti con predisposizione genetica nota al cancro al seno^b
- Mutazione patologica di p53 (sindrome di Li-Fraumeni) (categoria 2B)^{a,b}
 - ▶ [Vedere le NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#)
- Malattia attiva del tessuto connettivo che coinvolge la pelle (per esempio, sclerodermia o lupus)^a
- Anamnesi di precedenti radioterapie all'area interessata; è importante conoscere le dosi e i volumi prescritti^{a,c,2}

¹ Boughey JC, Rosenkranz KM, Ballman KV, et al. Local recurrence after breast-conserving therapy in patients with multiple ipsilateral breast cancer: Results from ACOSOG Z11102 (Alliance). J Clin Oncol 2023;41:3184-3193.

² Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, et al. Effectiveness of breast-conserving surgery and 3-dimensional conformal partial breast reirradiation for recurrence of breast cancer in the ipsilateral breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase 2 Clinical Trial. JAMA Oncol 2020;6:75-82.

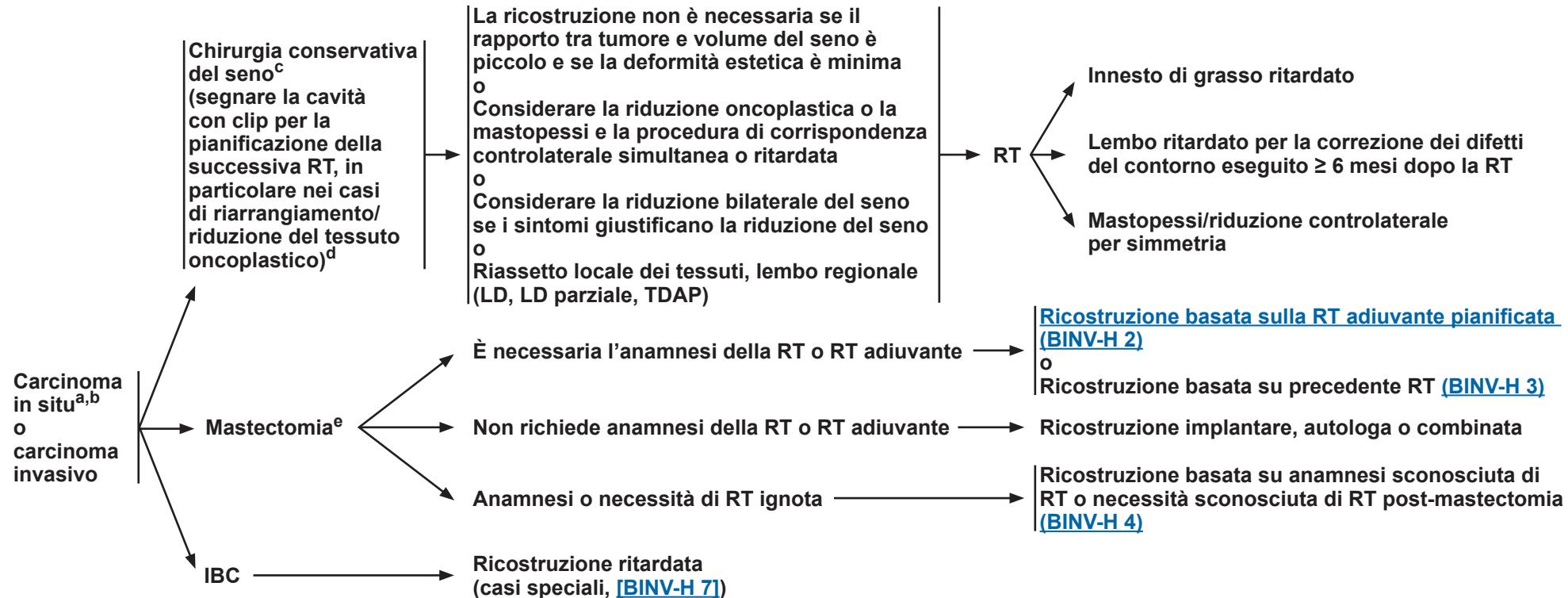
^a Controindicazioni alla somministrazione di radiazioni dove può esservi una maggiore tossicità.

^b Le pazienti con predisposizione genetica nota al cancro del seno possono essere soggette a un rischio maggiore di tumore mammario controlaterale o omolaterale dopo la terapia di conservazione del seno. Dovrebbero essere prese in considerazione strategie di riduzione del rischio, tra cui la mastectomia profilattica. [Vedere le NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#).

^c Per le pazienti >40 anni di età con 2 lesioni cTis-cT2 confermate da biopsia (con almeno un sito invasivo) dopo la valutazione RM, che intendono sottoporsi a una radioterapia adiuvante dell'intera mammella + boost, può essere presa in considerazione la terapia conservativa della mammella. See Boughey JC, et al. J Clin Oncol 2023;41:3184-3193.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

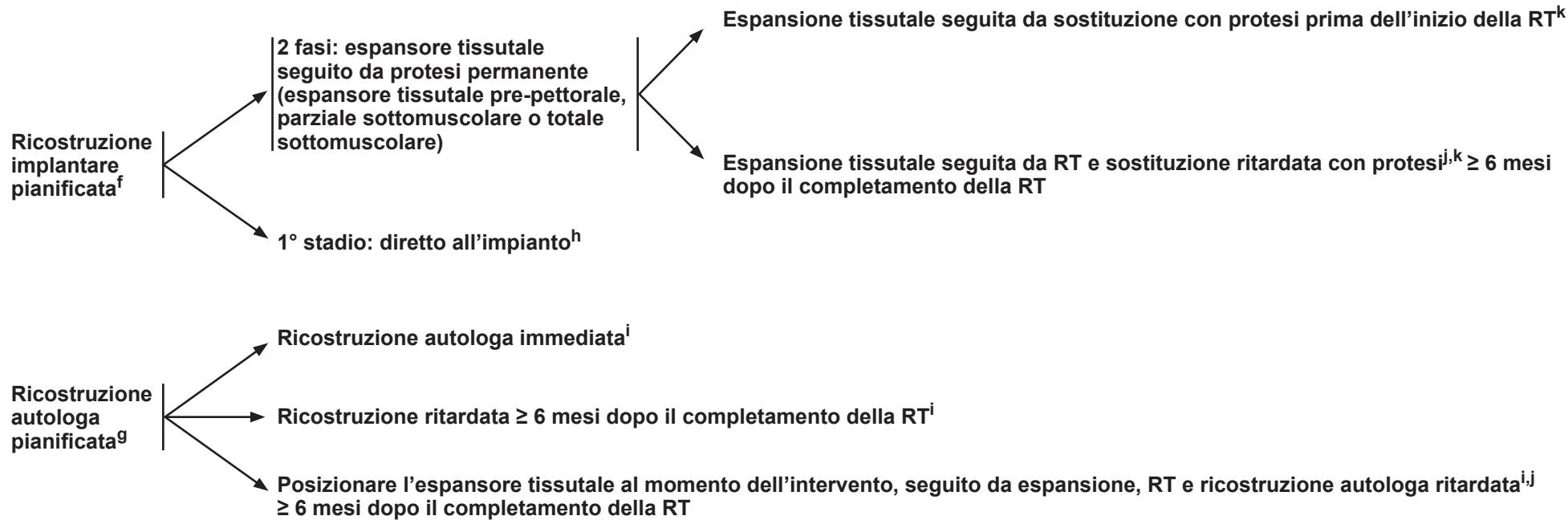
PRINCIPI DI RICOSTRUZIONE DEL SENO DOPO L'INTERVENTO CHIRURGICO



Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

PRINCIPI DI RICOSTRUZIONE DEL SENO DOPO L'INTERVENTO CHIRURGICO

RICOSTRUZIONE SULLA BASE DELLA RT ADIUVALENTE PIANIFICATA^{a,b}



^a [Principi generali di ricostruzione del seno \(BINV-H 5\).](#)

^b [Fattori della paziente che influenzano la scelta della ricostruzione \(BINV-H 6\).](#)

^f L'uso della RT aumenta sensibilmente il rischio basale di contrattura capsulare, deformità estetica, malposizione, esposizione della protesi, infezione e fallimento ricostruttivo.

^g I siti donatori comuni per il tessuto autologo includono l'addome (cioè, DIEP, MS-TRAM, SIEA, TRAM microchirurgico, TRAM peduncolato), la regione glutea (cioè, SGAP, IGAP), la coscia (cioè, TUG, VUG, DUG, PAP) e la schiena (cioè, LD, TDAP).

^h Determinato da ptosi e dimensioni pre-operatorie, dal desiderio della paziente in termini di dimensioni postoperatorie e dalla valutazione intraoperatoria di qualità e perfusione della pelle e dei tessuti molli, con considerazione per le controindicazioni relative specifiche della paziente (esempio: fumo, obesità) agli approcci a uno stadio rispetto a quelli a due stadi. Possono verificarsi problemi di guarigione con ritardo nell'inizio della RT.

ⁱ Valutare se ritardare la ricostruzione autologa fino al completamento della RT, in quanto la RT su un lembo può causare perdita di cosmesi e/o necrosi del grasso.

^j Può essere necessaria un consulto radio-oncologico per determinare se il volume dell'espansore tissutale controlaterale influenzerà il piano di trattamento RT. In alcuni casi, può essere necessario lo sgonfiamento controlaterale prima della simulazione TC. Il consulto radio-oncologico dovrebbe essere richiesto anche nei casi in cui si prevede un margine profondo stretto o positivo, in quanto ciò può avere un impatto sul posizionamento ottimale dell'espansore (pre o sottopettoriale). Delle clip vanno posizionate per identificare i margini ravvicinati/positivi per agevolare la determinazione del boost del letto tumorale.

^k La sostituzione dell'espansore tissutale con la protesi deve essere programmata in modo da evitare qualsiasi ritardo nella RT adiuvente.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

PRINCIPI DI RICOSTRUZIONE DEL SENO DOPO L'INTERVENTO CHIRURGICO

RICOSTRUZIONE BASATA SU PRECEDENTE ANAMNESI DI RT^{a,b}

Carcinoma ricorrente
dopo la conservazione
del seno con RT

Valutare i tessuti molli in via
pre-operatoria e intraoperatoriaⁱ

Autologo (preferibile) o combinazioneⁿ

1° stadio: diretto all'impianto

2° stadio: espansore tissutale seguito
dall'impianto

Inadeguata^m

Autologo (preferibile) o combinazione^{n,o}

Ricostruzione ritardata
dopo mastectomia e RT

Valutare i tessuti molli in via
pre-operatoria e intraoperatoriaⁱ

Autologo (preferibile) o combinazione^{n,o}

2 fasi: espansore tissutale seguito da impianto
o tessuto autologo

Inadeguata^m

Autologo (preferibile) o combinazione^{n,o}

^a [Principi generali di ricostruzione del seno \(BINV-H 5\)](#).

^b [Fattori della paziente che influenzano la scelta della ricostruzione \(BINV-H 6\)](#).

ⁱ La valutazione comprende l'esame clinico e può anche includere tecnologie intraoperatorie per valutare la perfusione.

^m Nelle pazienti con anamnesi di RT al seno, la ricostruzione con protesi comporta un rischio significativamente maggiore di contrattura capsulare, deformità estetica, malposizione, esposizione della protesi, infezione e fallimento ricostruttivo.

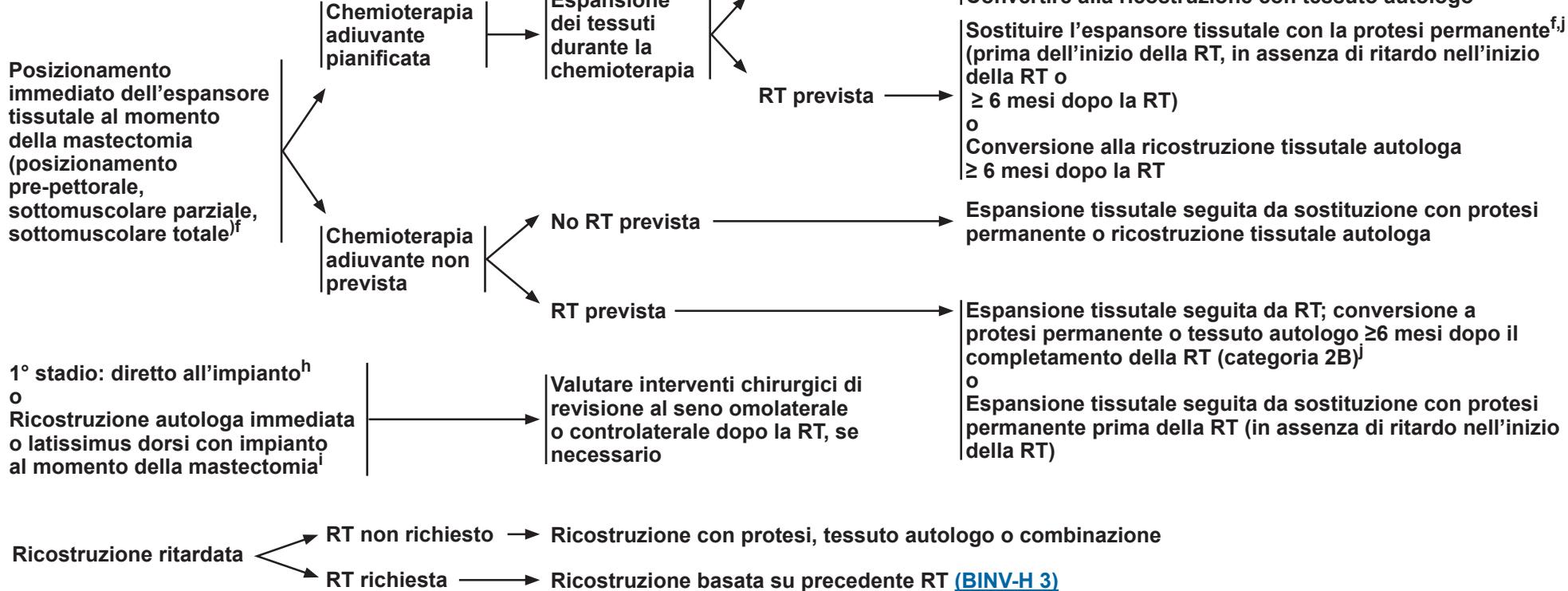
ⁿ L'aggiunta del lembo di latissimus alle protesi nelle pazienti precedentemente irradiate attenua molti degli effetti specificati nella nota precedente.

^o Nelle pazienti con ricostruzione ritardata, i tessuti molli sono spesso limitati anche con l'aggiunta di un lembo di latissimus. Il posizionamento del lembo di latissimus + espansore tissutale può essere richiesto se sotto il lembo di latissimus non è possibile alloggiare un protesi permanente.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

PRINCIPI DI RICOSTRUZIONE DEL SENO DOPO L'INTERVENTO CHIRURGICO

RICOSTRUZIONE BASATA SU NESSUNA O IGNOTA ANAMNESI DI RT O NECESSITÀ DI RT POST-MASTECTOMIA^{a,b}



^a [Principi generali di ricostruzione del seno \(BINV-H 5\)](#).

^b [Fattori della paziente che influenzano la scelta della ricostruzione \(BINV-H 6\)](#).

^f L'uso della RT aumenta sensibilmente il rischio basale di contrattura capsulare, deformità estetica, malposizione, esposizione della protesi, infezione e fallimento ricostruttivo.

^h Determinato da ptosi e dimensioni pre-operatorie, dal desiderio della paziente in termini di dimensioni postoperatorie e dalla valutazione intraoperatoria di qualità e perfusione della pelle e dei tessuti molli, con considerazione per le controindicazioni relative specifiche della paziente (esempio: fumo, obesità) agli approcci a uno stadio rispetto a quelli a due stadi. Possono verificarsi problemi di guarigione con ritardo nell'inizio della RT.

ⁱ Valutare se ritardare la ricostruzione autologa fino al completamento della RT, in quanto la RT su un lembo può causare perdita di cosmesi e/o necrosi del grasso.

^j Può essere necessaria un consulto radio-oncologico per determinare se il volume dell'espansore tissutale controlaterale influenzerà il piano di trattamento RT. In alcuni casi, può essere necessario lo sgonfiamento controlaterale prima della simulazione TC. Il consulto radio-oncologico dovrebbe essere richiesto anche nei casi in cui si prevede un margine profondo stretto o positivo, in quanto ciò può avere un impatto sul posizionamento ottimale dell'espansore (pre o sottopettoriale). Delle clip vanno posizionate per identificare i margini ravvicinati/positivi per agevolare la determinazione del boost del letto tumorale.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

PRINCIPI DI RICOSTRUZIONE DEL SENO DOPO L'INTERVENTO CHIRURGICO

Principi generali della ricostruzione del seno

- La ricostruzione del seno può essere un'opzione per qualsiasi paziente che riceve un trattamento chirurgico per il cancro del seno. Tutte le pazienti che si sottopongono al trattamento del cancro del seno dovrebbero essere istruite sulle opzioni di ricostruzione del seno adattate alla loro situazione clinica individuale. Tuttavia, la ricostruzione del seno non deve però interferire con una gestione chirurgica, medica e radiologica appropriata del cancro o con l'ambito del trattamento chirurgico appropriato per questa malattia. Il coordinamento della consultazione e del trattamento chirurgico con un chirurgo ricostruttivo dovrebbe avere luogo entro un lasso di tempo ragionevole. Il processo di ricostruzione del seno non deve governare i tempi o la portata del trattamento chirurgico appropriato per questa malattia. La disponibilità o la praticità della ricostruzione del seno non devono comportare il ritardo o il rifiuto di un appropriato intervento chirurgico, medico e radiologico.
- Alcune pazienti possono scegliere di non avere la ricostruzione dopo la mastectomia. L'opzione di sottoporsi alla sola mastectomia con una chiusura ottimizzata chirurgicamente dovrebbe essere offerta a tutte le pazienti come parte di una discussione completa delle opzioni di ricostruzione. Raggiungere il risultato ottimale in questo scenario può richiedere ulteriori procedure oltre alla mastectomia iniziale. [Vedere BINV-H \(6\)](#) per i fattori della paziente che influenzano la scelta della ricostruzione.
- La scelta dell'opzione di ricostruzione si basa su una valutazione del trattamento del cancro, delle abitudini corporee della paziente, dell'obesità, del passato da fumatrice, delle comorbidità e delle preoccupazioni della paziente. Fumo e obesità (classe 2 e 3 dell'OMS) aumentano il rischio di complicanze pre-operatorie per tutti i tipi di ricostruzione del seno. Le pazienti con questi fattori elevati di rischio dovrebbero essere consigliate sul loro maggiore rischio di complicanze in seguito alla ricostruzione del seno, che possono includere complicanze del sito donatore/ernie e rigonfiamenti della parete addominale, guarigione tardiva, necrosi del lembo cutaneo della mastectomia, fallimento totale del lembo (obesità) e fallimento dell'impianto (fumo).
- La ricostruzione areolare del capezzolo dovrebbe essere offerta alle pazienti se il complesso areola-capezzolo (NAC) è stato rimosso come parte del loro trattamento del cancro. Sono disponibili varie tecniche per la ricostruzione del capezzolo. Il tatuaggio tridimensionale (3-D) può essere offerto alle pazienti come opzione per la ricostruzione NAC.
- Inoltre, alle pazienti che non sono soddisfatte del risultato cosmetico dopo il completamento del trattamento del cancro del seno, dovrebbe essere offerta una consultazione di chirurgia ricostruttiva.
- Le pazienti di cui sono note mutazioni genetiche che aumentano il rischio di cancro del seno possono scegliere di sottoporsi alla mastectomia bilaterale profilattica con ricostruzione. La ricostruzione può essere eseguita con protesi, tessuto autologo o una combinazione di protesi con tessuto autologo.
- La mastectomia skin-sparing dovrebbe essere eseguita da un team esperto di chirurgia mammaria operante in modo coordinato e multidisciplinare per guidare correttamente la paziente nella scelta della mastectomia skin-sparing, determinare la sequenza ottimale della o delle procedure ricostruttive in relazione alle terapie adiuvanti ed eseguire una resezione che raggiunga margini chirurgici adeguati.
- La chirurgia di revisione può essere necessaria dopo la ricostruzione del seno. Questo può includere procedure come l'innesto di grasso, la mastopessi, la lipectomia diretta/assistita da aspirazione, le procedure controlaterali (nei casi di ricostruzione unilaterale) e altro. Le pazienti dovrebbero essere informate prima della ricostruzione della possibile necessità di successiva chirurgia di revisione.

[Continua](#)

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

BINV-H
5 DI 7



PRINCIPI DI RICOSTRUZIONE DEL SENO DOPO L'INTERVENTO CHIRURGICO

Fattori della paziente che influenzano la ricostruzione del seno

- La ricostruzione del seno è elettiva e le pazienti possono scegliere di non averla. Le singole pazienti si presentano prima dell'intervento con una varietà di fattori che possono influenzare la scelta della ricostruzione, il rischio di complicanze, la morbilità del sito donatore e il risultato estetico. Ognuno di questi fattori deve essere preso in considerazione, insieme al desiderio della paziente, per scegliere il metodo di ricostruzione ottimale.
- Desiderio della paziente
 - La paziente può propendere con forza verso una forma di ricostruzione dopo essere stata edotta delle diverse opzioni. La ricostruzione del seno deve essere una decisione condivisa.
- Comorbidità mediche
 - Le comorbidità mediche possono precludere procedure ricostruttive più lunghe come la ricostruzione tissutale autologa in alcune pazienti.
 - La selezione del metodo ricostruttivo prescelto deve prendere in considerazione le comorbidità della paziente.
 - Il diabete scarsamente controllato è un fattore di rischio per le complicanze postoperatorie sia nella ricostruzione con protesi che in quella con tessuto autologo.
 - Le pazienti dovrebbero essere sottoposte a screening per la trombofilia personale o familiare. La trombofilia può provocare il fallimento della ricostruzione microchirurgica o eventi tromboembolici.
- Uso del tabacco
 - Il fumo è stato associato a un aumento dei rischi di ritardata guarigione della ferita, necrosi del lembo della mastectomia, necrosi del NAC nel setting della mastectomia nipple-sparing, infezione e fallimento della ricostruzione basata sull'impianto. Nella ricostruzione con lembo libero, il fumo aumenta il rischio di complicanze del sito donatore. Le pazienti dovrebbero essere incoraggiate a smettere di fumare prima della ricostruzione.
 - Non è stato evidenziato in modo definitivo che il fumo aumenti il rischio di trombosi microvascolare nella ricostruzione del seno con lembo libero.
- Dimensione/forma del seno
 - Se la paziente presenta macromastia o ptosi significativa, può essere presa in considerazione la mastectomia con pattern di riduzione con ricostruzione tissutale implantare o autologa o tecniche di riduzione oncoplastiche.
 - Le limitazioni di volume degli impianti possono precludere una ricostruzione accettabile nelle pazienti con macromastia se la conservazione del volume è una priorità.
- BMI
 - Le pazienti con un BMI marcatamente elevato possono essere a maggior rischio di complicanze infettive e sieromi, nonché di complicanze del sito donatore dalla ricostruzione autologa, compresa la guarigione ritardata e la formazione di ernie. Può essere eseguita una ricostruzione immediata, ma la ricostruzione ritardata può essere presa in considerazione se la paziente è motivata a perdere peso. Le tecniche di riduzione oncoplastica possono essere prese in considerazione se la mammella è grande/ptotica.
- Linfoma anaplastico a grandi cellule associato a protesi mammaria (BIA-ALCL)
 - Esiste un'associazione tra alcuni tipi di protesi mammarie testurizzate e il BIA-ALCL. Il rischio sembra variare in base al metodo di testurizzazione. Le pazienti con anamnesi passata o attuale di protesi testurizzate dovrebbero seguire il follow-up con il loro chirurgo ricostruttivo.

[Vedere le NCCN Guidelines for T-Cell Lymphomas.](#)

[Continua](#)

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

PRINCIPI DI RICOSTRUZIONE DEL SENO DOPO L'INTERVENTO CHIRURGICO

Casi speciali

• Mastectomia nipple-sparing

- ▶ Le procedure di conservazione del NAC possono essere un'opzione per pazienti accuratamente selezionate da team multidisciplinari esperti. I dati retrospettivi supportano l'uso delle procedure con conservazione del NAC per il carcinoma mammario in stadio iniziale, DCIS, procedure di riduzione del rischio e in alcuni tumori invasivi localmente avanzati (cioè, con risposta clinica completa alla chemioterapia pre-operatoria e nessun coinvolgimento del capezzolo con il cancro).
- ▶ Le controindicazioni al NAC includono: l'evidenza clinica o radiografica pre-operatoria di un coinvolgimento del capezzolo, compresa la malattia di Paget, perdite di sangue dal capezzolo associate a una neoplasia, IBC, e/o risultati di diagnostica per immagini che suggeriscono un coinvolgimento maligno del capezzolo o dei tessuti subareolari.
- ▶ La valutazione del margine del capezzolo è obbligatoria e deve essere chiaramente indicata sul campione.
- ▶ La forma e le dimensioni del seno e la posizione del capezzolo prima dell'intervento devono essere tenute in conto nel decidere se eseguire la mastectomia con conservazione del NAC. Le pazienti con un volume del seno da piccolo a moderato e buona posizione del capezzolo sono candidate ideali. Nelle pazienti con seni di grandi dimensioni o significativamente ptotici, le mastectomie con conservazione del NAC possono essere offerte in casi selezionati utilizzando vari modelli di riduzione o tecniche di ritardo per aumentare la perfusione del NAC, in modo immediato o ritardato, a condizione che ciò non ritardi la cura oncologica. Anche la valutazione intraoperatoria della perfusione del NAC dovrebbe rientrare nella definizione della decisione di conservare il NAC o rimuoverlo.
- ▶ Le pazienti dovrebbero essere consigliate sul rischio di guarigione ritardata, necrosi del capezzolo, perdita di pigmentazione, perdita di sensibilità, perdita di proiezione e necessità di rimozione successiva del NAC.
- ▶ La nitroglicerina topica al 2% (45 mg di dose totale) usata a scopo profilattico ha dimostrato di ridurre la necrosi del lembo cutaneo della mastectomia sia nella mastectomia skin-sparing che in quella nipple-sparing in uno studio di controllo randomizzato.

• Carcinoma mammario infiammatorio

- ▶ La ricostruzione ritardata dopo la mastectomia per IBC rimane lo standard clinico, per diverse ragioni. La necessità di resecare la pelle coinvolta annulla i benefici della mastectomia skin-sparing per la ricostruzione immediata e gli alti tassi di recidiva locale e a distanza giustificano una RNI completa e tempestiva, il che può essere tecnicamente più impegnativo o soggetto a ritardi dopo la ricostruzione immediata.
- ▶ I progressi nella terapia multimodale hanno migliorato la sopravvivenza a 5 anni nelle pazienti con IBC, giustificando gli studi clinici per verificare se la ricostruzione immediata può essere appropriata per alcune pazienti con IBC, ma né i risultati né le caratteristiche cliniche per predire tali risultati sono al momento noti.
- ▶ Nella rara circostanza clinica in cui l'estensione dell'escissione cutanea al momento della mastectomia preclude la chiusura primaria o locale, la ricostruzione del difetto della parete toracica con tessuto autologo è necessaria e la ricostruzione immediata concomitante può avere luogo.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

PRINCIPI DI RADIOTERAPIA

Ottimizzazione della somministrazione della terapia individuale

- È importante personalizzare la pianificazione e la somministrazione della RT.
 - ▶ La pianificazione del trattamento basata sulla TC 3D dovrebbe essere utilizzata di routine per delineare i volumi bersaglio e gli organi a rischio e valutare la distribuzione della dose nell'intero volume di trattamento.
 - ▶ La radiazione alla parete del seno/torace e alle regioni nodali è generalmente fornita con fotoni ± elettroni a energia singola o mista.
 - ▶ La pianificazione del trattamento deve essere ottimizzata per migliorare al massimo l'omogeneità nel volume bersaglio, riducendo al minimo la dose agli organi a rischio.
 - ▶ Tecniche aggiuntive come il controllo respiratorio (inspirazione profonda, apnea), il posizionamento prone e i blocchi cardiaci possono anche essere utilizzate per cercare di ridurre ulteriormente la dose al cuore, ai polmoni e ai tessuti normali adiacenti.
 - ▶ Si dovrebbe come minimo procedere a imaging settimanale per verificare l'impostazione del trattamento. Un ricorso più frequente all'imaging potrebbe essere necessario in casi selezionati con riproducibilità inconsistente. La radioterapia guidata da immagini (IGRT) può essere utilizzata con la tecnica di controllo respiratorio DIBH (Deep Inspiration Breath Hold) per ridurre l'esposizione dei tessuti normali di cuore, polmoni o fegato.
 - ▶ Gli istogrammi dose-volume (DVH) devono essere utilizzati per valutare la dose e i vincoli ai tessuti normali (esempio, cuore e polmone) e per pianificare i volumi bersaglio (PTV).
- È comune che la RT seguva la chemioterapia quando questa è indicata.

Irradiazione dell'intera mammella

- La definizione di obiettivo è il tessuto mammario a rischio.
- Dosaggio RT:
 - ▶ L'intera mammella dovrebbe ricevere una dose ipofrazionata di 40-42,5 Gy in 15-16 frazioni; in casi selezionati possono essere considerati 45-50,4 Gy in 25-28 frazioni.
 - ▶ Un boost al letto tumorale è raccomandato nelle pazienti a più alto rischio di recidiva. Le dosi di boost tipiche sono 10-16 Gy in 4-8 frazioni.
 - ▶ La WBRT ultra-ipofrazionata di 28,5 Gy erogata in 5 frazioni (una volta a settimana) può essere considerata per pazienti selezionate di età >50 anni dopo la BCS con malattia in fase iniziale e linfonodi negativi, in particolare quando il boost non è previsto.^{a,b}
 - Il boost della cavità della lumpectomia può essere fornito usando elettroni orizzontali (en-face), fotoni o brachiterapia.

^a In alternativa, si può prendere in considerazione la somministrazione di 26 Gy in 5 frazioni giornaliere nell'arco di una settimana, anche se i dati oltre i 5 anni per recidiva locale e tossicità non sono ancora disponibili per questo regime. [Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet 2020;395:1613-1626.]

^b Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, et al. Ten-year results of FAST: A randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. J Clin Oncol 2020;38:3261-3272.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

PRINCIPI DI RADIOTERAPIA

Trattamento radiante post mastectomia (inclusa la ricostruzione del seno)

- L'obiettivo include la parete toracica omolaterale e l'intera cicatrice della mastectomia ± i siti di drenaggio quando indicato.
 - La RT nodale regionale viene tipicamente somministrata con la parete toracica. Vedere in basso.
- Nel caso di cT3N0, le caratteristiche ad alto rischio per la valutazione della PMRT includono, ma non solo, la giovane età e/o LVI.
- In base alle considerazioni anatomiche e alla presenza di ricostruzione, sono appropriate varie tecniche 3D, IMRT o VMAT che utilizzano fotoni e/o elettroni.
- Dosaggio e dettagli PMRT:
 - L'uso di routine del bolo non è raccomandato. Il bolo deve essere preso in considerazione in caso di utilizzo di IBC o in situazioni clinico-patologiche in cui la dose sulla pelle potrebbe non essere adeguata.
 - Il boost della cicatrice della parete toracica di 10-16 Gy/fx a 1,8-2,0 Gy/fx per un totale di 5-8 frazioni può essere somministrato con o senza bolo utilizzando elettroni o fotoni.
 - La dose di RT della parete toracica è di 45-50,4 Gy a 1,8-2 Gy/fx in 25-28 frazioni. Le pazienti non sottoposte a ricostruzione mammaria possono ricevere in alternativa 40 Gy a 2,67 Gy/fx o 42,5 Gy a 2,66 Gy/fx.

Radiazione nodale regionale

- Per i linfonodi sopra/infraclavicolari e ascellari, la profondità di prescrizione varia in base all'anatomia del paziente.
- I linfonodi regionali dovrebbero essere contornati quando si considera la RT regionale nodale. Fare riferimento agli atlanti del seno per le linee guida di contorno.^{c,d}
- Dosaggio RT:
 - La dose ai linfonodi regionali è di 45-50,4 Gy a 1,8-2 Gy/fx; le pazienti non sottoposte a ricostruzione mammaria possono ricevere in alternativa 40 Gy a 2,67 Gy/fx o 42,5 Gy a 2,66 Gy/fx.
 - Un boost supplementare di RT può essere somministrato a linfonodi grossolanamente coinvolti o ingrossati (cioè, mammari interni, sopra/infraclavicolari) che non sono stati rimossi chirurgicamente.

RT con terapia sistemica pre-operatoria o adiuvante

- Nelle pazienti trattate con terapia sistemica pre-operatoria, la RT adiuvante si basa sullo stadio massimo della malattia (cioè, stadio clinico, stadio patologico, caratteristiche del tumore) alla diagnosi (prima della terapia sistemica pre-operatoria) e sui risultati della patologia dopo la terapia sistemica pre-operatoria.
- Sequenziamento della RT con terapia sistemica:
 - È comune che la RT segua la chemioterapia quando questa è indicata. Tuttavia,
 - CMF (ciclofosfamide/metotrexato/fluorouracile) è l'unico regime standard che può essere somministrato in concomitanza con la RT.
 - La capecitabina viene tipicamente somministrata dopo il completamento della RT.
 - Olaparib dovrebbe essere somministrato dopo il completamento della RT.
 - I dati disponibili suggeriscono che la terapia endocrina sequenziale o concomitante con la RT è accettabile. A causa della combinazione di effetti collaterali, può essere preferibile iniziare la terapia endocrina al termine della RT.
 - ◊ Abemaciclib deve essere iniziato dopo il completamento della chirurgia/RT/chemioterapia, in concomitanza con la terapia endocrina.
 - La terapia adiuvante mirata a HER2 ± la terapia endocrina può essere somministrata in concomitanza con la RT.

^c Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. Radiother Oncol 2015;114:3-10.

^d Gentile MS, Usman AA, Neuschler EI, et al. Contouring guidelines for the axillary lymph nodes for the delivery of radiation therapy in breast cancer: Evaluation of the RTOG Breast Cancer Atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93:257-265.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

PRINCIPI DI RADIOTERAPIA

Irradiazione parziale accelerata della mammella (APBI)/Irradiazione parziale della mammella (PBI)

- L'APBI/PBI offre un controllo locale paragonabile a quello della WBRT in pazienti selezionate con carcinoma mammario a basso rischio in stadio iniziale. Tuttavia, non è stato determinato quale sia la tecnica/frazionamento APBI/PBI con fasci esterni ottimali per ridurre al minimo gli effetti estetici a lungo termine.

► Le pazienti sono incoraggiate a partecipare a studi clinici.

► Il Comitato NCCN raccomanda l'APBI/PBI per tutte le pazienti senza mutazioni *BRCA 1/2* che soddisfano i criteri delineati nella dichiarazione di consenso ASTRO 2016 per le linee guida all'uso di APBI/PBI.

Secondo i criteri ASTRO 2016, le pazienti di età ≥ 50 anni sono "idonee" per l'APBI/PBI se hanno:

- ◊ Carcinoma duttale invasivo di dimensioni ≤ 2 cm (malattia pT1) con margini negativi di larghezza ≥ 2 mm, nessuna LVI e tumori ER-positivi
- ◊ Grado nucleare basso/intermedio, DCIS rilevato allo screening di dimensioni $\leq 2,5$ cm con larghezza dei margini negativa di ≥ 3 mm.

- Dosaggio RT:

Regime	Metodo	Bibliografia
30 Gy/5 frazioni QOD (preferibile)	RT radiante esterna (EBRT)^e	Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. Eur J Cancer 2015;51:451-463. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, et al. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast cancer: Long-term results of the randomized phase III APBI-IMRT-Florence Trial. J Clin Oncol 2020;38:4175-4183.
40 Gy/15 frazioni	EBRT	Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2017;390:1048-1060.
34 Gy/10 frazioni BID	Palloncino/Interstiziale	Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. Lancet 2019;394:2155-2164.
38,5 Gy/10 frazioni BID	EBRT	Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. Lancet 2019;394:2165-2172.

^e Il protocollo imponeva l'IMRT.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

CONSIDERAZIONI SPECIALI PER IL CANCRO DEL SENO NEI MASCHI (SESSO ASSEGNATO ALLA NASCITA)

Le raccomandazioni NCCN sono state sviluppate per essere inclusive degli individui di tutte le identità sessuali e di genere nella misura più ampia possibile. In questa pagina, i termini maschi e donne si riferiscono al sesso assegnato alla nascita.

- Pochi maschi sono stati inclusi in studi sul cancro del seno.¹ Pertanto, le raccomandazioni riguardanti la gestione del cancro del seno nei maschi sono generalmente estrapolate dai risultati degli studi clinici incentrati sul cancro del seno nelle donne.
- Anche se ci sono alcune differenze biologiche e cliniche tra il cancro del seno nei maschi e nelle donne, la gestione del cancro del seno nei maschi è simile in generale alla gestione del cancro del seno nelle donne, con le seguenti considerazioni speciali pertinenti ai pazienti maschi²:
 - ▶ Genetica: Il Comitato NCCN raccomanda di prendere in considerazione i test genetici per tutti i maschi con cancro del seno ([Vedere le NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#)).
 - ▶ Chirurgia del seno: storicamente, i maschi con cancro del seno ricevono più spesso la mastectomia che la BCS. La terapia conservativa del seno viene però eseguita sempre più spesso nei maschi e l'evoluzione dei dati indica che la conservazione del seno nei maschi è associata a risultati equivalenti alla mastectomia e che è sicura e fattibile. Le decisioni sulla conservazione del seno rispetto alla mastectomia dovrebbero essere determinate per i maschi secondo criteri simili a quelli usati per le donne.²⁻⁹
 - ▶ Chirurgia dei linfonodi ascellari: come nelle donne, la SLNB dovrebbe essere eseguita in caso di cancro del seno maschile con un'ascella clinicamente negativa.^{2,4}
 - ▶ RT: le indicazioni per le radiazioni dopo l'intervento al seno nei maschi con cancro del seno sono le stesse che per le donne con cancro del seno.^{2,5,10,11}
 - ▶ Uso di test molecolari: i dati sono limitati per quanto riguarda l'uso di test molecolari per valutare la prognosi e prevedere il beneficio della chemioterapia nei maschi con cancro del seno.² I dati disponibili suggeriscono che il punteggio di recidiva del test a 21 geni fornisce informazioni prognostiche nei maschi con carcinoma mammario.^{12,13}
 - ▶ Terapia sistemica pre-operatoria/adiuvante: la chemioterapia con/senza terapia mirata a HER2 è raccomandata per i maschi con cancro del seno secondo le linee guida per le donne con cancro del seno.² Le opzioni per la terapia endocrina adiuvante per i maschi con cancro del seno includono il tamoxifene per 5-10 anni o, se il tamoxifene è controindicato, un analogo del GnRH più un inibitore dell'aromatasi. Nei maschi, il trattamento adiuvante singolo con un inibitore dell'aromatasi è stato associato a risultati inferiori rispetto al solo tamoxifene, probabilmente a causa di una soppressione inadeguata dell'estradiolo e non è raccomandato.^{2,14-17}
 - ▶ Follow-up dopo il trattamento della malattia allo stadio iniziale: ci sono solo dati limitati a sostegno dello screening per il cancro del seno nei maschi. Il Comitato NCCN raccomanda la valutazione della densità ossea al basale e ogni 2 anni nei maschi con cancro del seno che ricevono una terapia adiuvante con analoghi del GnRH. La bassa densità ossea deve essere gestita secondo le linee guida standard.¹⁸
 - ▶ Terapia sistemica per la malattia avanzata: la gestione del cancro del seno avanzato nei maschi è simile a quella delle donne; è tuttavia preferibile che quando si utilizza un inibitore dell'aromatasi, venga somministrato contemporaneamente un analogo del GnRH.² I dati disponibili suggeriscono che il fulvestrant come singolo agente ha un'efficacia simile nei maschi e nelle donne.¹⁹ Agenti più recenti come gli inibitori di CDK4/6 in combinazione con un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant, gli inibitori di mTOR e gli inibitori di PI3CA non sono stati valutati sistematicamente in studi clinici nei maschi con cancro del seno. Tuttavia, i dati disponibili nel mondo reale suggeriscono profili di efficacia e sicurezza comparabili ed è ragionevole raccomandare questi agenti ai maschi sulla base dell'estrappolazione dei dati da studi composti in gran parte da partecipanti donna con cancro del seno avanzato. Le indicazioni e le raccomandazioni per la chemioterapia, la terapia mirata a HER2, l'immunoterapia e gli inibitori PARP per il cancro del seno avanzato nei maschi sono simili a quelle per il cancro del seno avanzato nelle donne.¹

Bibliografia

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

CONSIDERAZIONI SPECIALI PER IL CANCRO DEL SENO NEI MASCHI (SESSO ASSEGNATO ALLA NASCITA)
BIBLIOGRAFIA

- ¹ Duma N, Hoversten KP, Ruddy KJ. Exclusion of male patients in breast cancer clinical trials. *JNCI Cancer Spectr* 2018;2:pk018.
- ² Gao Y, Goldberg JE, Young TK, et al. Breast cancer screening in high-risk men: A 12-year longitudinal observational study of male breast imaging utilization and outcomes. *Radiology* 2019;293:282-291.
- ³ Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018;29:405-417.
- ⁴ Cloyd JM, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients: analysis of SEER, 1983-2009. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1545-1550.
- ⁵ Bateni SB, Davidson AJ, Arora M, et al. Is breast-conserving therapy appropriate for male breast cancer patients? A National Cancer Database analysis. *Ann Surg Oncol* 2019;26:2144-2153.
- ⁶ Zaenger D, Rabatic BM, Dasher B, Mourad WF. Is breast conserving therapy a safe modality for early-stage male breast cancer? *Clin Breast Cancer* 2016;16:101-104.
- ⁷ Leone J, Zwenger AO, Leone BA, et al. Overall survival of men and women with breast cancer according to tumor subtype: A population-based study. *Am J Clin Oncol* 2019;42:215-220.
- ⁸ Elmi M, Sequeira S, Azin A, et al. Evolving surgical treatment decisions for male breast cancer: an analysis of the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) database. *Breast Cancer Res Treat* 2018;171:427-434.
- ⁹ Fields EC, DeWitt P, Fisher CM, Rabinovitch R. Management of male breast cancer in the United States: a surveillance, epidemiology and end results analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:747-752.
- ¹⁰ Flynn LW, Park J, Patil SM, et al. Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2008;206:616-621.
- ¹¹ Jardel P, Vignot S, Cutuli B, et al. Should adjuvant radiation therapy be systematically proposed for male breast cancer? A systematic review. *Anticancer Res* 2018;38:23-31.
- ¹² Massarweh SA, Sledge GW, Miller DP, et al. Molecular characterization and mortality from breast cancer in men. *J Clin Oncol* 2018;36:1396-1404.
- ¹³ Grenader T, Yerushalmi R, Tokar M, et al. The 21-gene recurrence score assay (Oncotype DX) in estrogen receptor-positive male breast cancer: experience in an Israeli cohort. *Oncology* 2014;87:1-6.
- ¹⁴ Hayes FJ, Seminara SB, Decruz S, et al. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3027-3035.
- ¹⁵ Mauras N, O'Brien KO, Klein KO, Hayes V. Estrogen suppression in males: metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2370-2377.
- ¹⁶ Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:465-470.
- ¹⁷ Harlan LC, Zujewski JA, Goodman MT, Stevens JL. Breast cancer in men in the United States: a population-based study of diagnosis, treatment, and survival. *Cancer* 2010;116:3558-3568.
- ¹⁸ Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11 Suppl 3:S1-50; quiz S51.
- ¹⁹ Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Fulvestrant and male breast cancer: a case series. *Ann Oncol* 2013;24:265-266.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

PRINCIPI DI TERAPIA ENDOCRINA ADIUVENTE
(per pT1-3pN+M0)

Principi generali

- Tumori positivi ai recettori ormonali (HR+): i tumori al seno possono essere positivi per i recettori degli estrogeni (ER+), per i recettori del progesterone (PR+) o per entrambi (ER+/PR+). Vedere [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).
 - ▶ Tumori ER+: il test ER va usato per determinare se la paziente è candidabile alle terapie endocrine.^a Le pazienti con tumori con colorazione ER IHC tra 1% e 100% sono considerate ER-positive e idonee alle terapie endocrine, i dati per il sottogruppo di tumori con risultati ER-basso-positivo (1%-10%) sono più limitati. Il gruppo ER-basso-positivo è eterogeneo con un comportamento biologico spesso simile ai tumori ER-negativi; la considerazione individuale dei rischi e benefici della terapia endocrina e delle terapie adiuvanti aggiuntive deve quindi essere incorporata nel processo decisionale.
 - ▶ Tumori PR+: le pazienti con tumori ER-negativi e PR+ possono essere prese in considerazione per le terapie endocrine, ma i dati su questo gruppo sono considerati limitati. Si applicano gli stessi principi di interpretazione generale, ma il PR dovrebbe essere interpretato come positivo (se l'1%-100% delle cellule mostra colorazione del nucleo) o negativo (se <1% o 0% delle cellule mostra colorazione del nucleo).
- Considerando che la maggior parte di tutti i tumori al seno HR+ sono ER+ o ER+/PR+ e che i tumori ER-negativo/PR+ sono relativamente poco diffusi, i tumori ER e/o PR+ sono indicati come HR+ in tutte le linee guida.
- L'entità della riduzione del rischio derivante dalla terapia endocrina adiuvante dipende da:
 - ▶ Livello di espressione di ER: una bassa espressione di ER+ ha minori probabilità di trarre beneficio dalla terapia endocrina.
 - ▶ Punteggio di recidiva (RS) nei risultati del test di espressione genica: i pazienti con RS elevato otterranno un beneficio relativamente minore dalla sola terapia endocrina adiuvante rispetto a quelli con RS basso.

Candidate alla soppressione ovarica + terapia endocrina

- Pre-menopausa
- Tumori endocrino-sensibili con un rischio di recidiva sufficientemente elevato, in cui l'ulteriore riduzione assoluta della recidiva rispetto al solo tamoxifene giustifica la tossicità aggiuntiva (giovane età, tumore di alto grado, coinvolgimento dei linfonodi).^b

Valutazione della funzionalità ovarica

- Lo stato di menopausa non può essere determinato durante la somministrazione della soppressione della funzione ovarica.^a
- Monitorare i livelli di estradiolo e di ormone follicolo-stimolante (FSH)/LH:
 - ▶ Se di età inferiore a 60 anni e in amenorrea da ≤12 mesi prima del trattamento con terapia endocrina adiuvante
 - ▶ Amenorrea dopo chemioterapia o dopo tamoxifene +/- soppressione della funzionalità ovarica (OFS).
 - ▶ Dopo il passaggio da tamoxifene a un AI o in caso di sospensione della OFS.
 - ▶ Prima della dose successiva dell'agonista GnRH, in particolare nelle donne di età inferiore a 45 anni. La frequenza dei test dei livelli di estradiolo e FSH/LH deve essere individualizzata.
- Gli AI possono stimolare la funzionalità ovarica. Se si verifica un sanguinamento vaginale durante la terapia con AI, contattare immediatamente il medico.

Metodi per l'OFS

- Agonisti del GnRH
 - ▶ Goserelina 3,6 mg SC ogni 4 settimane o 10,8 mg SC ogni 12 settimane
 - ▶ Leuprolide 3,75-7,5 mg IM ogni 4 settimane o 11,25-22,5 mg IM ogni 12 settimane
- Radioterapia
- Ovariectomia bilaterale

Inizio dell'OFS

- Con inizio della chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante)
- Se non è prevista la chemioterapia, l'OFS deve essere iniziata da sola per almeno 1-2 cicli o in concomitanza con il tamoxifene fino a quando il livello di estradiolo non rientra nell'intervallo della post-menopausa; a quel punto si può prendere in considerazione un inibitore dell'aromatasi.
 - ▶ In concomitanza con la RT o al termine della stessa

Durata dell'OFS

- 5 anni è il valore ottimale indicato dagli studi SOFT e TEXT. Non ci sono dati di efficacia o sicurezza a sostegno di una OFS prolungata. Si consiglia di completare un minimo di 2 anni di OFS (la DFS a 8 anni è stata dell'85,4% con OFS + tamoxifene rispetto all'80,2% con il solo tamoxifene).^c
- Le pazienti in pre-menopausa che desiderano continuare la terapia endocrina adiuvante dopo l'interruzione dell'OFS devono assumere tamoxifene.

^a [Definizione di menopausa \(BINV-O\)](#).

^b Una discussione equilibrata dei rischi e dei benefici associati alla terapia di soppressione ovarica, compresi i potenziali effetti collaterali della menopausa precoce è fondamentale. L'inibitore dell'aromatasi o il tamoxifene per 5 anni più la soppressione ovarica dovrebbero essere presi in considerazione, sulla base dei risultati degli studi clinici SOFT e TEXT, per le pazienti in pre-menopausa ad alto rischio di recidiva (cioè, giovane età, tumore di alto grado, interessamento linfonodale).

^c Baek SY, Noh WC, Ahn SH, et al. Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer after chemotherapy: An 8-year follow-up of the ASTRRA Trial. J Clin Oncol 2023;41:4864-4871.

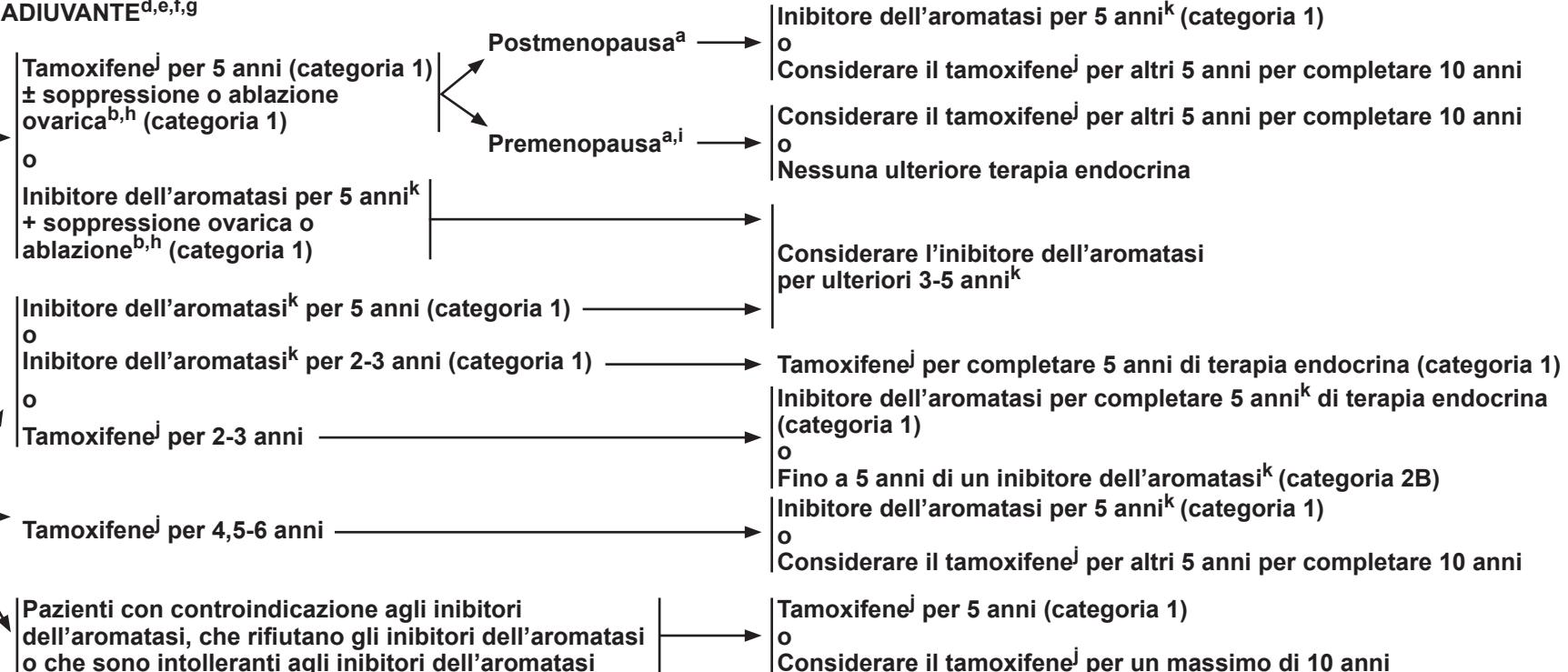
Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Carcinoma mammario invasivo

TERAPIA ENDOCRINA ADIUVENTE^{d,e,f,g}

Pre-menopausa
alla diagnosi^{a,h,i}



^a Definizione di menopausa (BINV-O).

^b Una discussione equilibrata dei rischi e dei benefici associati alla terapia di soppressione ovarica, compresi i potenziali effetti collaterali della menopausa precoce è fondamentale. L'inibitore dell'aromatasi o il tamoxifene per 5 anni più la soppressione ovarica dovrebbero essere presi in considerazione, sulla base dei risultati degli studi clinici SOFT e TEXT, per le pazienti in pre-menopausa ad alto rischio di recidiva (cioè, giovane età, tumore di alto grado, interessamento linfonodale). Se la paziente non è in post-menopausa, si raccomanda una valutazione sequenziale dello stato ormonale per valutare un agente endocrino alternativo.

^c Valutazione al basale della densità ossea raccomandata per le pazienti che ricevono un inibitore dell'aromatasi e che sono a rischio di osteoporosi (esempio: età >65, anamnesi familiare, steroidi cronici).

^f L'uso di un bifosfonato (orale/IV) o di denosumab è accettabile per mantenere o migliorare la densità minerale ossea e ridurre il rischio di fratture in pazienti in post-menopausa (naturale o indotta) sottoposte a terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi. I biosimilari approvati dalla FDA sono sostituti adeguati per il denosumab.

^g Nelle pazienti con carcinoma mammario HR-positivo/HER2-negativo, ad alto rischio (cioè quelle con ≥4 linfonodi positivi (confermati prima dell'intervento e/o all'intervento chirurgico) o 1-3 linfonodi positivi con o malattia di grado 3 o dimensioni del tumore ≥5 cm (sulla diagnostica per immagini pre-operatoria e/o all'intervento chirurgico), è possibile prendere in considerazione 2 anni di abemaciclib adiuvante in combinazione con la terapia endocrina (categoria 1, preferibile). Nelle pazienti idonee a ricevere sia olaparib che abemaciclib adiuvante, la scelta ottimale della terapia e della sequenza non è nota.

^h L'evidenza suggerisce che l'entità del beneficio dell'ablazione ovarica chirurgica o radiante in pazienti in pre-menopausa con carcinoma mammario HR-positivo è simile a quello ottenuto con la sola CMF.

ⁱ I dati sulla sicurezza supportano la somministrazione di agonisti del GnRH prima o in concomitanza con la chemioterapia, soprattutto se l'obiettivo è quello di migliorare la conservazione della fertilità. Possono essere iniziati anche dopo la chemioterapia nelle pazienti che rimangono in pre-menopausa.

^j Alcuni SSRI come la fluoxetina e la paroxetina diminuiscono la formazione di endoxifene, 4-OH tamoxifene e metaboliti attivi del tamoxifene e possono influire sulla sua efficacia. Si consiglia cautela nella co-somministrazione di questi farmaci con tamoxifene. Tuttavia, gli SNRI (citalopram e venlafaxina) sembrano avere un impatto minimo sul metabolismo del tamoxifene. In questo momento, sulla base dei dati attuali, il comitato di esperti raccomanda di non effettuare il test del gene CYP2D6 per le pazienti considerate per la terapia con tamoxifene.

^k I tre inibitori selettivi dell'aromatasi (cioè, anastrozolo, letrozolo, exemestane) hanno mostrato un'efficacia antitumorale simile e profili di tossicità in studi randomizzati nell'impostazione adiuvante e pre-operatoria. La durata ottimale degli inibitori dell'aromatasi nella terapia adiuvante è incerta. Le pazienti con interessamento linfonodale possono beneficiare di una durata estesa dell'inibitore dell'aromatasi (7,5-10 anni in totale).

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

REGIMI DI TERAPIA PREOPERATORIA/ADIUVANTE^a

I regimi elencati nella tabella per la malattia HER2-negativa sono tutti di categoria 1 (eccetto dove indicato) quando utilizzati in ambito adiuvante.

<u>HER2-negativo</u>	
Regimi preferiti:	
<ul style="list-style-type: none">• AC a dose densa (doxorubicina/ciclofosfamide) seguito o preceduto da paclitaxel ogni 2 settimane^b• AC a dose densa (doxorubicina/ciclofosfamide) seguito o preceduto da paclitaxel settimanale^b• TC (docetaxel e ciclofosfamide)• Olaparib, se mutazioni <i>BRCA1/2</i> germinali^{c,d}• TBNC ad alto rischio^e: Pembrolizumab pre-operatorio + carboplatino + paclitaxel, seguito da pembrolizumab pre-operatorio + ciclofosfamide + doxorubicina o epirubicina, seguito da pembrolizumab adiuvante• TNBC e malattia residua dopo la terapia pre-operatoria con chemioterapia a base di taxani, alchilanti e antracicline^d: Capecitabina	
Utile in determinate circostanze: <ul style="list-style-type: none">• AC a dose densa (doxorubicina/ciclofosfamide)• AC (doxorubicina/ciclofosfamide) ogni 3 settimane (categoria 2B)• CMF (ciclofosfamide/metotrexato/fluorouracile)• AC seguito da paclitaxel settimanale^b• Capecitabina (terapia di mantenimento per TNBC dopo la chemioterapia adiuvante)	Altri regimi raccomandati: <ul style="list-style-type: none">• AC seguito da docetaxel ogni 3 settimane^b• EC (epirubicina/ciclofosfamide)• TAC (docetaxel/doxorubicina/ciclofosfamide)• Per TNBC:<ul style="list-style-type: none">▶ Paclitaxel + carboplatino (vari programmi) (categoria 2A)▶ Docetaxel + carboplatino (categoria 2A)

Considerazioni aggiuntive per coloro che ricevono una terapia pre-operatoria/adiuvante (BINV-L, 3)

^a Taxani alternativi (cioè docetaxel, paclitaxel, paclitaxel legato all'albumina) possono essere sostituiti per pazienti selezionate in presenza di necessità medica (cioè, reazione di ipersensibilità). Se utilizzato in sostituzione di paclitaxel o docetaxel settimanale, la dose settimanale di paclitaxel legato all'albumina non deve superare i 125 mg/m².

^b È accettabile cambiare la sequenza di somministrazione in taxano (con o senza terapia mirata a HER2) seguito da AC.

^c Considerare l'aggiunta di olaparib adiuvante per 1 anno per le pazienti con mutazioni *BRCA1/2* germinali e:

- TNBC, se 1) malattia \geq pT2 o \geq pN1 dopo chemioterapia adiuvante, o 2) malattia residua dopo chemioterapia pre-operatoria
- Tumori HR-positivi, HER2-negativi, se 1) \geq 4 linfonodi positivi dopo la chemioterapia adiuvante (categoria 2A), o 2) malattia residua dopo la terapia pre-operatoria e un punteggio di stadio clinico, stadio patologico, stato ER e grado tumorale (CPS+EG) \geq 3.

Olaparib adiuvante può essere usato in concomitanza con la terapia endocrina.

^d Le pazienti nello studio OlympiA non hanno ricevuto capecitabina; non ci sono quindi dati sulla sequenza o per guidare la selezione di una terapia adiuvante.

^e I criteri di alto rischio includono il TNBC in stadio II-III. L'uso di pembrolizumab adiuvante (categoria 2A) può essere individualizzato.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

REGIMI DI TERAPIA PREOPERATORIA/ADIUVENTE^a

HER2-positivo

Regimi preferiti:

- Paclitaxel + trastuzumab^f
- TCH (docetaxel/carboplatino/trastuzumab)
- TCHP (docetaxel/carboplatino/trastuzumab/pertuzumab)
- Se nessuna malattia residua dopo la terapia pre-operatoria o nessuna terapia pre-operatoria: Completare fino a un anno di terapia mirata a HER2 con trastuzumabⁱ (categoria 1) ± pertuzumab.
- Se malattia residua dopo la terapia pre-operatoria: Ado-trastuzumab emtansine (categoria 1) in monoterapia. In caso di interruzione di ado-trastuzumab emtansine per tossicità, allora trastuzumab (categoria 1) ± pertuzumab per completare un anno di terapia.^{g,h} Se il linfonodo è positivo alla stadiazione iniziale, trastuzumab + pertuzumab (categoria 1)ⁱ

Utile in determinate circostanze:

- Docetaxel + ciclofosfamide + trastuzumab
- AC seguito da T^b + trastuzumab^j (doxorubicina/ciclofosfamide seguito da paclitaxel più trastuzumab, vari programmi)
- AC seguito da T^b + trastuzumab + pertuzumab^h (doxorubicina/ciclofosfamide seguito da y paclitaxel plus trastuzumab plus pertuzumab, vari programmi)
- Neratinib^g (solo setting adiuvante)
- Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab^h
- Ado-trastuzumab emtansine (TDM-1) (solo setting adiuvante)

Altri regimi raccomandati:

- AC seguito da docetaxel^b + trastuzumab^j (doxorubicina/ciclofosfamide seguito da docetaxel + trastuzumab)
- AC seguito da docetaxel^b + trastuzumab + pertuzumab^h (doxorubicina/ciclofosfamide seguito da docetaxel + trastuzumab + pertuzumab)
- Paclitaxel/carboplatino + trastuzumab + pertuzumab

Considerazioni aggiuntive per coloro che ricevono una terapia pre-operatoria/adiuvante (BINV-L, 3)

^a Taxani alternativi (cioè docetaxel, paclitaxel, paclitaxel legato all'albumina) possono essere sostituiti per pazienti selezionate in presenza di necessità medica (cioè, reazione di ipersensibilità). Se utilizzato in sostituzione di paclitaxel o docetaxel settimanale, la dose settimanale di paclitaxel legato all'albumina non deve superare i 125 mg/m².

^b È accettabile cambiare la sequenza di somministrazione in taxano (con o senza terapia mirata a HER2) seguito da AC.

^f Paclitaxel + trastuzumab può essere considerato per le pazienti con malattia a basso rischio T1,N0,M0, HER2-positiva, in particolare quelli che a causa di comorbidità non sono eleggibili per altri regimi adiuvanti standard.

^g Considerare l'estensione di neratinib adiuvante dopo la terapia adiuvante contenente trastuzumab per le pazienti con malattia HR-positiva, HER2-positiva con alto rischio percepito di recidiva. I benefici o le tossicità associate all'estensione di neratinib in pazienti che hanno ricevuto pertuzumab o ado-trastuzumab emtansine non sono noti.

^h Trastuzumab somministrato in combinazione con antraciclini è associato a una significativa tossicità cardiaca. L'uso concomitante di trastuzumab e pertuzumab con antraciclini dovrebbe essere evitato.

ⁱ I risultati aggiornati dello studio adiuvante APHINITY nel carcinoma mammario precoce HER2-positivo, con un follow-up mediano di 8,4 anni, hanno confermato il beneficio dell'aggiunta di pertuzumab a trastuzumab più chemioterapia nella prevenzione delle recidive.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.



REGIMI DI TERAPIA PRE-OPERATORIA/ADIUVANTE

Considerazioni aggiuntive per coloro che ricevono una terapia pre-operatoria/adiuvante

- Valutare lo scalp cooling per ridurre l'incidenza dell'alopecia indotta dalla chemioterapia per le pazienti che ricevono chemioterapia neoadiuvante/adiuvante. I risultati possono essere meno efficaci con i regimi contenenti antracicline.
- Sequenza di terapie nel setting adiuvante:
 - La chemioterapia e la terapia endocrina devono essere somministrate in sequenza, con la terapia endocrina dopo la chemioterapia.
 - Olaparib adiuvante può essere somministrato in concomitanza con la terapia endocrina.
- Per la sequenza della RT con la terapia sistemica, [vedere BINV-I \(2\)](#).
- Considerazioni sulla malattia HER2-positiva:
 - I biosimilari approvati dalla FDA sono sostituti adeguati per trastuzumab.
 - L'iniezione combinata di trastuzumab e ialuronidasi-oysk per via sottocutanea può essere sostituita da trastuzumab. Ha dosaggio e istruzioni di somministrazione diverse rispetto a trastuzumab endovenoso. Non sostituire trastuzumab e ialuronidasi-oysk con ado-trastuzumab emtansine e viceversa.
 - L'iniezione di pertuzumab, trastuzumab e ialuronidasi-zxf per via sottocutanea può essere sostituita ovunque la combinazione di pertuzumab per via endovenosa e trastuzumab per via endovenosa siano somministrati come parte della terapia sistemica. L'iniezione di pertuzumab, trastuzumab e ialuronidasi-zxf per via sottocutanea prevede istruzioni di dosaggio e di somministrazione diverse rispetto ai prodotti per via endovenosa.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Carcinoma mammario invasivo

[Indice delle NCCN Guidelines](#)
[Indice](#)
[Discussione](#)

DOSE: REGIMI DI TERAPIA PRE-OPERATORIA/ADIUVENTE

HER2-negativo Regimi preferiti

- **AC a dose densa seguito da paclitaxel²**

- ▶ Doxorubicina 60 mg/m² EV giorno 1
- ▶ Ciclofosfamide 600 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 14 giorni per 4 cicli^j
 - ◊ Seguito da:
- ▶ Paclitaxel 175 mg/m² in 3 ore di infusione EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 14 giorni per 4 cicli^j

- **AC a dose densa seguito da paclitaxel settimanale²**

- ▶ Doxorubicina 60 mg/m² EV giorno 1
- ▶ Ciclofosfamide 600 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 14 giorni per 4 cicli^j
 - ◊ Seguito da:
- ▶ Paclitaxel 80 mg/m² per 1 h di infusione IV a settimana per 12 settimane

- **TC³**

- ▶ Docetaxel 75 mg/m² EV giorno 1
- ▶ Ciclofosfamide 600 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 4-6 cicli^j

- **Pembrolizumab pre-operatorio + chemioterapia seguita da pembrolizumab adiuvente⁴**

- ▶ Pre-operatorio:
 - ◊ Pembrolizumab 200 mg EV giorno 1
 - ◊ Paclitaxel 80 mg/m² EV giorni 1, 8, 15
 - ◊ Carboplatino AUC 5 EV giorno 1
 - O
 - ◊ Carboplatino AUC 1,5 EV giorni 1, 8 e 15
 - Ciclo ogni 21 giorni x 4 cicli (cicli 1-4)
 - Seguito da:
 - ◊ Pembrolizumab 200 mg EV giorno 1
 - ◊ Doxorubicina 60 mg/m² EV giorno 1 o Epirubicina 90 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclofosfamide 600 mg/m² EV giorno 1
 - Ciclo ogni 21 giorni x 4 cicli (cicli 5-8)
 - Seguito da:
 - ▶ Pembrolizumab adiuvente 200 mg EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni x 9 cicli
 - **Capecitabina⁵**
 - ▶ 1000-1250 mg/m² PO due volte al giorno nei giorni 1-14
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 6-8 cicli
 - **Olaparib⁶**
 - ▶ 300 mg PO due volte al giorno
 - ▶ Ciclo ogni 28 giorni per 1 anno

^j Tutti i cicli sono con il supporto del fattore di crescita mieloide. [Vedere le NCCN Guidelines for Hematopoietic Growth Factors](#).

La selezione, il dosaggio e la somministrazione di agenti antitumorali e la gestione delle tossicità associate sono complessi. Modifiche della dose e del programma di somministrazione dei farmaci e l'inizio di interventi di assistenza di supporto sono spesso necessari date le tossicità previste e la variabilità individuale di paziente, trattamento precedente e comorbidità. La somministrazione ottimale di agenti antitumorali richiede quindi un team di assistenza sanitaria esperto nell'uso di agenti antitumorali e nella gestione delle tossicità associate nei pazienti con cancro.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Carcinoma mammario invasivo

[Indice delle NCCN Guidelines](#)

[Indice](#)

[Discussione](#)

DOSE: REGIMI DI TERAPIA PRE-OPERATORIA/ADIUVENTE

HER2-negativo

Altri regimi raccomandati

- **AC seguito da docetaxel ogni 3 settimane⁷**
 - ▶ Doxorubicina 60 mg/m² EV il giorno 1
 - ▶ Ciclofosfamide 600 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 4 cicli
 - ◊ Seguito da:
 - ▶ Docetaxel 100 mg/m² EV il giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 4 cicli
- **Chemioterapia EC⁸**
 - ▶ Epirubicina 100 mg/m² EV giorno 1
 - ▶ Ciclofosfamide 600 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 4 cicli
- **Chemioterapia TAC⁹**
 - ▶ Docetaxel 75 mg/m² EV giorno 1
 - ▶ Doxorubicina 50 mg/m² EV giorno 1
 - ▶ Ciclofosfamide 500 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 6 cicliⁱ

- **Paclitaxel + carboplatino**
 - ▶ **Paclitaxel settimanale + carboplatino^{1,10} (solo setting pre-operatorio)**
 - ◊ Paclitaxel 80 mg/m² giorni 1, 8 e 15
 - ◊ Carboplatino AUC 5 o 6 giorno 1;
 - Ciclo ogni 21 giorni x 4 cicli
 - ▶ **Paclitaxel settimanale + carboplatino settimanale^{11,12}**
 - ◊ Paclitaxel 80 mg/m² giorni 1, 8 e 15
 - ◊ Carboplatino AUC 1,5-2 giorni 1, 8 e 15
 - Ciclo ogni 28 giorni x 6 cicli
- **Docetaxel + carboplatino (4-6 cicli)^{1,13,14,j}**
 - ▶ Docetaxel 75 mg/m² giorno 1
 - ▶ Carboplatino AUC 6 giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni x 4-6 cicli

HER2-negativo

Utile in alcune circostanze

- **AC a dose densa²**
 - ▶ Doxorubicina 60 mg/m² EV giorno 1
 - ▶ Ciclofosfamide 600 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 14 giorni per 4 cicli^j
- **AC¹⁵**
 - ▶ Doxorubicina 60 mg/m² EV il giorno 1
 - ▶ Ciclofosfamide 600 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 4 cicli
- **Chemioterapia CMF^{16,17}**
 - ▶ Ciclofosfamide 100 mg/m² PO giorni 1-14
 - ▶ Metotrexato 40 mg/m² EV giorni 1 e 8
 - ▶ 5-fluorouracile 600 mg/m² EV giorni 1 e 8
 - ◊ Ciclo ogni 28 giorni per 6 cicli
 - O
 - ▶ Ciclofosfamide 600 mg/m² EV giorno 1
 - ▶ Metotrexato 40 mg/m² EV giorno 1
 - ▶ 5-fluorouracile 600 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 8 cicli
- **AC seguito da paclitaxel settimanale¹⁸**
 - ▶ Doxorubicina 60 mg/m² EV giorno 1
 - ▶ Ciclofosfamide 600 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 4 cicli
 - ◊ Seguito da
 - ▶ Paclitaxel 80 mg/m² in infusione EV di 1 h a settimana per 12 settimane
- **Capecitabina (terapia di mantenimento)¹⁹**
 - ▶ 650 mg/m² PO due volte al giorno nei giorni 1-28
 - ▶ Ciclo ogni 28 giorni per 1 anno

ⁱ Tutti i cicli sono con il supporto del fattore di crescita mieloide. [Vedere le NCCN Guidelines for Hematopoietic Growth Factors](#).

La selezione, il dosaggio e la somministrazione di agenti antitumorali e la gestione delle tossicità associate sono complessi. Modifiche della dose e del programma di somministrazione dei farmaci e l'inizio di interventi di assistenza di supporto sono spesso necessari date le tossicità previste e la variabilità individuale di paziente, trattamento precedente e comorbidità. La somministrazione ottimale di agenti antitumorali richiede quindi un team di assistenza sanitaria esperto nell'uso di agenti antitumorali e nella gestione delle tossicità associate nei pazienti con cancro.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

DOSE: REGIMI DI TERAPIA PRE-OPERATORIA/ADIUVENTE

HER2-positivo^{k,l,m}

Regimi preferiti

Paclitaxel + trastuzumab²⁰

- ▶ Paclitaxel 80 mg/m² EV settimanale per 12 settimane
 - ◊ Con:
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg EV con la prima dose di paclitaxel
 - ◊ Seguito da:
- ▶ Trastuzumab 2 mg/kg EV settimanale per completare 1 anno di trattamento. In alternativa, trastuzumab 6 mg/kg EV ogni 21 giorni può essere usato dopo il completamento del paclitaxel e somministrato per completare 1 anno di trattamento con trastuzumab.

TCH²¹

- ▶ Docetaxel 75 mg/m² EV giorno 1
 - ▶ Carboplatino AUC 6 EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 6 cicli
 - ◊ Con:
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg EV sett. 1
 - ◊ Seguito da:
 - ▶ Trastuzumab 2 mg/kg EV per 17 sett.
 - ◊ Seguito da:
 - ▶ Trastuzumab 6 mg/kg EV
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per completare 1 anno di terapia.ⁿ
- O
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg EV sett. 1
 - ◊ Seguito da:
 - ▶ Trastuzumab 6 mg/kg EV
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per completare 1 anno di terapia.ⁿ

TCH + pertuzumab²²

- ▶ Docetaxel 75 mg/m² EV giorno 1
- ▶ Carboplatino AUC 6 EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 6 cicli
- Con:
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg EV giorno 1
- ▶ Pertuzumab 840 mg EV giorno 1
 - ◊ Seguito da:
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg EV il giorno 1
- ▶ Pertuzumab 420 mg EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per completare 1 anno di terapia.ⁿ

TDM-1

- ▶ 3,6 mg/kg giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 14 cicli

^k I biosimilari approvati dalla FDA sono sostituti adeguati per trastuzumab.

^l L'iniezione combinata di trastuzumab e ialuronidasi-oysk per via sottocutanea può essere sostituita da trastuzumab. Ha dosaggio e istruzioni di somministrazione diverse rispetto a trastuzumab endovenoso. Non sostituire trastuzumab e ialuronidasi-oysk con ado-trastuzumab emtansine e viceversa.

La selezione, il dosaggio e la somministrazione di agenti antitumorali e la gestione delle tossicità associate sono complessi. Modifiche della dose e del programma di somministrazione dei farmaci e l'inizio di interventi di assistenza di supporto sono spesso necessari date le tossicità previste e la variabilità individuale di paziente, trattamento precedente e comorbidità. La somministrazione ottimale di agenti antitumorali richiede quindi un team di assistenza sanitaria esperto nell'uso di agenti antitumorali e nella gestione delle tossicità associate nei pazienti con cancro.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

^m L'iniezione di pertuzumab, trastuzumab e ialuronidasi-zxf per via sottocutanea può essere sostituita ovunque la combinazione di pertuzumab per via endovenosa e trastuzumab per via endovenosa siano somministrati come parte della terapia sistemica. L'iniezione di pertuzumab, trastuzumab e ialuronidasi-zxf per via sottocutanea prevede istruzioni di dosaggio e di somministrazione diverse rispetto ai prodotti per via endovenosa.

ⁿ Valutare la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) prima e durante il trattamento. La frequenza ottimale della valutazione della LVEF durante la terapia adiuvante con trastuzumab non è nota. L'etichetta FDA raccomanda la misurazione della LVEF prima dell'inizio del trastuzumab e ogni 3 mesi durante la terapia.

DOSE: REGIMI DI TERAPIA PRE-OPERATORIA/ADIUVENTE

HER2-positivo^{k,l,m}

Utile in alcune circostanze

AC seguito da T + trastuzumab²³

- ▶ Doxorubicina 60 mg/m² EV giorno 1
- ▶ Ciclofosfamide 600 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 4 cicli.
 - ◊ Seguito da:
- ▶ Paclitaxel 80 mg/m² per 1 h IV a settima per 12 settimane
 - ◊ Con:
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg EV con la prima dose di paclitaxel
 - ◊ Seguito da:
- ▶ Trastuzumab 2 mg/kg EV settimanale per completare 1 anno di trattamento. In alternativa, trastuzumab 6 mg/kg EV ogni 21 giorni può essere usato dopo il completamento del paclitaxel e somministrato per completare 1 anno di trattamento con trastuzumab.ⁿ

AC a dose densa seguito da paclitaxel + trastuzumab²⁴

- ▶ Doxorubicina 60 mg/m² EV giorno 1
- ▶ Ciclofosfamide 600 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 14 giorni per 4 cicli
 - ◊ Seguito da:
- ▶ Paclitaxel 175 mg/m² in 3 ore di infusione EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 14 giorni per 4 cicli
 - ◊ Con:
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg EV con la prima dose di paclitaxel
 - ◊ Seguito da:
- ▶ Trastuzumab 2 mg/kg EV settimanale per completare 1 anno di trattamento. In alternativa, trastuzumab 6 mg/kg EV ogni 21 giorni può essere usato dopo il completamento del paclitaxel e somministrato per completare 1 anno di trattamento con trastuzumab.ⁿ

AC o AC a dose densa seguito da T + trastuzumab + pertuzumab²⁵

- ▶ Doxorubicina 60 mg/m² EV giorno 1
- ▶ Ciclofosfamide 600 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 4 cicli o Per dose-densa: Ciclo ogni 14 giorni per 4 cicli
 - ◊ Seguito da:
- ▶ Pertuzumab 840 mg EV giorno 1 seguito da 420 mg EV
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg EV giorno 1 seguito da 6 mg/kg EV
- ▶ Paclitaxel 80 mg/m² EV giorni 1, 8 e 15
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 4 cicli
 - ◊ Seguito da:
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg EV giorno 1
- ▶ Pertuzumab 420 mg EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per completare 1 anno di terapia.ⁿ

Docetaxel/ciclofosfamide + trastuzumab²⁶

- ▶ Docetaxel 75 mg/m² EV giorno 1
- ▶ Ciclofosfamide 600 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 4 cicli
 - ◊ Con:
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg EV sett. 1
 - ◊ Seguito da:
- ▶ Trastuzumab 2 mg/kg EV settimanale per 11 sett.
 - ◊ Seguito da:
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg EV
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per completare 1 anno di terapia con trastuzumabⁿ
- O
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg EV sett. 1
 - ◊ Seguito da:
 - ▶ Trastuzumab 6 mg/kg EV ogni 21 giorni per completare 1 anno di terapia con trastuzumab^b

^j Tutti i cicli sono con il supporto del fattore di crescita mieloide. Vedere le [NCCN Guidelines for Hematopoietic Growth Factors](#).

^k I biosimilari approvati dalla FDA sono sostituti adeguati per trastuzumab.

^l L'iniezione combinata di trastuzumab e ialuronidasi-oysk per via sottocutanea può essere sostituita da trastuzumab. Ha dosaggio e istruzioni di somministrazione diverse rispetto a trastuzumab endovenoso. Non sostituire trastuzumab e ialuronidasi-oysk con ado-trastuzumab emtansine e viceversa.

La selezione, il dosaggio e la somministrazione di agenti antitumorali e la gestione delle tossicità associate sono complessi. Modifiche della dose e del programma di somministrazione dei farmaci e l'inizio di interventi di assistenza di supporto sono spesso necessari date le tossicità previste e la variabilità individuale di paziente, trattamento precedente e comorbidità. La somministrazione ottimale di agenti antitumorali richiede quindi un team di assistenza sanitaria esperto nell'uso di agenti antitumorali e nella gestione delle tossicità associate nei pazienti con cancro.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

DOSE: REGIMI DI TERAPIA PRE-OPERATORIA/ADIUVENTE

HER2-positivo^{k,l,m}

Altri regimi raccomandati

AC seguito da docetaxel + trastuzumab^{20,27}

- ▶ Doxorubicina 60 mg/m² EV giorno 1
- ▶ Ciclofosfamide 600 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 4 cicli
 - ◊ Seguito da:
 - ▶ Docetaxel 100 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 4 cicli
 - ◊ Con:
 - ▶ Trastuzumab
 - ◊ 4 mg/kg EV sett. 1; seguito da:
 - ◊ 2 mg/kg EV settimanale per 11 sett.; seguito da:
 - ◊ 6 mg/kg EV
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per completare 1 anno di terapia con trastuzumabⁿ

Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab²⁸

- ▶ Paclitaxel 80 mg/m² EV giorni 1 e 8
- ▶ Carboplatino AUC 6 EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 9 cicli
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg EV giorno 1
- ▶ Pertuzumab 840 mg EV giorno 1
 - ◊ Seguito da:
- ▶ Trastuzumab 6 mg/kg EV giorno 1
- ▶ Pertuzumab 420 mg EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per completare 1 anno di terapia

AC seguito da docetaxel + trastuzumab + pertuzumab²⁹

- ▶ Doxorubicina 60 mg/m² EV giorno 1
- ▶ Ciclofosfamide 600 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 4 cicli
 - ◊ Seguito da:
 - ▶ Pertuzumab 840 mg EV giorno 1 seguito da 420 mg EV
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg EV giorno 1 seguito da 6 mg/kg EV
 - ▶ Docetaxel 75-100 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 4 cicli
 - ◊ Seguito da:
 - ▶ Trastuzumab 6 mg/kg EV
 - ▶ Pertuzumab 420 mg EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per completare 1 anno di terapia.ⁿ

HER2-positivo^{k,l,m}

Utile in alcune circostanze

Neratinib³⁰

- ▶ 120 mg PO al giorno nei giorni 1-7; seguito da:
- ▶ 160 mg PO al giorno nei giorni 8-14; seguito da:
- ▶ 240 mg PO al giorno nei giorni 15-28
 - ◊ Ciclo ogni 28 giorni x 1 ciclo
 - ◊ Seguito da:
 - ▶ 240 mg PO al giorno nei giorni 1-28
 - ◊ Ciclo ogni 28 giorni x 12 cicli a partire dal ciclo 2

Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab³¹

- ▶ Paclitaxel 80 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 7 giorni x 12 cicli
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg EV giorno 1 seguito da 6 mg/kg EV
- ▶ Pertuzumab 840 mg EV giorno 1 seguito da 420 mg EV
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni x 4 cicli
 - ◊ Seguito da:
 - ▶ Trastuzumab 6 mg/kg EV;
 - ▶ Pertuzumab 420 mg EV giorno 1;
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per completare 1 anno di terapia.ⁿ

Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)³²

- ▶ 3,6 mg/kg EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per 17 cicli

^k I biosimilari approvati dalla FDA sono sostituti adeguati per trastuzumab.

^l L'iniezione combinata di trastuzumab e ialuronidasi-oysk per via sottocutanea può essere sostituita da trastuzumab. Ha dosaggio e istruzioni di somministrazione diverse rispetto a trastuzumab endovenoso. Non sostituire trastuzumab e ialuronidasi-oysk con ado-trastuzumab emtansine e viceversa.

^m L'iniezione di pertuzumab, trastuzumab e ialuronidasi-zxf per via sottocutanea può essere sostituita ovunque la combinazione di pertuzumab per via endovenosa e trastuzumab per via endovenosa siano somministrati come parte della terapia sistemica. L'iniezione di pertuzumab, trastuzumab e ialuronidasi-zxf per via sottocutanea prevede istruzioni di dosaggio e di somministrazione diverse rispetto ai prodotti per via endovenosa.

ⁿ Valutare la LVEF prima e durante il trattamento. La frequenza ottimale della valutazione della LVEF durante la terapia adiuvante con trastuzumab non è nota. L'etichetta FDA raccomanda la misurazione della LVEF prima dell'inizio del trastuzumab e ogni 3 mesi durante la terapia.

La selezione, il dosaggio e la somministrazione di agenti antitumorali e la gestione delle tossicità associate sono complessi. Modifiche della dose e del programma di somministrazione dei farmaci e l'inizio di interventi di assistenza di supporto sono spesso necessari date le tossicità previste e la variabilità individuale di paziente, trattamento precedente e comorbidità. La somministrazione ottimale di agenti antitumorali richiede quindi un team di assistenza sanitaria esperto nell'uso di agenti antitumorali e nella gestione delle tossicità associate nei pazienti con cancro.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Carcinoma mammario invasivo

[Indice delle NCCN Guidelines](#)
[Indice](#)
[Discussione](#)

REGIMI DI TERAPIA PRE-OPERATORIA/ADIUVENTE - BIBLIOGRAFIA

- ¹ Gupta S, Nair NS, Hawaldar RW, et al. Addition of platinum to sequential taxane-anthracycline neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer: A phase III randomized controlled trial. Presented at: 2022 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 6-10, 2022; San Antonio, TX. Abstract GS5-01.
- ² Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-1439.
- ³ Jones S, Holmes F, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27:1177-1183; Nitz U, Gluz O, Clemens M, et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant four cycles of epirubicin and cyclophosphamide plus docetaxel versus six cycles of docetaxel and cyclophosphamide in HER2-negative early breast cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:799-808.
- ⁴ Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 2020;382:810-821.
- ⁵ Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med* 2017;376:2147-2159.
- ⁶ Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:2394-2405.
- ⁷ von Minckwitz G1, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005;23:2676-2685.
- ⁸ Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3103-3110.
- ⁹ Martin, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:22.
- ¹⁰ Sharma P, Kimler BF, O'Dea A, et al. Randomized phase II trial of anthracycline-free and anthracycline-containing neoadjuvant carboplatin chemotherapy regimens in stage I-III triple-negative breast cancer (NeoSTOP). *Clin Cancer Res* 2021;27:975-982.
- ¹¹ Yu KD, Ye FG, He M, et al. Effect of adjuvant paclitaxel and carboplatin on survival in women with triple-negative breast cancer: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:1390-1396.
- ¹² von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747-756.
- ¹³ Sharma P, Lopez-Tarruella S, Garcia-Saenz J, et al. Efficacy of neoadjuvant carboplatin plus docetaxel in triple-negative breast cancer: Combined analysis of two cohorts. *Clin Cancer Res* 2017;23:649-657.
- ¹⁴ Zhang L, Wu ZY, Li J, et al. Neoadjuvant docetaxel plus carboplatin versus epirubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel in triple-negative, early-stage breast cancer (NeoCART): Results from a multicenter, randomized controlled, open-label phase II trial. *Int J Cancer* 2022;150:654-662.
- ¹⁵ Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-1496.
- ¹⁶ Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS, et al: Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMFs alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 1998;9:489-493.
- ¹⁷ Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer--Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002;20:4621-4627.
- ¹⁸ Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;258:1663-1671.
- ¹⁹ Wang X, Wang SS, Huang H, et al. Effect of capecitabine maintenance therapy using lower dosage and higher frequency vs observation on disease-free survival among patients with early-stage triple-negative breast cancer who had received standard treatment: The SYSUCC-001 randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:50-58.
- ²⁰ Tolaney S, Barry W, Dang C, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:134-141.
- ²¹ Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-1283.
- ²² Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278-2284.
- ²³ Romond EH, Perez EZ, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
- ²⁴ Dang C, Fornier M, Sugarman S, et al: The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu over-expressed/amplified breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1216-1222.
- ²⁵ Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol* 2018;29:646-653.
- ²⁶ Jones SE, Collea R, Paul D, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: a single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:1121-1128.
- ²⁷ Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-820.
- ²⁸ van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1630-1640.
- ²⁹ Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:25-32.
- ³⁰ Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:367-377.
- ³¹ Nitz UA, Gluz O, Christgen M, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab ± weekly paclitaxel. *Ann Oncol* 2017;28:2768-2772.
- ³² Tolaney SM, Tayob N, Dang C, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine versus paclitaxel in combination with trastuzumab for stage I HER2-positive breast cancer (ATEMPT): A randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2021;39:2375-2385.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.



PRINCIPI DI TERAPIA SISTEMICA PRE-OPERATORIA

Benefici noti della terapia sistemica pre-operatoria

- Facilita la conservazione del seno
- Può rendere operabili tumori inoperabili
- La risposta al trattamento fornisce importanti informazioni prognostiche a livello individuale, in particolare nelle pazienti con TNBC o cancro del seno HER2-positivo
- Identifica le pazienti con malattia residua a più alto rischio di ricaduta per consentire l'aggiunta di regimi adiuvanti supplementari, in particolare nelle pazienti con TNBC o cancro al seno HER2-positivo.
- Consente tempo per i test genetici
- Consente tempo per pianificare la ricostruzione del seno nelle pazienti che scelgono la mastectomia
- Consente tempo per ritardare il processo decisionale per la chirurgia definitiva

Opportunità

- Può consentire il solo SLNB se il cN+ iniziale diventa cN0 dopo la terapia pre-operatoria
- Può fornire l'opportunità di modificare il trattamento sistematico in caso di mancata risposta alla terapia pre-operatoria o di progressione della malattia
- Può consentire campi di radiazione più limitati nelle pazienti con cN+ che diventano cN0/pN0 dopo la terapia pre-operatoria
- Fornisce un'eccellente piattaforma di ricerca per testare nuove terapie e biomarcatori predittivi

Avvertenze

- Possibilità di sovratrattamento con la terapia sistemica se lo stadio clinico è sovrastimato
- Possibilità di sottotrattamento locoregionale con radioterapia se lo stadio clinico è sottostimato
- Possibilità di progressione della malattia durante la terapia sistemica pre-operatoria

Candidate alla terapia sistemica pre-operatoria

- Pazienti con cancro del seno inoperabile:
 - IBC
 - linfonodi ascellari cN2 bulky o opachi
 - Malattia nodale cN3
 - Tumori cT4
- In pazienti selezionate con cancro del seno operabile
 - La terapia sistemica pre-operatoria è preferita per:
 - ◊ Malattia HER2-positiva e TNBC, se \geq cT2 o \geq cN1
 - ◊ Tumore primario di grandi dimensioni rispetto alle dimensioni del seno in pazienti che desiderano la conservazione del seno
 - ◊ Malattia cN+ che probabilmente diventerà cN0 con la terapia sistemica pre-operatoria
 - La terapia sistemica pre-operatoria può essere presa in considerazione per la malattia cT1c, cN0 HER2-positiva e la TNBC
- Pazienti in cui la chirurgia definitiva può essere ritardata.

Non candidate alla terapia sistemica pre-operatoria

- Pazienti con malattia in situ estesa con estensione del carcinoma invasivo non ben definita
- Pazienti con estensione del tumore poco delineata
- Pazienti con tumori non palpabili o valutabili clinicamente

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

PRINCIPI DI TERAPIA SISTEMICA PRE-OPERATORIA

- La valutazione patologica dei campioni di resezione chirurgica dopo la terapia sistemica pre-operatoria deve includere il campionamento standardizzato dei tessuti e gli elementi di refertazione del carico tumorale residuo (RCB) (categoria 2B).^a
- Studi randomizzati sulla chemioterapia dimostrano risultati a lungo termine simili quando le pazienti ricevono lo stesso trattamento pre-operatorio rispetto a quello post-operatorio.^b
- La risposta patologica completa (pCR) alla terapia sistemica pre-operatoria è associata a una sopravvivenza globale (OS) e libera da malattia estremamente favorevole, in particolare nelle situazioni in cui tutto il trattamento è somministrato in fase pre-operatoria. La correlazione tra risposta patologica ed esito a lungo termine è più forte per il TNBC, un po' meno per la malattia HER2-positiva e meno per la malattia ER-positiva.^{c,d}
- Diversi regimi di chemioterapia hanno attività nel setting pre-operatorio. In generale, i regimi di chemioterapia raccomandati nel setting adiuvante possono essere considerati per il setting pre-operatorio. [Vedere Regimi di terapia pre-operatoria/adiuvante \(BINV-L\)](#).
- La terapia endocrina pre-operatoria può essere valutata come monoterapia per le pazienti con malattia ER-positiva basata su comorbidità o biologia luminale a basso rischio in base alle caratteristiche cliniche e/o alle firme genomiche (fino al raggiungimento dell'effetto desiderato). I dati mostrano che la durata ottimale della risposta si ottiene tra i 4 e i 6 mesi.^e
- Le pazienti con HER2-positivo, \geq cT2 e/o cN+ devono essere prese in considerazione per una terapia HER2-diretta in fase pre-operatoria.^f [Vedere Regimi di terapia pre-operatoria/adiuvante \(BINV-L\)](#).
- Alcuni studi suggeriscono un aumento del rischio di recidiva locoregionale in seguito all'uso della chemioterapia pre-operatoria.^g Questi studi hanno somministrato regimi di chemioterapia che non sono più standard, non includevano terapie mirate, non facevano uso di tecniche moderne di diagnostica per immagini e/o usavano una gestione locoregionale non standard. Bisogna fare attenzione a seguire le procedure descritte in [BINV-12](#) e [BINV-14](#) per assicurare una gestione locoregionale appropriata. Non tutte le pazienti sono candidate adeguate per la terapia sistemica pre-operatoria. Un'accurata stadiazione clinica al basale prima dell'inizio della terapia sistemica pre-operatoria è fondamentale. [Vedi Malattia potenzialmente operabile: Valutazione di seno e linfonodi ascellari prima della terapia sistemica pre-operatoria \(BINV-12\)](#).
- La risposta del tumore deve essere valutata di routine mediante esame clinico e studi di diagnostica per immagini (vedi nota uu su [BINV-13](#)) durante la somministrazione della terapia pre-operatoria. È preferibile che il regime standard sia completato prima della chirurgia. Se tutto il trattamento previsto non viene completato prima dell'intervento chirurgico, il resto può essere somministrato nel setting adiuvante. Le pazienti con cancro del seno operabile che manifestano una progressione della malattia durante la terapia sistemica pre-operatoria possono essere sottoposte a un regime sistematico alternativo o procedere alla chirurgia se ritenute resecabili. I principi della terapia locoregionale vanno applicati allo stesso modo che nelle pazienti trattate con una terapia sistemica adiuvante.

^a Yau C, Osdoit M, van der Noorda M, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. Lancet Oncol 2022;23:149-160.

^b Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008;26:778-785.

^c von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012;30:1796-1804.

^d Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014;384:164-172.

^e Hunt KK, Suman VJ, Wingate HF, et al. Local-regional recurrence after neoadjuvant endocrine therapy: Data from ACOSOG Z1031 (Alliance), a Randomized Phase 2 neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-positive clinical stage 2 or 3 breast cancer. Ann Surg Oncol 2023;30:2111-2118.

^f I biosimilari approvati dalla FDA sono sostituti adeguati per trastuzumab.

^g Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: metaanalysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet Oncol 2018;19:27-39.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

TEST DI ESPRESSIONE GENICA PER LA VALUTAZIONE DELLA TERAPIA SISTEMICA ADIUVANTE^{a,b}

Test	Predittivo	Prognostico	Categorie di preferenza del NCCN	Categorie di evidenze e consenso del NCCN	Rischio di ricorrenza e Implicazioni del trattamento
21 geni (Oncotype Dx) (per pN0)	Sì	Sì	Preferibile	1	BINV-N (2)
21 geni (Oncotype Dx) per pN1 (1-3 linfonodi positivi)^c	Sì	Sì	Post-menopausa: Preferibile	1	BINV-N (2)
			Pre-menopausa: Altro	2A	
70 geni (MammaPrint) per pN0 e pN1 (1-3 linfonodi positivi)	Non determinato	Sì	Altro	1	BINV-N (3)
50 geni (Prosigna) per pN0 e pN1 (1-3 linfonodi positivi)	Non determinato	Sì	Altro	2A	BINV-N (3)
12 geni (EndoPredict) per pN0 e pN1 (1-3 linfonodi positivi)	Non determinato	Sì	Altro	2A	BINV-N (3)
Breast Cancer Index (BCI)	Predittivo del beneficio della terapia endocrina adiuvante estesa	Sì	Altro	2A	BINV-N (4)

^a I test di espressione genica forniscono informazioni prognostiche e terapeutiche che integrano le informazioni di T,N,M e dei biomarcatori. L'uso di questi test non è richiesto per la stadiazione. Il test a 21 geni (Oncotype Dx) è indicato come preferibile dal Comitato cancro del seno NCCN per la prognosi e la previsione del beneficio della chemioterapia. Altri test di espressione genica prognostica possono fornire informazioni prognostiche, ma la capacità di prevedere il beneficio della chemioterapia è sconosciuta.

^b [Considerazioni speciali per il cancro del seno nei maschi \(sesso assegnato alla nascita\) \(BINV-J\)](#).

^c Nella popolazione complessiva dello studio RxPONDER, il 10,3% aveva una malattia di alto grado e il 9,2% aveva 3 linfonodi coinvolti.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Carcinoma mammario invasivo

[Indice delle NCCN Guidelines](#)[Indice](#)[Discussione](#)

TEST DI ESPRESSIONE GENICA PER LA VALUTAZIONE DELLA TERAPIA SISTEMICA ADIUVANTE^{a,b}

Test	Rischio di ricorrenza	Implicazioni del trattamento
21 geni (Oncotype Dx) (per pazienti in post-menopausa con pN0 e pN1 [1-3 linfonodi positivi])^c	<26	Le pazienti con tumori T1b/c-2, pN0, HR-positivi, HER2-negativi, con punteggi di rischio (RS) tra 0-10 hanno un rischio di recidiva a distanza <4% e quelle con RS 11-25 non hanno tratto alcun beneficio dall'aggiunta della chemioterapia alla terapia endocrina alla terapia endocrina nello studio prospettico TAILORx. ¹ Le pazienti in post-menopausa con pT1-3, pN1, HR-positivo, HER2-negativo, con RS <26 non hanno tratto alcun beneficio dall'aggiunta della chemioterapia alla terapia endocrina nello studio prospettico RxPONDER. ²
	≥26	Nelle pazienti in post-menopausa con tumori pT1-3, HR-positivi, HER2-negativi e pN0 e pN1 (1-3 linfonodi positivi) e un RS ≥26, si raccomanda l'aggiunta della chemioterapia alla terapia endocrina. ^{1,2}
21 geni (Oncotype Dx) (per pazienti in pre-menopausa: pN0)	≤15	Lepazienti in pre-menopausa con tumori T1b/c -2, pN0, HR-positivi, HER2-negativi con RS <16 non hanno tratto alcun beneficio dall'aggiunta della chemioterapia alla terapia endocrina nello studio prospettico TAILORx. ¹
	16-25	Nelle pazienti in pre-menopausa con RS tra 16-25, non si può escludere un piccolo beneficio dall'aggiunta della chemioterapia, ma non è chiaro se il beneficio sia dovuto all'effetto di soppressione ovarica promosso dalla chemioterapia nelle pazienti in pre-menopausa. ^{1,2} Per questo gruppo, considerare la chemioterapia seguita da una terapia endocrina o, in alternativa, la soppressione della funzione ovarica combinata con tamoxifene o un AI.
	≥26	Nelle pazienti in pre-menopausa con tumori HR-positivi, HER2-negativi e pN0 e RS ≥26, si raccomanda l'aggiunta della chemioterapia alla terapia endocrina. ¹
21 geni (Oncotype Dx) (per pazienti in pre-menopausa con 1-3 linfonodi positivi)^c	<26	In pazienti in pre-menopausa con tumori pT1-3 e pN1 (1-3 linfonodi positivi) e RS <26, l'aggiunta della chemioterapia alla terapia endocrina è stata associata a un tasso inferiore di recidiva a distanza rispetto alla monoterapia endocrina ² ma non è chiaro se tale beneficio sia dovuto agli effetti di soppressione ovarica promossi dalla chemioterapia. Per questo gruppo di pazienti, considerare la chemioterapia seguita da una terapia endocrina o, in alternativa, la soppressione della funzione ovarica combinata con tamoxifene o un AI. ²
	≥26	Nelle pazienti in pre-menopausa con tumori HR-positivi, HER2-negativi, pT1-3 e pN1 (1-3 linfonodi positivi) e RS ≥26, si raccomanda l'aggiunta della chemioterapia alla terapia endocrina. ²

^a I test di espressione genica forniscono informazioni prognostiche e terapeutiche che integrano le informazioni di T,N,M e dei biomarcatori. L'uso di questi test non è richiesto per la stadiazione. Il test a 21 geni (Oncotype Dx) è indicato come preferibile dal Comitato cancro del seno NCCN per la prognosi e la previsione del beneficio della chemioterapia. Altri test di espressione genica prognostica possono fornire informazioni prognostiche, ma la capacità di prevedere il beneficio della chemioterapia è sconosciuta.

^b [Considerazioni speciali per il cancro del seno nei maschi \(sesso assegnato alla nascita\) \(BINV-J\).](#)

^c Nella popolazione complessiva dello studio RxPONDER, il 10,3% aveva una malattia di alto grado e il 9,2% aveva 3 linfonodi coinvolti.

[Bibliografia su](#)
[BINV-N 5 di 5](#)

BINV-N
2 DI 5

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Carcinoma mammario invasivo

[Indice delle NCCN Guidelines](#)[Indice](#)[Discussione](#)TEST DI ESPRESSIONE GENICA PER LA VALUTAZIONE DELLA TERAPIA SISTEMICA ADIUVANTE^{a,b}

Test	Rischio di ricorrenza	Implicazioni del trattamento
70 geni (MammaPrint) (per pN0 e 1-3 linfonodi positivi)	Alto	Le pazienti con alto rischio clinico e basso rischio genomico sono state assegnate in modo casuale alla somministrazione della chemioterapia (n = 749) o no (n = 748); questa era la popolazione intention-to-treat. Le stime a 8 anni per la sopravvivenza libera da metastasi a distanza nella popolazione intention-to-treat erano 92,0% (IC 95%, 89,6-93,8) per la chemioterapia contro 89,4% (86,8-91,5) per nessuna chemioterapia (HR, 0,66; IC 95%, 0,48-0,92). Un'analisi esplorativa limitata al sottogruppo di pazienti con malattia HR-positiva, HER2-negativa (1358 [90,7%] di 1497 pazienti assegnati in modo casuale, di cui 676 hanno ricevuto la chemioterapia e 682 no) mostra effetti diversi della somministrazione della chemioterapia sulla sopravvivenza libera da metastasi a 8 anni a seconda dell'età: 93,6% (IC 95%, 89,3-96,3) con chemioterapia contro 88,6% (83,5-92,3) senza chemioterapia in 464 pazienti di età ≤50 anni (differenza assoluta 5,0 punti percentuali [SE, 2,8; IC 95%, -0,5-10,4]) e 90,2% (86,8-92,7) contro 90,0% (86,6-92,6) in 894 pazienti di età >50 anni (differenza assoluta 0,2 punti percentuali [2,1, -4,0- 4,4]). La sopravvivenza libera da metastasi a distanza a 8 anni nell'analisi esplorativa per stato linfonodale in queste pazienti è stata del 91,7% (IC 95%, 88,1-94,3) con chemioterapia e 89,2% (85,2-92,2) senza chemioterapia in 699 pazienti con linfonodi negativi (differenza assoluta 2,5 punti percentuali [SE, 2,3; IC 95%, -2,1- 7,2]) e 91,2% (87,2-94,0) contro 89,9% (85,8-92,8) per 658 pazienti con 1-3 linfonodi positivi (differenza assoluta 1,3 punti percentuali [2,4, -3,5-6,1]). ³
	Bassa ^d	
50 geni (Prosigna) (per pN0 e 1-3 linfonodi positivi)	Linfonodo negativo: Basso (0-40), Intermedio (41-60), Alto (61-100)	Per le pazienti con tumori T1 e T2 HR-positivi, HER2-negativi, pN0, un punteggio di recidiva nel range basso, indipendentemente dalla grandezza T, pone il tumore nella stessa categoria prognostica di T1a-T1b,N0,M0. ⁴
	Linfonodo positivo: Basso (0-40)	
	Linfonodo positivo: Alto (41-100)	In pazienti con tumori HR-positivi, HER2-negativi, pN+ (1-3 linfonodi positivi) con un basso punteggio di recidiva, trattate con la sola terapia endocrina, il rischio di recidiva a distanza era inferiore al 3,5% a 10 anni e nessuna recidiva a distanza è stata osservata a 10 anni nello studio TransATAC in un comitato simile. ⁵
12 geni (EndoPredict) (pN0 e 1-3 linfonodi positivi)	Basso (≤3,3)	Per le pazienti con tumori T1 e T2 HR-positivi, HER2-negativi, pN0, un punteggio 12 geni a basso rischio, pone il tumore, indipendentemente dalla grandezza T, nella stessa categoria prognostica di T1a-T1b,N0,M0. ⁶ Nell'ABCSG 6/8, le pazienti nel comitato a basso rischio avevano un rischio di recidiva a distanza del 4% a 10 anni e nello studio TransATAC, le pazienti con 1-3 linfonodi positivi nel comitato a basso rischio avevano un rischio del 5,6% di recidiva a distanza a 10 anni. ^{6,7} Il test è prognostico nelle pazienti trattate con farmaci endocrini e chemio-endocrini. ⁷
	Alto (>3,3)	

^a I test di espressione genica forniscono informazioni prognostiche e terapeutiche che integrano le informazioni di T,N,M e dei biomarcatori. L'uso di questi test non è richiesto per la stadiazione. Il test a 21 geni (Oncotype Dx) è indicato come preferibile dal Comitato cancro del seno NCCN per la prognosi e la previsione del beneficio della chemioterapia. Altri test di espressione genica prognostica possono fornire informazioni prognostiche, ma la capacità di prevedere il beneficio della chemioterapia è sconosciuta.

^b [Considerazioni speciali per il cancro del seno nei maschi \(sesso assegnato alla nascita\) \(BINV-J\).](#)

^d Le pazienti in post-menopausa con rischio ultra basso nello studio Stockholm Tamoxifen hanno avuto una sopravvivenza specifica per il cancro del seno a 20 anni del 97% con 2-5 anni di tamoxifene. (Esserman LJ, et al. JAMA Oncology 2017;3:1503-1510). Le pazienti con rischio ultra basso nello studio MINDACT hanno dimostrato una sopravvivenza specifica per il cancro del seno a 8 anni superiore al 99%. (Lopes Cardozo JMN, et al. J Clin Oncol 2022;40:1335-1345).

[Bibliografia su
BINV-N 5 di 5](#)

BINV-N
3 DI 5

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

TEST DI ESPRESSIONE GENICA PER LA VALUTAZIONE DELLA TERAPIA SISTEMICA ADIUVANTE ESTESA^{a,b}

Test	Rischio di recidiva/ Risultato predittivo	Implicazioni del trattamento
Breast Cancer Index (BCI) ^e	BCI (H/I) Basso	<ul style="list-style-type: none">Per le pazienti con tumori T1 e T2 HR-positivi, HER2-negativi e pN0, un BCI (H/I) nel range a basso rischio (0-5), pone il tumore, indipendentemente dalla grandezza T, nella stessa categoria prognostica di T1a-T1b, N0, M0.Le pazienti con BCI (H/I) basso hanno dimostrato un rischio inferiore di recidiva a distanza (rispetto a BCI [H/I] alto) e nessun miglioramento significativo per sopravvivenza libera da malattia (DFS) o OS rispetto al braccio di controllo in termini di estensione della durata della terapia endocrina.⁸
	BCI (H/I) Alto	<ul style="list-style-type: none">Per le pazienti con tumori T1 HR-positivi, HER2-negativi e pN0, un BCI (H/I) alto (5,1-10) ha dimostrato tassi significativi di recidiva a distanza tardiva.Nelle analisi secondarie degli studi MA.17, Trans-aTTom e IDEAL, le pazienti con HR-positivo, T1-T3, pN0 o pN+ che avevano un BCI (H/I) elevato hanno dimostrato miglioramenti significativi nella DFS quando la terapia endocrina adiuvante è stata estesa, rispetto al braccio di controllo.⁸⁻¹¹

^a I test di espressione genica forniscono informazioni prognostiche e terapeutiche che integrano le informazioni di T,N,M e dei biomarcatori. L'uso di questi test non è richiesto per la stadiazione. Il test a 21 geni (Oncotype Dx) è indicato come preferibile dal Comitato cancro del seno NCCN per la prognosi e la previsione del beneficio della chemioterapia. Altri test di espressione genica prognostica possono fornire informazioni prognostiche, ma la capacità di prevedere il beneficio della chemioterapia è sconosciuta.

^b [Considerazioni speciali per il cancro del seno nei maschi \(sesso assegnato alla nascita\) \(BINV-J\).](#)

^e Non è noto il beneficio del test BCI (H/I) per la terapia endocrina adiuvante estesa nelle pazienti sottoposte a soppressione della funzione ovarica, inibitori di CDK4/6 o olaparib in aggiunta alla terapia endocrina adiuvante.

[Bibliografia su](#)

[BINV-N 5 di 5](#)

BINV-N

4 DI 5

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

**TEST DI ESPRESSIONE GENICA PER LA CONSIDERAZIONE DELLA TERAPIA SISTEMICA ADIUVANTE
BIBLIOGRAFIA**

- ¹ Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111-121.
- ² Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). *Cancer Res* 2021;81:Abstract GS3-00.
- ³ Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021;22:476-488.
- ⁴ Laenholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant recurrence in a comprehensive Danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:735-740.
- ⁵ Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:545-553.
- ⁶ Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011;17:6012-6020.
- ⁷ Sestak I, Martín M, Dubsky P, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176:377-386.
- ⁸ Noordhoek I, Treuner K, Putter H, et al. Breast cancer index predicts extended endocrine benefit to individualize selection of patients with HR(+) early-stage breast cancer for 10 years of endocrine Therapy. *Clin Cancer Res* 2021;27:311-319.
- ⁹ Sgroi DC, Carney E, Zarrella E, et al. Prediction of late disease recurrence and extended adjuvant letrozole benefit by the HOXB13/IL17BR biomarker. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1036-1042.
- ¹⁰ Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenborg E, et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). *J Natl Cancer Inst* 2017;110:40-48.
- ¹¹ Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, et al. Breast cancer index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol* 2019;30:1776-1783.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

DEFINIZIONE DI MENOPAUSA

- La menopausa è la cessazione permanente delle mestruazioni e include una profonda e permanente diminuzione della sintesi di estrogeni ovarici.
- La determinazione dello stato menopausale può essere necessaria per guidare la selezione della terapia endocrina per il cancro del seno.
- La menopausa è di solito una diagnosi clinica fatta dopo ≥ 12 mesi di amenorrea. La menopausa naturale si verifica tra i 42-58 anni di età.
- I trattamenti per il cancro del seno possono influenzare la funzione ovarica e le mestruazioni.
 - Nelle pazienti in pre-menopausa all'inizio della chemioterapia e che sviluppano amenorrea indotta dalla chemioterapia, la funzione ovarica può rimanere intatta nonostante l'amenorrea o può riprendere col tempo. La probabilità di ripresa della funzione ovarica dopo la chemioterapia è più alta tra le donne di età <40 anni.
 - Il tamoxifene può causare amenorrea senza indurre la menopausa nei soggetti in pre-menopausa.
 - La soppressione della funzione ovarica induce l'amenorrea e riduce la sintesi degli estrogeni ovarici senza causare menopausa permanente.
- Dodici mesi di amenorrea da soli non sono sufficienti per diagnosticare la menopausa con amenorrea indotta dalla chemioterapia o con tamoxifene ± soppressione ovarica. I livelli di FSH e di estradiolo sono utilizzati per sostenere la diagnosi di menopausa; mancano tuttavia criteri chiari per guidare l'interpretazione di FSH e estradiolo in questa popolazione.
 - Il tamoxifene può alterare i livelli di FSH, limitandone l'utilità nella determinazione dello stato di menopausa.
 - Estradiolo e FSH andrebbero ripetuti in serie per confermare lo stato di menopausa nelle pazienti con cancro del seno con amenorrea indotta dalla chemioterapia.
- Mancano criteri basati sull'evidenza per la diagnosi della menopausa nelle pazienti con cancro del seno. Gli studi clinici sul cancro del seno hanno utilizzato una varietà di definizioni di menopausa. Criteri ragionevoli per determinare la menopausa nelle pazienti con cancro del seno includono uno qualunque dei seguenti:
 - Precedente ooforectomia bilaterale
 - Età ≥ 60 anni
 - Età <60 con amenorrea per ≥ 12 mesi in assenza di chemioterapia precedente, somministrazione di tamoxifene, toremifene o soppressione ovarica e estradiolo e FSH nel range post-menopausale
 - Età <60 anni: amenorrea indotta da chemioterapia per ≥ 12 mesi con estradiolo e FSH in post-menopausa su valutazioni in serie
 - Età <60 anni: su tamoxifene con livelli di FSH ed estradiolo nel range post-menopausale
- Lo stato della menopausa non può essere determinato nelle pazienti che ricevono la soppressione della funzione ovarica

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

TERAPIA SISTEMICA PER MALATTINA ER- E/O PR-POSITIVA
RICORRENTE NON RESECABILE (LOCALE O REGIONALE) O DI STADIO IV (M1)^a

HER2-negativo e in post-menopausa o in pre-menopausa con ablazione o soppressione ovarica	Altri regimi raccomandati	HER2 positivo e in postmenopausa ^{m,n} o in pre-menopausa con ablazione o soppressione ovarica
<p>Regimi preferiti</p> <p>Terapia di prima linea</p> <ul style="list-style-type: none">Inibitore dell'aromatasi + inibitore di CDK4/6^b<ul style="list-style-type: none">Inibitore dell'aromatasi + ribociclib (categoria 1)^cInibitore dell'aromatasi ± abemaciclibInibitore dell'aromatasi ± palbociclibFulvestrant^d + inibitore di CDK4/6^b<ul style="list-style-type: none">Fulvestrant + ribociclib (categoria 1)^eFulvestrant + abemaciclib (categoria 1)^eFulvestrant + palbociclib <p>Terapia di seconda linea e successiva</p> <ul style="list-style-type: none">Fulvestrant + inibitore di CDK4/6 (abemaciclib, palbociclib o ribociclib) se l'inibitore CDK4/6 non è stato utilizzato in precedenza (categoria 1)^{f,g}Per le mutazioni attivanti PIK3CA o AKT1 o le alterazioni PTEN, vedere le opzioni di terapia mirata, BINV-Q (6)^hEverolimus + terapia endocrina (exemestane, fulvestrant, tamoxifene)^{i,j}	<p>Altri regimi raccomandati</p> <p>Terapia di prima linea e/o successiva</p> <ul style="list-style-type: none">Regolatore negativo ER selettivo<ul style="list-style-type: none">FulvestrantPer i tumori con mutazioni ESR1, vedere BINV-Q (6)Regolatore negativo ER selettivo (fulvestrant)+ inibitore non steroideo dell'aromatasi (anastrozolo, letrozolo) (categoria 1)^kInibitore non steroideo dell'aromatasi<ul style="list-style-type: none">AnastrozoloLetrozoloModulatore ER selettivo<ul style="list-style-type: none">TamoxifeneInibitore steroideo dell'aromatasi<ul style="list-style-type: none">Exemestane <p>Utile in determinate circostanze</p> <p>Terapia di linea successiva</p> <ul style="list-style-type: none">Megestrolo acetatoEstradioloAbemaciclib^lOpzioni di terapia mirata, vedere BINV-Q (6)	<p>HER2 positivo e in postmenopausa^{m,n} o in pre-menopausa con ablazione o soppressione ovarica</p> <ul style="list-style-type: none">Inibitore dell'aromatasi ± trastuzumabInibitore dell'aromatasi ± lapatinibInibitore dell'aromatasi ± lapatinib + trastuzumabFulvestrant ± trastuzumabTamoxifene ± trastuzumab

^a Valutazione al basale della densità ossea raccomandata per le pazienti che ricevono un inibitore dell'aromatasi e che sono a rischio di osteoporosi (esempio: età >65, anamnesi familiare, steroidi cronici).

^b La scelta dell'inibitore CDK4/6 è controversa, in quanto non esistono confronti diretti tra gli agenti e ci sono alcune differenze nelle popolazioni studiate negli studi randomizzati di fase 3.

^c Negli studi randomizzati e controllati di fase 3, ribociclib + terapia endocrina ha mostrato un beneficio in termini di OS nel setting di prima linea.

^d Considerare per progressione della malattia con terapia endocrina adiuvante o recidiva precoce della malattia entro 12 mesi dal completamento della terapia endocrina adiuvante.

^e Negli studi randomizzati e controllati di fase 3, fulvestrant + ribociclib o abemaciclib ha dimostrato un beneficio in termini di OS nel setting di prima linea.

^f In studi randomizzati controllati di fase 3, fulvestrant in combinazione con un inibitore di CDK4/6 (abemaciclib, palbociclib e ribociclib) ha mostrato un beneficio in termini di OS in seconda linea.

^g Se si verifica una progressione della malattia durante il trattamento con palbociclib, sono disponibili dati limitati di fase II a supporto dell'uso di ribociclib in seconda linea.

^h Se si verifica una progressione durante la terapia con un inibitore di PI3K, i dati a supporto di un'altra linea di terapia con un regime contenente un inibitore del pathway PI3K sono limitati.

ⁱ Se si verifica una progressione della malattia durante un regime contenente everolimus, non ci sono dati a supporto di un'ulteriore linea di terapia con un altro regime a base di everolimus.

^j Una combinazione di exemestane con everolimus può essere presa in considerazione per le pazienti che soddisfano i criteri di ammissibilità per BOLERO-2 (progressione entro 12 mesi o terapia con inibitori dell'aromatasi non steroidei).

^k Un singolo studio (S0226) in pazienti con carcinoma mammario HR-positivo e nessuna precedente chemioterapia, terapia biologica o terapia endocrina per la malattia metastatica ha dimostrato che l'aggiunta di fulvestrant all'anastrozolo ha determinato un prolungamento del tempo alla progressione e della OS. L'analisi del sottogruppo ha suggerito che le pazienti senza tamoxifene adiuvante precedente e più di 10 anni dalla diagnosi hanno sperimentato il maggior beneficio. Due studi con un disegno simile (FACT e SOFEA) non hanno dimostrato vantaggi in termini di tempo alla progressione con l'aggiunta di fulvestrant all'anastrozolo.

^l Indicato dopo la progressione su precedente terapia endocrina e precedente chemioterapia in setting metastatico.

^m I biosimilari approvati dalla FDA sono sostituti adeguati per trastuzumab. L'iniezione combinata di trastuzumab e ialuronidas-oysk per via sottocutanea può essere sostituita da trastuzumab. Ha dosaggio e istruzioni di somministrazione diverse rispetto a trastuzumab endovenoso. Non sostituire trastuzumab e ialuronidas-oysk con ado-trastuzumab emtansine o fam-trastuzumab deruxtecan-nxki e viceversa.

ⁿ Se il trattamento è stato iniziato con chemioterapia e trastuzumab + pertuzumab e la chemioterapia è stata interrotta, la terapia endocrina può essere aggiunta a trastuzumab + pertuzumab.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

REGIMI DI TERAPIA SISTEMICA PER LA MALATTIA RICORRENTE NON RESECABILE (LOCALE O REGIONALE) O DI STADIO IV (M1)^a

HR-positivo e HER2-negativo con crisi viscerale[†] o endocrino refrattario		
Setting	Sottotipo/Biomarcatore	Regime
Prima linea	Nessuna mutazione <i>BRCA1/2</i> germinale ^b	Chemioterapia sistemica BINV-Q (5)
	Mutazione <i>BRCA1/2</i> germinale ^b	PARPi (olaparib, talazoparib) ^c (categoria 1, preferibile)
Seconda linea	HER2 IHC 1+ o 2+/ISH negativo ^d	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ^e (categoria 1, preferibile)
	Non candidabile a fam-trastuzumab deruxtecan-nxki	Sacituzumab govitecan ^f (categoria 1, preferibile)
		Chemioterapia sistemica BINV-Q (5)
Terza linea e oltre	Qualsiasi	Chemioterapia sistemica BINV-Q (5)
	Biomarcatore positivo (es. MSI-H, NTRK, RET, TMB-H)	Agenti mirati BINV-Q (6)

[†] Le linee guida internazionali ESO-ESMO quinta edizione (Cardoso F, et al. Ann Oncol 2020;31:1623-1649) per il cancro del seno avanzato definiscono la crisi viscerale come: "grave disfunzione d'organo, valutata sulla base di segni e sintomi, analisi di laboratorio e rapida progressione della malattia. La crisi viscerale non è la semplice presenza di metastasi viscerali, ma implica un'importante compromissione d'organo che porta a un'indicazione clinica per la terapia più rapidamente efficace."

^a Per il trattamento delle metastasi cerebrali, vedere le [NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers](#).

^b Valutare la presenza di mutazioni *BRCA1/2* germinali in tutte le pazienti con cancro del seno ricorrente o metastatico per identificare le candidate alla terapia con inibitori PARP.

^c PARPi può essere presa in considerazione per una linea successiva per le pazienti con mutazione *BRCA1/2*, ma le prove disponibili suggeriscono che è più efficace se usata in fase antecedente.

^d [Principi del test HER2 \(BINV-A\)](#).

^e Fam-trastuzumab deruxtecan può essere considerato in una linea successiva per HER2 IHC 1+ o 2+/ISH negativo, se non utilizzato in seconda linea. Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki è associato con polmoniti e malattia polmonare interstiziale (ILD). Si raccomanda un monitoraggio regolare di questo grave effetto collaterale. Per i pazienti con una storia di ILD/pneumonite, non ci sono dati sulla gestione della sicurezza o della tossicità di questo farmaco in uno studio.

^f Sacituzumab govitecan-hziy può essere utilizzato nelle pazienti adulte con carcinoma mammario metastatico/localmente avanzato non resecabile HR-positivo, HER2-negativo, dopo un precedente trattamento comprendente una terapia endocrina, un inibitore di CDK4/6 e almeno due linee di chemioterapia, di cui una con taxano e almeno una in ambito metastatico. Può essere preso in considerazione per una linea successiva se non viene utilizzato come terapia di seconda linea.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Carcinoma mammario invasivo

[Indice delle NCCN Guidelines](#)[Indice](#)[Discussione](#)REGIMI DI TERAPIA SISTEMICA PER LA MALATTIA RICORRENTE NON RESECABILE (LOCALE O REGIONALE) O DI STADIO IV (M1)^a

HR-negativo e HER2-negativo (cancro del seno triplo negativo; TNBC)		
Setting	Sottotipo/Biomarcatore	Regime
Prima linea	PD-L1 CPS ≥10 ^g indipendentemente dallo stato di mutazione <i>BRCA</i> germinale ^b	Pembrolizumab + chemioterapia (paclitaxel legato all'albumina, paclitaxel o gemcitabina e carboplatino) ^h (categoria 1, preferibile)
	PD-L1 CPS <10 ^g e assenza di mutazione <i>BRCA1/2</i> germinale ^b	Chemioterapia sistemica BINV-Q (5)
	PD-L1 CPS <10 ^g e mutazione <i>BRCA1/2</i> germinale ^b	<ul style="list-style-type: none"> PARPi (olaparib, talazoparib) (categoria 1, preferibile) Platino (cisplatino o carboplatino) (categoria 1, preferibile)
Seconda linea	Mutazione <i>BRCA1/2</i> germinale ^b	PARPi (olaparib, talazoparib) (categoria 1, preferibile)
	Qualsiasi	Sacituzumab govitecan ⁱ (categoria 1, preferibile)
	Nessuna mutazione <i>BRCA1/2</i> germinale ^b e HER2 IHC 1+ o 2+/ISH negativo ^d	Chemioterapia sistemica BINV-Q (5)
Terza linea e oltre	Biomarcatore positivo (es. MSI-H, NTRK, RET, TMB-H)	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ^e (categoria 1, preferibile)
	Qualsiasi	Agenti mirati BINV-Q (6)
		Chemioterapia sistemica BINV-Q (5)

^a Per il trattamento delle metastasi cerebrali, vedere le [NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers](#).^b Valutare la presenza di mutazioni *BRCA1/2* germinali in tutte le pazienti con cancro del seno ricorrente o metastatico per identificare le candidate alla terapia con inibitori PARP.^d [Principi del test HER2 \(BINV-A\)](#).^e Fam-trastuzumab deruxtecan può essere considerato in una linea successiva per HER2 IHC 1+ o 2+/ISH negativo, se non utilizzato in seconda linea. Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki è associato con polmoniti e malattia polmonare interstiziale (ILD). Si raccomanda un monitoraggio regolare di questo grave effetto collaterale. Per i pazienti con una storia di ILD/pneumonite, non ci sono dati sulla gestione della sicurezza o della tossicità di questo farmaco in uno studio.^g Espressione di PD-L1 valutata usando l'anticorpo 22C3. Soglia per positività combinata punteggio positivo ≥10.^h Sebbene i dati disponibili riguardino la prima linea di trattamento, questo regime può essere utilizzato per la seconda e le successive linee di terapia se la terapia con inibitori di PD-1/PD-L1 non è stata utilizzata in precedenza. Se c'è progressione della malattia durante la somministrazione di un inibitore di PD-1/PD-L1, non ci sono dati a sostegno di un'ulteriore linea di terapia con un altro inibitore di PD-1/PD-L1.ⁱ Sacituzumab govitecan-hziy può essere utilizzato nelle le pazienti che hanno ricevuto almeno 1 regime precedente nel setting metastatico. Può essere preso in considerazione per una linea successiva se non viene utilizzato come terapia di seconda linea.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

REGIMI DI TERAPIA SISTEMICA PER LA MALATTIA RICORRENTE NON RESECABILE (LOCALE O REGIONALE) O DI STADIO IV (M1)^k

HR-positivo o -negativo e HER2-positivo ^{j,k}	
Setting	Regime
Prima linea^l	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (categoria 1, preferibile)
	Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel (preferibile)
Seconda lineaⁿ	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki ^m (categoria 1, preferibile)
Terza linea	Tucatinib + trastuzumab + capecitabina ⁿ (categoria 1, preferibile)
	Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) ^o
Quarta linea e oltre (la sequenza ottimale non è nota)^p	Trastuzumab + docetaxel o vinorelbina
	Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatino
	Capecitabina + trastuzumab o lapatinib
	Trastuzumab + lapatinib (senza terapia citotossica)
	Trastuzumab + altri agenti chemioterapici ^{q,r}
	Neratinib + capecitabina
	Margetuximab-cmkb + chemioterapia (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina)
	Opzioni di terapia mirata BINV-Q (6)

^j Considerazioni aggiuntive per coloro che ricevono una terapia sistemica mirata a HER2 (BINV-Q 4).

^k Valutare la presenza di mutazioni BRCA1/2 germinali in tutte le pazienti con cancro del seno ricorrente o metastatico per identificare le candidate alla terapia con inibitori PARP. Sebbene olaparib e talazoparib siano indicati dalla FDA per la malattia HER2-negativa, il Comitato ne supporta l'uso in qualsiasi sottotipo di cancro del seno associato a mutazione germinale. Esistono evidenze di livello inferiore per i tumori HER2-positivi, da qui la categoria 2A per questo setting.

^l Trastuzumab/pertuzumab di mantenimento dopo la risposta (con terapia endocrina concomitante se carcinoma mammario metastatico ER+ e HER2+).

^m Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki può essere considerato in prima linea come un'opzione per pazienti selezionate (cioè pazienti con progressione rapida entro 6 mesi di terapia adiuvante o neoadiuvante [12 mesi per i regimi contenenti pertuzumab]). Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki è associato con polmoniti e malattia polmonare interstiziale (ILD). Si raccomanda un monitoraggio regolare di questo grave effetto collaterale. Per i pazienti con una storia di ILD/pneumonite, non ci sono dati sulla gestione della sicurezza o della tossicità di questo farmaco in uno studio.

ⁿ Tucatinib + trastuzumab + capecitabina è preferibile nelle pazienti con progressione sia sistematica che del SNC nel setting di terza linea e oltre; e può essere somministrato nel setting di seconda linea.

^o Utilizzabile come un'opzione per la terza linea e oltre; la sequenza ottimale per la terapia di terza linea e successiva non è nota. Se non è un candidato fam-trastuzumab T-DM1 può essere preso in considerazione in seconda linea.

^p Linee multiple di chemioterapia concomitante con una terapia anti-HER2 (trastuzumab o un TKI) offrono un beneficio clinico per il carcinoma mammario metastatico HER2+ non resecabile ricorrente e sono state studiate in studi di fase 2 o 3. L'esperienza clinica suggerisce frequenti benefici clinici per tale trattamento. Non ci sono tuttavia dati significativi per l'uso di uno di questi regimi tra le pazienti precedentemente trattate con chemioterapia a base di pertuzumab, ado-trastuzumab emtansine, fam-trastuzumab deruxtecan-nxki o regimi trastuzumab/capecitabina/tucatinib. Pertanto, la sequenza ottimale o il vero beneficio della terapia non sono noti.

^q Trastuzumab somministrato in combinazione con antraciclina è associato a una significativa tossicità cardiaca. L'uso concomitante di trastuzumab e pertuzumab con antraciclina dovrebbe essere evitato.

^r Trastuzumab può essere tranquillamente combinato con tutti gli agenti non contenenti antracicline preferiti e con altri agenti singoli elencati in ([BINV-Q 5](#)) per il cancro del seno ricorrente o metastatico.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

Considerazioni aggiuntive per chi riceve una terapia sistemica per la malattia HER2-positiva

- Quando si riceve un regime contenente taxano:
 - ▶ Taxani alternativi (cioè docetaxel, paclitaxel, paclitaxel legato all'albumina) possono essere sostituiti per pazienti selezionate in presenza di necessità medica (cioè, reazione di ipersensibilità). Se utilizzato in sostituzione di paclitaxel o docetaxel settimanale, la dose settimanale di paclitaxel legato all'albumina non deve superare i 125 mg/m².
 - ▶ Considerare la crioterapia di mani e piedi per ridurre il rischio di neuropatia periferica.^{1,2}
- I biosimilari approvati dalla FDA sono sostituti adeguati per trastuzumab.
- L'iniezione combinata di trastuzumab e ialuronidasi-oysk per via sottocutanea può essere sostituita da trastuzumab. Ha dosaggio e istruzioni di somministrazione diverse rispetto a trastuzumab endovenoso. Non sostituire trastuzumab e ialuronidasi-oysk con ado-trastuzumab emtansine o fam-trastuzumab deruxtecan-nxki e viceversa.
- L'iniezione di pertuzumab, trastuzumab e ialuronidas-i-zxf per via sottocutanea può essere sostituita ovunque la combinazione di pertuzumab per via endovenosa e trastuzumab per via endovenosa siano somministrati come parte della terapia sistemica. L'iniezione di pertuzumab, trastuzumab e ialuronidas-i-zxf per via sottocutanea prevede istruzioni di dosaggio e di somministrazione diverse rispetto ai prodotti per via endovenosa.
- Le pazienti precedentemente trattate con chemioterapia più trastuzumab in assenza di pertuzumab nel setting metastatico possono essere considerate per una linea di terapia che includa sia trastuzumab che pertuzumab in combinazione con o senza terapia citotossica (come vinorelbina o taxano). Sono necessarie ulteriori ricerche per determinare la strategia di sequenziamento ideale per la terapia anti-HER2.
- Per il trattamento delle metastasi cerebrali, vedere le [NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers](#).

¹ Sphar BG, Bowe C, Dains JE. The impact of peripheral cooling on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: An integrative review. J Adv Pract Oncol 2020;11:845-857.

² Hanai A, Ishiguro H, Sozu T, et al. Effects of cryotherapy on objective and subjective symptoms of paclitaxel-induced neuropathy: Prospective self-controlled trial. J Natl Cancer Inst 2018;110:141-148.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Carcinoma mammario invasivo

[Indice delle NCCN Guidelines](#)[Indice](#)[Discussione](#)

Chemioterapia sistemica per HR-positivo o -negativo e HER2-negativo ^{a,s,t,u,v}		
<u>Regimi preferiti</u>	<u>Altri regimi raccomandati</u>	<u>Utile in determinate circostanze</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Antracicline <ul style="list-style-type: none"> ▶ Doxorubicina ▶ Doxorubicina liposomiale • Taxani <ul style="list-style-type: none"> ▶ Paclitaxel • Antimetaboliti <ul style="list-style-type: none"> ▶ Capecitabina ▶ Gemcitabina • Inibitori del microtubulo <ul style="list-style-type: none"> ▶ Vinorelbina ▶ Eribulina 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamide • Docetaxel • Paclitaxel legato all'albumina • Epirubicina • Ixabepilone 	<ul style="list-style-type: none"> • AC (doxorubicina/ciclofosfamide) • EC (epirubicina/ciclofosfamide) • CMF (ciclofosfamide/metotrexato/fluorouracile) • Docetaxel/capecitabina • GT (gemcitabina/paclitaxel) • Gemcitabina/carboplatino • Carboplatino + paclitaxel o paclitaxel legato all'albumina

- Per le linee specifiche di opzioni di terapia sistemica per i tumori HR-positivi e HER2-negativi con crisi viscerale o endocrino refrattari, vedere [BINV-Q \(1\)](#).
- Per le linee specifiche di opzioni di terapia sistemica per le pazienti HR-negative e HER2-negative (TNBC), vedere [BINV-Q \(2\)](#).
- Per le linee specifiche di opzioni di terapia sistemica per le pazienti HR-negative o -positive e HER2-positive, vedere [BINV-Q \(3\)](#).

^a Per il trattamento delle metastasi cerebrali, vedere le [NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers](#).

^s Taxani alternativi (cioè docetaxel, paclitaxel, paclitaxel legato all'albumina) possono essere sostituiti per pazienti selezionate in presenza di necessità medica (cioè, reazione di ipersensibilità). Se utilizzato in sostituzione di paclitaxel o docetaxel settimanale, la dose settimanale di paclitaxel legato all'albumina non deve superare i 125 mg/m².

^t I singoli agenti sequenziali sono preferiti, ma le combinazioni di chemioterapia possono essere usate in pazienti selezionate con un alto carico tumorale, una malattia in rapida progressione e una crisi viscerale.

^u Valutare lo scalp cooling per ridurre l'incidenza dell'alopecia indotta dalla chemioterapia per le pazienti che ricevono chemioterapia. I risultati possono essere meno efficaci con i regimi contenenti antracicline.

^v Considerare la crioterapia di mani e piedi per ridurre il rischio di neuropatia periferica in caso di terapia con taxani.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Carcinoma mammario invasivo

TERAPIE MIRATE AGGIUNTIVE E TEST DEI BIOMARCATORI ASSOCIATI PER LA MALATTIA RICORRENTE NON RESECATILE (LOCALE O REGIONALE) O DI STADIO IV (M1)

Biomarcatori associati alle terapie approvate dalla FDA

Sottotipo di cancro del seno	Biomarcatore	Individuazione	Agenti approvati dalla FDA	Categorie di evidenza del NCCN	Categorie di preferenza del NCCN
HR-positivo/ HER2-negativo ^w	Mutazione attivante di <i>PIK3CA</i>	NGS, PCR (sangue o tessuto tumorale se il sangue è negativo)	Alpelisib + fulvestrant ^x	Categoria 1	Terapia preferita di seconda linea o successiva
HR-positivo/ HER2-negativo ^y	Mutazioni attivanti <i>PIK3CA</i> o <i>AKT1</i> o alterazioni <i>PTEN</i>	NGS (sangue o tessuto tumorale se il sangue è negativo)	Capivasertib + fulvestrant ^y	Categoria 1	Terapia preferita di seconda linea o successiva in pazienti selezionate ^y
HR-positivo/ HER2-negativo ^z	Mutazione <i>ESR1</i>	NGS, PCR (tessuto tumorale o sangue)	Elacestrant ^z	Categoria 2A	Altro regime consigliato
Qualsiasi	Mutazione <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> germinale	Sequenziamento germinale	Olaparib Talazoparib	Categoria 1	Preferibile
Qualsiasi	Fusione <i>NTRK</i>	FISH, NGS, PCR (tessuto tumorale o sangue)	Larotrectinib ^{aa} Entrectinib ^{aa} Repotrectinib ^{bb}	Categoria 2A ^{bb}	Utile in determinate circostanze
Qualsiasi	MSI-H/dMMR	IHC, NGS, PCR, (tessuto tumorale)	Pembrolizumab ^{cc,dd} Dostarlimab-gxly ^{ee}	Categoria 2A	
Qualsiasi	TMB-H (≥ 10 mut/Mb)	NGS (tessuto tumorale o sangue)	Pembrolizumab ^{cc,dd}	Categoria 2A	
Qualsiasi	Fusione <i>RET</i>	NGS (tessuto tumorale o sangue)	Selpercatinib ^{ff}	Categoria 2A	

^w Per il carcinoma mammario HR-positivo/HER2-negativo, valutare la presenza di mutazioni *PIK3CA* con biopsia tumorale o liquida per identificare le candidate per alpelisib più fulvestrant. Il test della mutazione *PIK3CA* può essere fatto sul tessuto tumorale o sul ctDNA nel sangue periferico (biopsia liquida). Se la biopsia liquida è negativa, si raccomanda l'analisi del tessuto tumorale.

^x La sicurezza di alpelisib in pazienti con diabete di tipo 1 o tipo 2 non controllato non è stata stabilita.

^y Nelle pazienti adulte con mutazioni attivanti *PIK3CA* o *AKT1* o per alterazioni *PTEN* dopo progressione della malattia o recidiva dopo ≥ 1 linea precedente di terapia endocrina, compresa una linea contenente un inibitore di *CDK4/6*.

^z Per le pazienti in post-menopausa o in pre-menopausa che ricevono ablazione o soppressione ovarica o per i maschi adulti con malattia ER-positiva, HER2-negativa, *ESR1*-mutata, dopo la progressione di una o due linee precedenti di terapia endocrina, compresa una linea contenente un inibitore *CDK4/6*. Valutare la presenza di mutazioni *ESR1* alla progressione dopo precedenti linee di terapia endocrina.

^{aa} Larotrectinib ed entrectinib sono indicati per il trattamento dei tumori solidi che presentano la fusione del gene *NTRK* senza una mutazione di resistenza acquisita nota e non hanno trattamenti alternativi soddisfacenti o che sono progrediti dopo il trattamento.

^{bb} Repotrectinib è indicato per il trattamento dei tumori solidi che presentano una fusione del gene *NTRK* e sono localmente avanzati o metastatici o in cui la resezione chirurgica può verosimilmente causare grave morbilità e sono progrediti dopo il trattamento o non hanno una terapia alternativa soddisfacente. La raccomandazione in prima linea è di categoria 2B.

^{cc} [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

^{dd} Pembrolizumab è approvato per il trattamento delle pazienti con tumori solidi non resecabili o metastatici, con instabilità dei microsatelliti alta (MSI-H) o con deficit di riparazione del mismatch (dMMR) che hanno mostrato progressione dopo un trattamento precedente e per i quali non vi sono opzioni di trattamento alternative soddisfacenti.

^{ee} Dostarlimab-gxly è indicato per pazienti adulti con tumori MSI-H/dMMR non resecabili o metastatici che sono progrediti con o dopo un trattamento precedente e che non hanno opzioni di trattamento alternative soddisfacenti.

^{ff} Selpercatinib è indicato per le pazienti adulte affetti da tumori solidi localmente avanzati o metastatici con una fusione del gene *RET* che hanno mostrato progressione durante o dopo un precedente trattamento sistematico o per i quali non vi sono opzioni terapeutiche alternative soddisfacenti.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Carcinoma mammario invasivo

[Indice delle NCCN Guidelines](#)
[Indice](#)
[Discussione](#)

BIOMARCATORI EMERGENTI PER IDENTIFICARE TERAPIE INNOVATIVE PER I PAZIENTI CON MALATTIA STAGE IV (M1)

Sottotipo di cancro del seno	Biomarcatori emergenti	Individuazione	Terapia mirata potenziale ^{hh}	Categorie di evidenza del NCCN	Categorie di preferenza del NCCN
ER+/HER2- ER-/HER2-	Mutazioni attivanti HER2	NGS ^{gg}	Neratinib ± fulvestrant ⁱⁱ Neratinib ± trastuzumab/fulvestrant ^{jj}	Categoria 2B	Utile in determinate circostanze • Se ER+/HER2-, nelle pazienti che hanno ricevuto terapia con un inibitore di CDK4/6.
Qualsiasi	Mutazioni <i>BRCA1/2</i> somatiche	NGS ^{gg}	Olaparib ^{kk}	Categoria 2B	Utile in determinate circostanze
Qualsiasi	<i>PALB2</i> germinale	Sequenziamento germinale	Olaparib ^{kk}	Categoria 2B	Utile in determinate circostanze

^{gg} Tessuto tumorale o ctDNA.

^{hh} I dati relativi ai biomarcatori emergenti per i potenziali agenti mirati indicati nella tabella sono promettenti ma al momento limitati.

ⁱⁱ Ma CX, Luo J, Freedman RA, et al. The phase II MutHER study of neratinib alone and in combination with fulvestrant in HER2-mutated, non-amplified metastatic breast cancer. Clin Cancer Res 2022;28:1258-1267.

^{jj} Jhaveri KL, Goldman JW, Hurvitz SA, et al. Neratinib plus fulvestrant plus trastuzumab (N+F+T) for hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative, HER2-mutant metastatic breast cancer (MBC): Outcomes and biomarker analysis from the SUMMIT trial. J Clin Oncol 2022;40:1028-1028.

^{kk} Tung NM, Robson ME, Ventz S, et al. TBCRC 048: phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. J Clin Oncol 2020;38:4274-4282.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Carcinoma mammario invasivo

[Indice delle NCCN Guidelines](#)
[Indice](#)
[Discussione](#)

DOSE: REGIMI DI TERAPIA SISTEMICA PER LA MALATTIA RICORRENTE NON RESECABILE (LOCALE O REGIONALE) O DI STADIO IV (M1)

Regimi HER2-negativo:

- **Antracicline:**
 - ▶ Doxorubicina 60-75 mg/m² EV giorno 1; ciclo ogni 21 giorni
 - ▶ Doxorubicina 20 mg/m² EV giorno 1 settimanale²
 - ▶ Doxorubicina liposomiale³ 50 mg/m² EV giorno 1; ciclo ogni 28 giorni
- **Taxani:**
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² EV giorno 1; ciclo ogni 21 giorni⁴
 - ▶ Paclitaxel 80 mg/m² EV giorno 1 settimanale⁵
- **Antimetaboliti:**
 - ▶ Capecitabina⁶ 1000-1250 mg/m² PO due volte al giorno giorni 1-14; ciclo ogni 21 giorni
 - ▶ Capecitabina⁷ 1500 mg PO due volte al giorno giorni 1-7 e giorni 15-21; ciclo ogni 28 giorni
 - ▶ Gemcitabina⁸ 800-1200 mg/m² EV giorni 1, 8 e 15; ciclo ogni 28 giorni
- **Inibitori del microtubulo:**
 - ▶ Vinorelbina^{9,10}
 - ◊ 25 mg/m² EV giorno 1 settimanale; o
 - ◊ 20-35 mg/m² EV giorni 1 e 8; ciclo ogni 21 giorni; o
 - ◊ 25-30 mg/m² EV giorni 1, 8 e 15; ciclo ogni 28 giorni
 - ▶ Eribulin¹¹ 1,4 mg/m² EV giorni 1 e 8; ciclo ogni 21 giorni
- **Platino (per TNBC e mutazione BRCA1/2 germinale)**
 - ▶ Carboplatino¹² AUC 6 EV il giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21-28 giorni
 - ▶ Cisplatino¹³ 75 mg/m² EV il giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni

- **Ciclofosfamide¹⁴**
 - ▶ 50 mg PO al giorno nei giorni 1-21
 - ▶ Ciclo ogni 28 giorni
- **Docetaxel^{15,16}**
 - ▶ 60-100 mg/m² EV giorno 1
 - ▶ Ciclo ogni 21 giorni
- **Docetaxel¹⁷**
 - ▶ 35 mg/m² IV settimanale per 6 settimane seguito da 2 settimane di riposo, poi ripetere
- **Paclitaxel legato all'albumina^{18,19}**
 - ▶ 100 mg/m²
 - o 125 mg/m² EV giorni 1, 8 e 15
 - ▶ Ciclo ogni 28 giorni
- **Paclitaxel legato all'albumina¹⁸**
 - ▶ 260 mg/m² IV
 - ▶ Ciclo ogni 21 giorni
- **Epirubicina²⁰**
 - ▶ 60-90 mg/m² EV giorno 1
 - ▶ Ciclo ogni 21 giorni
- **Ixabepilone²¹**
 - ▶ 40 mg/m² EV giorno 1
 - ▶ Ciclo ogni 21 giorni
- **Sacituzumab govitecan-hziy (per TNBC o HR+/HER2-)^{22,23}**
 - ▶ 10 mg/kg EV nei giorni 1 e 8
 - ▶ Ciclo ogni 21 giorni
- **Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (per HER2 IHC 1+ o 2+/ISH negativo)²⁴**
 - ▶ 5,4 mg/kg EV giorno 1
 - ▶ Ciclo ogni 21 giorni
- **AC²⁵**
 - ▶ Doxorubicina 60 mg/m² EV giorno 1
 - ▶ Ciclofosfamide 600 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni
- **EC²⁶**
 - ▶ Epirubicina 75 mg/m² EV giorno 1
 - ▶ Ciclofosfamide 600 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni
- **CMF²⁷**
 - ▶ Ciclofosfamide 100 mg/m² PO giorno 1-14
 - ▶ Metotrexato 40 mg/m² EV giorni 1 e 8
 - ▶ 5-fluorouracile 600 mg/m² EV giorni 1 e 8
 - ◊ Ciclo ogni 28 giorni
- **Docetaxel/capecitabina²⁸**
 - ▶ Docetaxel 75 mg/m² EV giorno 1
 - ▶ Capecitabina 950 mg/m² PO due volte al giorno giorni 1-14
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni
- **GT²⁹**
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² EV giorno 1
 - ▶ Gemcitabina 1250 mg/m² EV giorni 1 e 8 (dopo paclitaxel il giorno 1)
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni

Vedere il dosaggio per le terapie mirate su [BINV-Q \(13\)](#)

La selezione, il dosaggio e la somministrazione di agenti antitumorali e la gestione delle tossicità associate sono complessi. Modifiche della dose e del programma di somministrazione dei farmaci e l'inizio di interventi di assistenza di supporto sono spesso necessari date le tossicità previste e la variabilità individuale di paziente, trattamento precedente e comorbidità. La somministrazione ottimale di agenti antitumorali richiede quindi un team di assistenza sanitaria esperto nell'uso di agenti antitumorali e nella gestione delle tossicità associate nei pazienti con cancro.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

**Bibliografia su
BINV-Q 11 di 14**

[Continua](#)

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Carcinoma mammario invasivo

[Indice delle NCCN Guidelines](#)
[Indice](#)
[Discussione](#)

DOSE: REGIMI DI TERAPIA SISTEMICA PER LA MALATTIA RICORRENTE NON RESECABILE (LOCALE O REGIONALE) O DI STADIO IV (M1)

Regimi HER2-positivo:^{II,mm,nn}

- **Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel³⁴**
 - ▶ Pertuzumab 840 mg EV giorno 1 seguito da 420 mg EV
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg EV giorno 1 seguito da 6 mg/kg EV giorno 1 ogni 21 giorni
 - ▶ Docetaxel 75-100 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni
- **Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel^{35,36}**
 - ▶ Pertuzumab 840 mg EV giorno 1 seguito da 420 mg EV
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg EV giorno 1 seguito da 2 mg/kg EV settimanale
 - o
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg EV giorno 1 seguito da 6 mg/kg EV giorno 1 ogni 21 giorni³⁷
 - ▶ Paclitaxel 80 mg/m² EV giorno 1 settimanale³⁵
 - o
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni

- **Tucatinib + trastuzumab + capecitabina³⁷**
 - ▶ Tucatinib 300 mg per PO due volte al giorno nei giorni 1-21
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg EV giorno 1 seguito da 6 mg/kg EV giorno 1 ogni 21 giorni
 - ▶ Capecitabina 1000 mg/m² PO due volte al giorno nei giorni 1-14
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni
- **Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1)³⁸**
 - ▶ 3,6 mg/kg EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni
- **Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki³⁹**
 - ▶ 5,4 mg/kg EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni
- **Paclitaxel/carboplatino + trastuzumab⁴⁰**
 - ▶ Carboplatino AUC 6 EV giorno 1
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² EV giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg EV giorno 1 seguito da 2 mg/kg EV settimanale
 - o
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg EV giorno 1 seguito da 6 mg/kg EV giorno 1 ogni 21 giorni³⁶
- **Paclitaxel/carboplatino settimanale + trastuzumab⁴¹**
 - ▶ Paclitaxel 80 mg/m² EV giorni 1, 8 e 15
 - ▶ Carboplatino AUC 2 EV giorni 1, 8 e 15
 - ◊ Ciclo ogni 28 giorni
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg EV giorno 1 seguito da 2 mg/kg EV settimanale
 - o
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg EV giorno 1 seguito da 6 mg/kg EV giorno 1 ogni 21 giorni³⁶
- **Trastuzumab + paclitaxel^{42,43}**
 - ▶ Paclitaxel 175 mg/m² EV giorno 1 ciclo ogni 21 giorni⁴²
 - o
 - ▶ Paclitaxel 80-90 mg/m² EV giorno 1 settimanale⁴⁴
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg EV giorno 1 seguito da 2 mg/kg EV settimanale
 - o
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg EV giorno 1 seguito da 6 mg/kg EV giorno 1 ogni 21 giorni³⁶
- **Trastuzumab + docetaxel^{44,45}**
 - ▶ Docetaxel 80-100 mg/m² EV giorno 1 ciclo ogni 21 giorni⁴⁴
 - o
 - ▶ Docetaxel 35 mg/m² EV giorni 1, 8 e 15 settimanale ciclo ogni 28 giorni⁴⁵
 - ▶ Trastuzumab 4 mg/kg EV giorno 1 seguito da 2 mg/kg EV settimanale
 - o
 - ▶ Trastuzumab 8 mg/kg EV giorno 1 seguito da 6 mg/kg EV giorno 1 ogni 21 giorni³⁶

^{II} I biosimilari approvati dalla FDA sono sostituti adeguati per trastuzumab.

^{mm} L'iniezione combinata di trastuzumab e ialuronidasi-oysk per via sottocutanea può essere sostituita da trastuzumab. Ha dosaggio e istruzioni di somministrazione diverse rispetto a trastuzumab endovenoso. Non sostituire trastuzumab e ialuronidasi-oysk con ado-trastuzumab emtansine o fam-trastuzumab deruxtecan-nxki e viceversa.

ⁿⁿ L'iniezione di pertuzumab, trastuzumab e ialuronidasi-zxf per via sottocutanea può essere sostituita ovunque la combinazione di pertuzumab per via endovenosa e trastuzumab per via endovenosa siano somministrati come parte della terapia sistemica. L'iniezione di pertuzumab, trastuzumab e ialuronidasi-zxf per via sottocutanea prevede istruzioni di dosaggio e di somministrazione diverse rispetto ai prodotti per via endovenosa.

La selezione, il dosaggio e la somministrazione di agenti antitumorali e la gestione delle tossicità associate sono complessi. Modifiche della dose e del programma di somministrazione dei farmaci e l'inizio di interventi di assistenza di supporto sono spesso necessari date le tossicità previste e la variabilità individuale di paziente, trattamento precedente e comorbidità. La somministrazione ottimale di agenti antitumorali richiede quindi un team di assistenza sanitaria esperto nell'uso di agenti antitumorali e nella gestione delle tossicità associate nei pazienti con cancro.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

[Vedere il dosaggio per le terapie mirate su BINV-Q \(13\)](#)

[Bibliografia su BINV-Q 11 di 14](#)

[Continua](#)

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Carcinoma mammario invasivo

[Indice delle NCCN Guidelines](#)
[Indice](#)
[Discussione](#)

DOSE: REGIMI DI TERAPIA SISTEMICA PER LA MALATTIA RICORRENTE NON RESECABILE (LOCALE O REGIONALE) O DI STADIO IV (M1)

Regimi HER2-positivo (continua):^{II,mm}

- **Trastuzumab + vinorelbina^{10,46,47}**

- ▶ Vinorelbina
 - ◊ 25 mg/m² EV giorno 1 settimanale; o
 - ◊ 20-35 mg/m² EV giorni 1 e 8; ciclo ogni 21 giorni; o
 - ◊ 25-30 mg/m² EV giorni 1, 8 e 15; ciclo ogni 28 giorni
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg EV giorno 1 seguito da 2 mg/kg EV settimanale
 - o
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg EV giorno 1 seguito da 6 mg/kg EV giorno 1 ogni 21 giorni³⁶

- **Trastuzumab + capecitabina^{48,49,50}**

- ▶ Capecitabina 1000-1250 mg/m² PO due volte al giorno giorni 1-14 ciclo ogni 21 giorni
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg EV giorno 1 seguito da 2 mg/kg EV settimanale^{42,49}
 - o
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg EV giorno 1 seguito da 6 mg/kg EV giorno 1 ogni 21 giorni^{34,36}

- **Lapatinib + capecitabina⁵¹**

- ▶ Lapatinib 1250 mg PO al giorno giorni 1-21
- ▶ Capecitabina 750 mg/m² PO due volte al giorno giorni 1-14
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni

- **Trastuzumab + lapatinib⁵²**

- ▶ Lapatinib 1000 mg PO giornalmente per 21 giorni
- ▶ Trastuzumab 4 mg/kg EV giorno 1 seguito da 2 mg/kg EV settimanale
 - o
- ▶ Trastuzumab 8 mg/kg EV giorno 1 seguito da 6 mg/kg EV giorno 1 ogni 21 giorni³⁶

- **Neratinib + capecitabina⁵³**

- ▶ Neratinib 240 mg PO al giorno nei giorni 1-21
- ▶ Capecitabina 750 mg/m² PO due volte al giorno nei giorni 1-14
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni

- o

- ▶ Neratinib
 - ◊ 120 mg PO al giorno nei giorni 1-7; seguito da
 - ◊ 160 mg PO al giorno nei giorni 8-14; seguito da
 - ◊ 240 mg PO al giorno nei giorni 15-21
- ▶ Capecitabina 750 mg/m² PO due volte al giorno nei giorni 1-14
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni x 1 ciclo

- Seguito da

- ▶ Neratinib 240 mg PO al giorno nei giorni 1-21
- ▶ Capecitabina 750 mg/m² PO due volte al giorno nei giorni 1-14
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni iniziando dal ciclo 2

- **Margetuximab-cmkb + capecitabina⁵⁴**

- ▶ Margetuximab 15 mg/kg EV giorno 1
- ▶ Capecitabina 1000 mg/m² PO due volte al giorno giorni 1-14
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni

- **Margetuximab-cmkb + eribulina⁵⁴**

- ▶ Margetuximab 15 mg/kg EV giorno 1
- ▶ Eribulina 1,4 mg/m² EV giorni 1 e 8
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni

- **Margetuximab-cmkb + gemcitabina⁵⁴**

- ▶ Margetuximab 15 mg/kg EV giorno 1
- ▶ Gemcitabina 1000 mg/m² EV giorni 1 e 8
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni

- **Margetuximab-cmkb + vinorelbina⁵⁴**

- ▶ Margetuximab 15 mg/kg EV giorno 1
- ▶ Vinorelbina 25-30 mg/m² EV giorni 1 e 8
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni

Vedere il dosaggio per le terapie mirate su [BINV-Q \(13\)](#)

^{II} I biosimilari approvati dalla FDA sono sostituti adeguati per trastuzumab.

^{mm} L'iniezione combinata di trastuzumab e ialuronidasi-oysk per via sottocutanea può essere sostituita da trastuzumab. Ha dosaggio e istruzioni di somministrazione diverse rispetto a trastuzumab endovenoso. Non sostituire trastuzumab e ialuronidasi-oysk con ado-trastuzumab emtansine o fam-trastuzumab deruxtecan-nxki e viceversa.

La selezione, il dosaggio e la somministrazione di agenti antitumorali e la gestione delle tossicità associate sono complessi. Modifiche della dose e del programma di somministrazione dei farmaci e l'inizio di interventi di assistenza di supporto sono spesso necessari date le tossicità previste e la variabilità individuale di paziente, trattamento precedente e comorbidità. La somministrazione ottimale di agenti antitumorali richiede quindi un team di assistenza sanitaria esperto nell'uso di agenti antitumorali e nella gestione delle tossicità associate nei pazienti con cancro.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

**Bibliografia su
BINV-Q 11 di 14**

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Carcinoma mammario invasivo

[Indice delle NCCN Guidelines](#)[Indice](#)[Discussione](#)

REGIMI DI TERAPIA SISTEMICA PER LA MALATTIA RICORRENTE NON RESECATILE (LOCALE O REGIONALE) O DI STADIO IV (M1)

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2341-2354.
- ² Gasparini G, Dal Fior S, Panizzoni GA, et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial. *Am J Clin Oncol* 1991;14:38-44.
- ³ O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440-449.
- ⁴ Seidman AD, Tiersten A, Hudis C, et al. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2575-2581.
- ⁵ Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4216-4223.
- ⁶ Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005;23:2155-2161.
- ⁷ Khan QJ, Bohnenkamp C, Monson T, et al. Randomized trial of fixed dose capecitabine compared to standard dose capecitabine in metastatic breast cancer: The X-7/7 trial. *J Clin Oncol* 2023;41:1007-1007.
- ⁸ Seidman AD. Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:11-14.
- ⁹ Zelek L, Barthier S, Riofrio M, et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2267-2272.
- ¹⁰ Esfahani K, Ferrario C, Le P, Panasci L. The trastuzumab and vinorelbine combination: an alternative to taxane-based chemotherapy for early-stage and locally advanced her2-positive breast cancer. *Curr Oncol* 2014;21:e723-e727.
- ¹¹ 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;377:914-923.
- ¹² Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: A multicenter phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:1902-1909.
- ¹³ Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1145-1153.
- ¹⁴ Licchetta A, Correale P, Migali C, et al. Oral metronomic chemo-hormonal-therapy of metastatic breast cancer with cyclophosphamide and megestrol acetate. *J Chemother* 2010;22:201-204.
- ¹⁵ Burris HA, 3rd. Single-agent docetaxel (Taxotere) in randomized phase III trials. *Semin Oncol* 1999;26:1-6.
- ¹⁶ Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4963-4970.
- ¹⁷ Rivera E, Mejia JA, Arun BJ, et al. Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer* 2008;112:1455-1461.
- ¹⁸ Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7794-7803.
- ¹⁹ Gradishar W, Dimitry K, Sergey C, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3611-3619.
- ²⁰ Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1146-1155.
- ²¹ Perez E, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007;25:3407-3414.
- ²² Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple negative breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:741-751.
- ²³ Rugo HS, Bardia A, Marmer F, et al. Primary Results from TROPiCS-02: A randomized phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2022;40:Abstract LB1001.
- ²⁴ Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;7:387:9-20.
- ²⁵ Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:968-975.
- ²⁶ Langley RE, Carmichael J, Jones AL, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom Cancer Research Institute. *J Clin Oncol* 2005;23:8322-8330.
- ²⁷ Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405-410.
- ²⁸ Mavroudis D, Papakotoulas P, Ardashian A, et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21:48-54.

[Continua](#)

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

REGIMI DI TERAPIA SISTEMICA PER LA MALATTIA RICORRENTE NON RESECATA (LOCALE O REGIONALE) O DI STADIO IV (M1)
BIBLIOGRAFIA

- ²⁹ Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26:3950-3957.
- ³⁰ O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA, et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (Suppl_15):Abstract 1007.
- ³¹ 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;29:1763-1770.
- ³² Perez EA, Hillman DW, Stella PJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:124-131.
- ³³ Loesch D, Robert N, Asmar L, et al. Phase II multicenter trial of a weekly paclitaxel and carboplatin regimen in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3857-3864.
- ³⁴ Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-119.
- ³⁵ Datko F, D'Andrea G, Dickler M, et al. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with metastatic HER2-overexpressing metastatic breast cancer [abstract]. *Cancer Res* 2012;72:Abstract P5-18-20.
- ³⁶ Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. *J Clin Oncol* 2003;21:3965-3971.
- ³⁷ Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:597-609.
- ³⁸ Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [supplementary appendix available online]. *N Engl J Med* 2012;367:1783-1791.
- ³⁹ Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:610-621.
- ⁴⁰ Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2786-2792.
- ⁴¹ Perez EA, Suman VJ, Rowland KM, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clin Breast Cancer* 2005;6:425-432.
- ⁴² Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792.
- ⁴³ Seidman A, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642-1649.
- ⁴⁴ Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-4274.
- ⁴⁵ Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1800-1808.
- ⁴⁶ Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007;110:965-972.
- ⁴⁷ Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol* 2011;29:264-271.
- ⁴⁸ von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27:1999-2006.
- ⁴⁹ Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-2648.
- ⁵⁰ Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3853-3858.
- ⁵¹ Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743.
- ⁵² Blackwell KL, Burstein H, Storniolo A, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1124-1130.
- ⁵³ Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase 3 NALA trial. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. May 31-June 4, 2019; Chicago, IL. *J Clin Oncol* 2019;37(suppl): abstract 1002.
- ⁵⁴ Rugo HS, Im S, Cardoso F, et al. Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer. *JAMA Oncol* 2021;573-584.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Carcinoma mammario invasivo

[Indice delle NCCN Guidelines](#)
[Indice](#)
[Discussione](#)

DOSE: TERAPIE MIRATE AGGIUNTIVE E TEST DEI BIOMARCATORI ASSOCIATI PER LA MALATTIA RICORRENTE NON RESECABILE (LOCALE O REGIONALE) O DI STADIO IV (M1)

- **Alpelisib + fulvestrant¹**

- ▶ Alpelisib 300 mg PO al giorno nei giorni 1-28; fulvestrant 500 mg IM nei giorni 1 e 15
 - ◊ Ciclo di 28 giorni per 1 ciclo
- ▶ Seguito da alpelisib 300 mg PO al giorno nei giorni 1-28; fulvestrant 500 mg IM il giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 28 giorni fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile

- **Capivasertib + fulvestrant²**

- ▶ Capivasertib 400 mg PO due volte al giorno nei giorni 1–4, 8–11, 15–18, 22–25
- ▶ Fulvestrant 500 mg IM giorno 1 e giorno 15
 - ◊ Ciclo ogni 28 giorni per 1 cicli
- ▶ Seguito da
- ▶ Capivasertib 400 mg PO due volte al giorno nei giorni 1–4, 8–11, 15–18, 22–25
- ▶ Fulvestrant 500 mg IM giorno 1 iniziando dal ciclo 2
 - ◊ Ciclo ogni 28 giorni fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile

- **Dostarlimab-gxly³**

- ▶ 500 mg EV il giorno 1
 - ◊ Ciclo ogni 21 giorni per i cicli 1-4
- ▶ Seguito da 1000 mg EV il giorno 1 del ciclo 5
 - ◊ Ciclo ogni 42 giorni a partire dal ciclo 5

- **Elacestrant⁴**

- ▶ 345 mg PO al giorno nei giorni 1-28
- ▶ Ciclo ogni 28 giorni fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile

- **Entrectinib⁵**

- ▶ 600 mg PO al giorno nei giorni 1-28
- ▶ Ciclo ogni 28 giorni fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile

- **Larotrectinib⁶**

- ▶ 100 mg PO due volte al giorno nei giorni 1-28
- ▶ Ciclo ogni 28 giorni fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile

- **Olaparib⁷ compressa**

- ▶ 300 mg PO due volte al giorno
- ▶ Ciclo ogni 28 giorni

- **Pembrolizumab⁸⁻¹¹**

- ▶ 200 mg EV il giorno 1, ogni 21 giorni fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile o fino a 24 mesi
 - ◊
- ▶ 400 mg EV il giorno 1, ogni 6 settimane fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile o fino a 24 mesi

- **Pembrolizumab + chemioterapia (paclitaxel legato all'albumina, paclitaxel o gemcitabina e carboplatino)¹²**

- ▶ Pembrolizumab 200 mg EV giorno 1 (dato ogni 21 giorni)
- ▶ Paclitaxel legato all'albumina 100 mg/m² giorni 1, 8, 15 (ogni 28 giorni)
 - ◊
- ▶ Paclitaxel 90 mg/m² EV giorni 1, 8, 15 (ogni 28 giorni)
 - ◊
- ▶ Pembrolizumab 200 mg EV giorno 1
- ▶ Gemcitabina 1000 mg/m² EV giorni 1 e 8
- ▶ Carboplatino AUC 2 EV giorni 1 e 8
 - ◊ Dato ogni 21 giorni

- **Selpercatinib¹³**

- ▶ Pazienti <50 kg: 120 mg PO due volte al giorno fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile
- ▶ Pazienti ≥ 50 kg: 160 mg PO due volte al giorno fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile

- **Talazoparib¹⁴ compressa**

- ▶ 1 mg PO al giorno
- ▶ Ciclo ogni 28 giorni

La selezione, il dosaggio e la somministrazione di agenti antitumorali e la gestione delle tossicità associate sono complessi. Modifiche della dose e del programma di somministrazione dei farmaci e l'inizio di interventi di assistenza di supporto sono spesso necessari date le tossicità previste e la variabilità individuale di paziente, trattamento precedente e comorbidità. La somministrazione ottimale di agenti antitumorali richiede quindi un team di assistenza sanitaria esperto nell'uso di agenti antitumorali e nella gestione delle tossicità associate nei pazienti con cancro.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

[Bibliografia su](#)

[BINV-Q 14 di 14](#)

BINV-Q

13 DI 14

**TERAPIE MIRATE AGGIUNTIVE E TEST DEI BIOMARCATORI ASSOCIATI PER LA MALATTIA
RICORRENTE NON RESECATILE (LOCALE O REGIONALE) O DI STADIO IV (M1)**

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1929-1940.
- ² Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2023;388:2058-2070.
- ³ Berton D, Banerjee S, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient (dMMR) tumors: a combined analysis of 2 cohorts in the GARNET study. Poster presented at American Society for Clinical Oncology (ASCO), Virtual Meeting, June 4-8, 2021. [Abstract ID: 2564].
- ⁴ Bidard FC, Kaklamani V, 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;40:3246-3256.
- ⁵ Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017;7:400-409.
- ⁶ Drilon A, Laetsch TW, Kummar W, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.
- ⁷ Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017;377:523-533.
- ⁸ Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
- ⁹ Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.
- ¹⁰ Lala M, Li TR, De Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer* 2020;131:68-75.
- ¹¹ Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365.
- ¹² 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;396:1817-1828.
- ¹³ Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1261-1273.
- ¹⁴ Litton J, Rugo H, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2018;379:753-763.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

PRINCIPI DI MONITORAGGIO DELLA MALATTIA METASTATICA

Il monitoraggio dei sintomi del paziente e del peso del cancro durante il trattamento del cancro del seno metastatico è importante per determinare se il trattamento sta fornendo benefici e verificare che il paziente non subisca tossicità da una terapia inefficace.

Componenti del monitoraggio

Il monitoraggio include la valutazione periodica di varie combinazioni di sintomi, esame obiettivo, test di laboratorio di routine, studi di imaging e biomarcatori del sangue, se del caso. I risultati del monitoraggio sono generalmente classificati come risposta, risposta continua al trattamento, malattia stabile, incertezza sullo stato della malattia o progressione della malattia. Il medico deve in genere valutare e bilanciare più forme di informazioni per determinare se la malattia è sotto controllo e se la tossicità del trattamento è accettabile. Queste informazioni possono essere talvolta contraddittorie. I medici dovrebbero prendere in considerazione le preferenze del paziente attraverso un processo decisionale condiviso.

Definizione di progressione della malattia

Per stabilire se vi sia progressione della malattia dovuta a inefficacia della terapia o a resistenza acquisita della malattia alla terapia applicata è necessaria un'evidenza inequivocabile della presenza di uno o più dei fattori di riferimento. La progressione della malattia può essere identificata attraverso l'evidenza della crescita o dell'aggravamento della malattia in siti di malattia precedentemente noti e/o della comparsa di nuovi siti di malattia metastatica.

• I fattori che riguardano la progressione della malattia includono:

- Peggioramento dei sintomi come dolore o dispnea
- Evidenza di peggioramento o nuova malattia all'esame fisico
- Calo del performance status
- Perdita di peso inspiegabile
- Aumento della fosfatasi alcalina, dellalanina aminotransferasi (ALT), dell'aspartato transaminasi (AST) o della bilirubina
- Ipercalcemia
- Nuova anomalia radiografica o aumento delle dimensioni di un'anomalia radiografica preesistente
- Nuove aree di anormalità sull'imaging funzionale (esempio: scintigrafia ossea, PET/TC)
- Aumento dei marcatori tumorali (esempio: antigene carcino-embrionario [CEA], CA 15-3, CA 27.29)^a

^a La crescita dei marcatori tumorali in aumento (esempio: CEA, CA 15-3, CA 27.29) sono preoccupanti per la progressione del tumore, ma possono anche essere osservati nel setting della malattia che risponde. Un aumento isolato dei marcatori tumorali andrebbe usato solo raramente per dichiarare la progressione della malattia. I cambiamenti nelle lesioni ossee sono spesso difficili da valutare sulla radiologia semplice o trasversale o sulla scintigrafia ossea. Per queste ragioni, i sintomi della paziente e i marcatori tumorali sierici possono essere più utili nelle pazienti con malattia metastatica a dominanza ossea.

[Continua](#)

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.



PRINCIPI DI MONITORAGGIO DELLA MALATTIA METASTATICA

Uso di criteri oggettivi per la risposta/stabilità/progressione

- Le valutazioni più accurate dell'attività della malattia si verificano tipicamente quando studi precedentemente anomali vengono ripetuti su base seriale e regolare. In generale, lo stesso metodo di valutazione va riutilizzato nel tempo (per esempio, un'anomalia trovata sulla TC del torace deve essere generalmente monitorata con una TC toracica ripetuta).
- Una certa variabilità non clinicamente importante nella misurazione delle anomalie nel corso delle ripetizioni seriali degli studi seriali è comune e attesa. L'uso di criteri oggettivi e ampiamente accettati per la classificazione di risposta, stabilità e progressione della malattia è pertanto incoraggiato. Tali sistemi includono le linee guida Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) guidelines (Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline [version 1.1]. Eur J Cancer 2009;45:228-247) and the WHO criteria (Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981;47:207-214).
- Gli studi di diagnostica per immagini funzionale, come le scintigrafie ossee con radionuclidi e la PET, sono particolarmente impegnativi quando utilizzati per valutare la risposta. Nel caso delle scintigrafie ossee, la malattia che risponde può risultare in un'eruzione o in un aumento dell'attività sulla scansione che può essere erroneamente interpretata come una progressione della malattia, specialmente sulla prima scansione ossea di follow-up dopo l'inizio di una nuova terapia. La diagnostica per immagini PET è impegnativa a causa dell'assenza di una serie di standard riproducibili, convalidati e ampiamente accettati per la valutazione dell'attività della malattia.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

[Continua](#)

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Carcinoma mammario invasivo

[Indice delle NCCN Guidelines](#)
[Indice](#)
[Discussione](#)

PRINCIPI DI MONITORAGGIO DELLA MALATTIA METASTATICA

Frequenza del monitoraggio

La frequenza ottimale di ripetizione dei test è incerta e si basa principalmente sulle strategie di monitoraggio utilizzate negli studi clinici sul carcinoma mammario. La frequenza del monitoraggio deve bilanciare la necessità di rilevare la malattia progressiva, evitare la tossicità non necessaria di qualsiasi terapia inefficace, controllare l'utilizzo delle risorse e determinare il costo. La tabella seguente fornisce una guida e deve essere adattata al singolo paziente in base ai siti della malattia, alla biologia della malattia e al regime di trattamento. La rivalutazione dell'attività della malattia deve essere eseguita nelle pazienti con segni o sintomi di malattia nuovi o in peggioramento, indipendentemente dall'intervallo di tempo dagli studi precedenti.

Intervalli di follow-up suggeriti per le pazienti con malattia metastatica^b

	Prima della nuova terapia	Chemioterapia	Terapia endocrina	Ristadiiazione per preoccupazioni di progressione della malattia
Valutazione dei sintomi	Sì	Prima di ogni ciclo	Ogni 1-3 mesi	Sì
Esame obiettivo	Sì	Prima di ogni ciclo	Ogni 1-3 mesi	Sì
Performance status	Sì	Prima di ogni ciclo	Ogni 1-3 mesi	Sì
Peso	Sì	Prima di ogni ciclo	Ogni 1-3 mesi	Sì
LFT, CBC	Sì	Prima di ogni ciclo, come indicato	Ogni 1-3 mesi	Sì
TC torace/addome/pelvi con contrasto	Sì	Ogni 2-4 cicli	Ogni 2-6 mesi	Sì
Scintigrafia ossea	Sì	Ogni 4-6 cicli	Ogni 2-6 mesi	Sì
PET/TC	Come clinicamente indicato	Come clinicamente indicato	Come clinicamente indicato	Come clinicamente indicato
Marcatori tumorali	Come clinicamente indicato	Come clinicamente indicato	Come clinicamente indicato	Come clinicamente indicato
RM all'encefalo con mezzo di contrasto	Come clinicamente indicato	Come clinicamente indicato	Come clinicamente indicato	Come clinicamente indicato

^b Nelle pazienti con malattia stabile a lungo termine, la frequenza del monitoraggio può essere ridotta.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

PRESENTAZIONE CLINICA

CONTROLLO

RISULTATO

TRATTAMENTO

MONITORAGGIO

Sospetto clinico di filloide:

- Massa palpabile
- Crescita rapida
- Grandi dimensioni (>3 cm)
- Imaging con ecografia indicativa di fibroadenoma a eccezione di dimensioni e/o storia di crescita

- Anamnesi ed esame obiettivo
- Ecografia
- Mammografia per pazienti ≥ 30 anni

Agobiopsia^a

Filloide,^b
indeterminato
o benigno

Biopsia
escisionale^c

Filloide,^b
borderline o
maligno

Escissione
ampia^d
senza
stadiazione
ascellare
+ considerare
RT^e

Cancro in situ
o invasivo

Fibroadenoma

Filloide benigno^{b,f}

Filloide, borderline o
maligno^{b,f}

Filloide, borderline o
maligno^{b,f}

Osservazione

Follow-up
clinico per
3 anni (no RT)

Seguire il
percorso
sotto indicato

Follow-up
clinico per
3 anni^g

Vedere le [NCCN Guidelines for Noninvasive Breast Cancer for DCIS \(DCIS-1\) o Invasive Breast Cancer \(BINV-1\)](#)

^a Agoaspirato e agobiopsia in alcuni casi non riescono a distinguere un fibroadenoma da un tumore filloide. La sensibilità dell'agobiopsia per la diagnosi del tumore filloide è maggiore di quella dell'agoaspirato, ma né l'agobiopsia né la l'agoaspirato riescono sempre a differenziare i tumori filloidi dai fibroadenomi. Nei casi con sospetto clinico di tumore filloide, l'escissione della lesione può essere necessaria per la classificazione patologica definitiva.

^b Consulenza e test genetici se la paziente è a rischio di sindromi tumorali ereditarie, in particolare di cancro del seno, alle ovaie e al pancreas.

^c La biopsia escisionale include la rimozione completa della massa, ma senza l'intento di ottenere margini chirurgici.

^d Per i tumori filloidi maligni o borderline, per escissione ampia si intende l'escissione con l'intenzione di ottenere margini chirurgici ≥ 1 cm. I margini chirurgici stretti sono associati a un elevato rischio di recidiva locale, ma non sono un'indicazione assoluta per la mastectomia quando la mastectomia parziale non riesce a ottenere un margine largo ≥ 1 cm.

^e Non ci sono dati prospettici randomizzati che supportino l'uso della RT per i tumori filloidi. Tuttavia, nel setting in cui un'ulteriore recidiva creerebbe una significativa morbilità (per esempio, la recidiva della parete toracica dopo la mastectomia), la RT può essere presa in considerazione seguendo gli stessi principi che vengono applicati al trattamento del sarcoma dei tessuti molli.

^f Il Comitato approva il protocollo del College of American Pathologists per la refertazione standardizzata della patologia per tutti i tumori filloidi (https://documents.cap.org/protocols/Breast_Phylloides_1.1.0.1_REL_CAPCP.pdf).

^g I tumori filloidi borderline e maligni sono ad alto rischio di recidiva locale e si dovrebbe prendere in considerazione un'indagine di imaging più approfondita che includa ecografia ogni 6 mesi dopo la BCS per 2 anni e poi annualmente fino a 5 anni, oltre alle mammografie annuali (in base all'età).

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

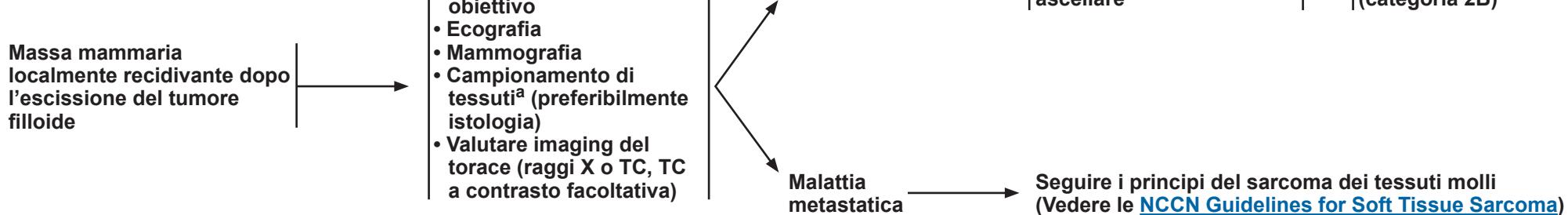
RECIDIVA DEL TUMORE FILLOIDE

PRESENTAZIONE CLINICA

CONTROLLO

RISULTATO

TRATTAMENTO



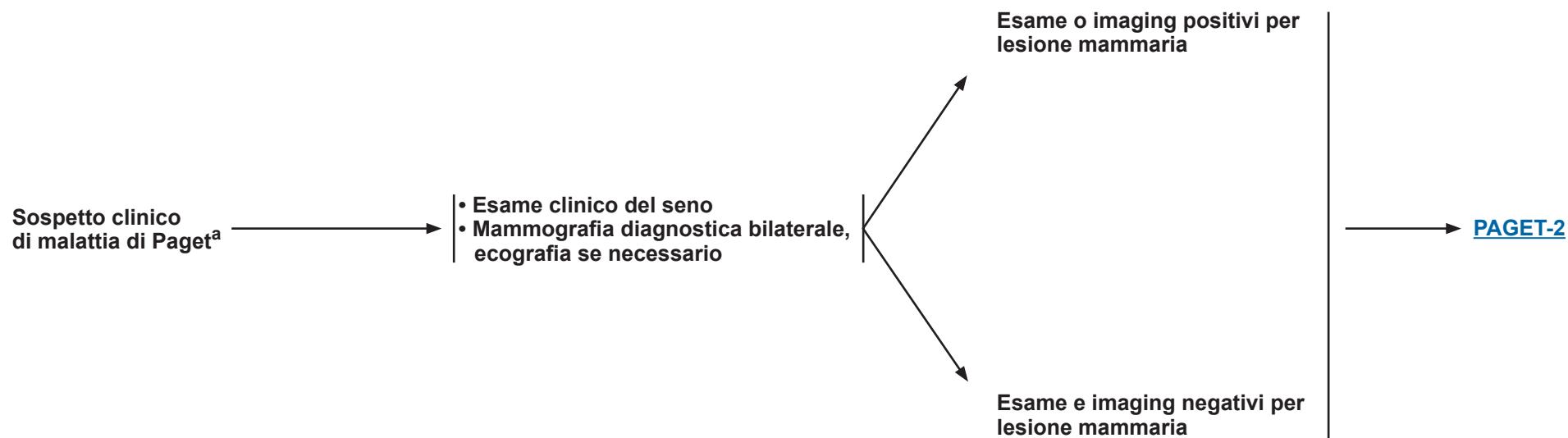
^a Agoaspirato e agobiopsia in alcuni casi non riescono a distinguere un fibroadenoma da un tumore filloide. La sensibilità dell'agobiopsia per la diagnosi del tumore filloide è maggiore di quella dell'agoaspirato, ma né l'agobiopsia né la l'agoaspirato riescono sempre a differenziare i tumori filloidi dai fibroadenomi. Nei casi con sospetto clinico di tumore filloide, l'escissione della lesione può essere necessaria per la classificazione patologica definitiva.

^e Non ci sono dati prospettici randomizzati che supportino l'uso della RT per i tumori filloidi. Tuttavia, nel setting in cui un'ulteriore recidiva creerebbe una significativa morbilità (per esempio, la recidiva della parete toracica dopo la mastectomia), la RT può essere presa in considerazione seguendo gli stessi principi che vengono applicati al trattamento del sarcoma dei tessuti molli.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

PRESENTAZIONE
CLINICA

CONTROLLO



^a Eczema, ulcerazione, sanguinamento o prurito del capezzolo o dell'areola.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

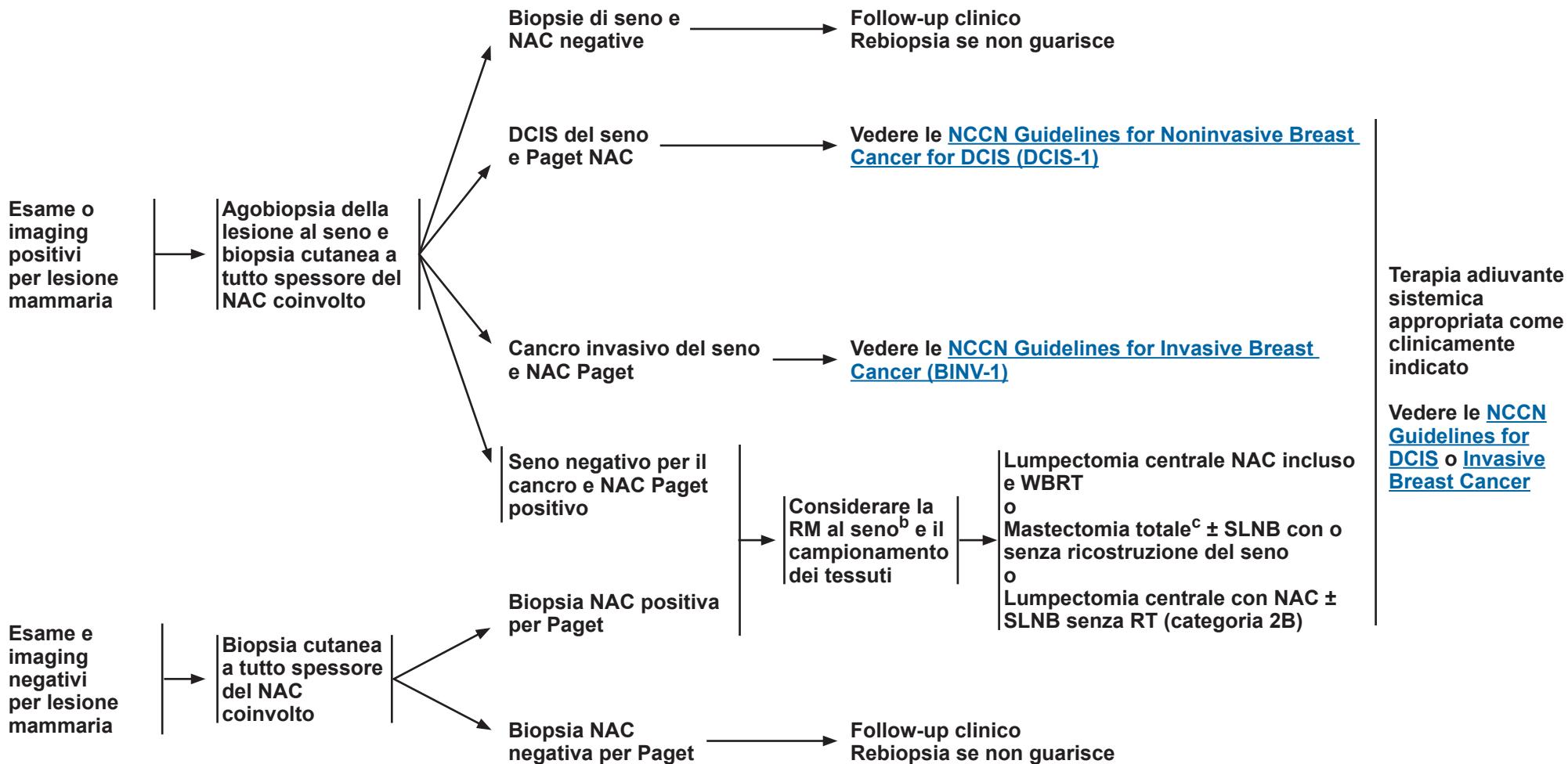
NCCN Guidelines Versione 4.2024

Malattia di Paget

[Indice delle NCCN Guidelines](#)
[Indice](#)
[Discussione](#)

CONTROLLO

TRATTAMENTO



^b [Principi dell'esame RM dedicato al seno \(BINV-B\)](#).

^c La mastectomia è sempre un'opzione con qualsiasi manifestazione della malattia di Paget ([Discussione](#)).

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

CONTROLLO

PRESENTAZIONE CLINICA

TRATTAMENTO PRIMARIO^{a,b}

TRATTAMENTO ADIUVANTE^{a,d}

Se indicato:

- Radiografia del torace (con schermatura addominale)
- Ecografia addominale per valutare le metastasi al fegato
- Considerare la RM non a contrasto della colonna vertebrale se indicata per valutare le metastasi ossee

Se in gravidanza con cancro del seno confermato; Nessuna metastasi a distanza sulla stadiazione

Primo
trimestre

Discutere la
cessazione:
Non terapeutica

Continuare la
gravidanza

Mastectomia^e +
stadiazione
ascellare^{a,b,c}

Iniziare la chemioterapia
adiuvante nel secondo
trimestre^{a,d}
± RT post partum^a
± Terapia endocrina adiuvante
post partum^a

Secondo trimestre /
inizio terzo trimestre

Mastectomia^a o BCS^e +
stadiazione asciale^{a,b,d}

Chemioterapia adiuvante^{a,d}
± RT post partum^a
± Terapia endocrina adiuvante
post partum^a

Chemioterapia pre-operatoria,^{a,d}
mastectomia, o BCS^e +
stadiazione asciale^{a,b,d}

± RT post partum^a
± Terapia endocrina
adiuvante post partum^a

Tardo terzo trimestre

Mastectomia^f o BCS^e +
stadiazione asciale^{a,b}

Chemioterapia adiuvante^{a,d}
± RT post partum^a
± Terapia endocrina adiuvante
post partum^a

^a TC e l'imaging sono controindicati durante la gravidanza.

^b Valutazione e scelta della terapia locale e della terapia sistematica ottimali sono simili a quelle raccomandate nel carcinoma mammario non associato alla gravidanza; vedi altre sezioni di questa linea guida. Tuttavia, la scelta e le tempistiche della chemioterapia, della terapia endocrina e della RT sono diverse in caso di gravidanza. La BCS durante il primo trimestre di gravidanza può essere presa in considerazione nelle donne che necessitano di chemioterapia adiuvante e che possono ritardare la radioterapia adiuvante fino a dopo il parto. La chemioterapia non dovrebbe essere somministrata durante il primo trimestre di gravidanza e la RT non dovrebbe essere somministrata durante qualsiasi trimestre di gravidanza. Si raccomanda il coordinamento tra il team oncologico e quello ostetrico per pianificare la tempistica ottimale della somministrazione della terapia sistematica durante la gravidanza. La maggior parte dell'esperienza con la chemioterapia durante la gravidanza per il cancro del seno proviene da regimi che utilizzano varie combinazioni di doxorubicina, ciclofosfamide e fluorouracile. Le considerazioni per la chemioterapia postpartum sono le stesse del cancro del seno non associato alla gravidanza.

^c L'uso del colorante blu è controindicato in gravidanza; il colloide di zolfo radiomarcato sembra essere sicuro per la SLNB in gravidanza. Vedere [Considerazioni sulla stadiazione ascellare chirurgica \(BINV-D\)](#).

^d Ci sono dati limitati sull'uso dei taxani durante la gravidanza. Non è chiaro quale sia il programma ottimale. Se utilizzato, il Comitato NCCN raccomanda la somministrazione settimanale di paclitaxel dopo il primo trimestre se clinicamente indicato dallo stato della malattia. L'uso della terapia anti-HER2 è controindicato durante la gravidanza.

^e Gli esiti di sopravvivenza della BCT sono equivalenti a quelli della mastectomia sia nel cancro mammario associato alla gravidanza che in quelli non associati alla gravidanza. La RT terapeutica è generalmente evitata durante la gravidanza a causa dei potenziali rischi per il feto. La mastectomia può essere preferita, in particolare in caso di diagnosi gestazionale precoce (1° trimestre), poiché una BCS precoce può precludere la somministrazione tempestiva della RT. In genere, sono considerati accettabili intervalli di 12-16 settimane tra le modalità di trattamento (chirurgia, RT e chemioterapia).

^f Se si è avanti nel primo, la chemioterapia pre-operatoria può essere presa in considerazione per il secondo trimestre.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

PRESENTAZIONE
CLINICA^a

CONTROLLO

Diagnosi clinica
patologica di IBC

- Anamnesi ed esame obiettivo da parte del team multidisciplinare e ottenere la fotografia medica
- CBC
- Pannello metabolico completo, comprendente test di funzionalità epatica e fosfatasi alcalina
- Revisione della patologia^b
- Determinazione dello stato ER/PR e dello stato HER2 del tumore^c
- Consulenza sulla fertilità se in premenopausa^d
- Consulenza genetica se la paziente è a rischio^e di cancro del seno ereditario
- Imaging:
 - ▶ Mammografia diagnostica bilaterale, ecografia se necessario
 - ▶ TC diagnostica torace ± contrasto
 - ▶ TC diagnostica addome ± pelvi con contrasto o RM con contrasto
 - ▶ Scintigrafia ossea o PET/TC con FDG^{f,g}
 - ▶ RM mammaria (facoltativa)

[Regimi di terapia
pre-operatoria/adiuvante
\(BINV-L\)^h](#)

Vedere
[IBC-2](#)

^a La IBC è una sindrome clinica in pazienti con cancro invasivo al seno caratterizzata da eritema ed edema (peau d'orange) su un terzo o più della pelle del seno. La diagnosi differenziale include la cellulite del seno o la mastite. Patologicamente, un tumore è tipicamente presente nel sistema linfatico dermico della pelle coinvolta, ma il coinvolgimento linfatico dermico non è richiesto, né sufficiente da solo per una diagnosi di IBC.

^b Il Comitato approva il College of American Pathologists Protocol per la refertazione delle patologie per i carcinomi invasivi e non invasivi del seno. <http://www.cap.org>.

^c [Principi dell'analisi dei biomarcatori \(BINV-A\)](#).

^d [Fertilità e controllo delle nascite \(BINV-C\)](#).

^e Per i criteri di rischio, vedere le [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#).

^f Se la PET/TC con FDG viene eseguita e indica chiaramente metastasi ossee sia sulla componente PET che su quella TC, la scintigrafia ossea o la PET/TC con sodio fluoruro potrebbero non essere necessarie.

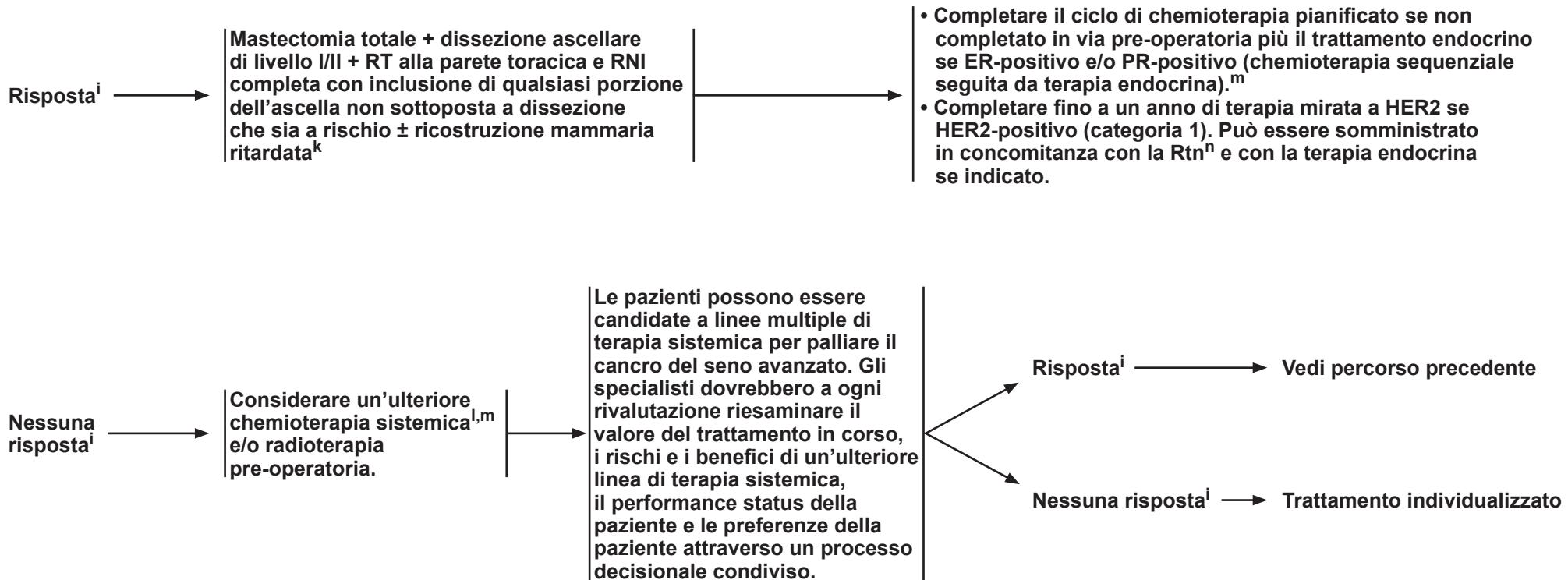
^g La PET/TC con FDG può essere eseguita contemporaneamente alla TC diagnostica. La PET/TC con FDG è più utile quando gli studi di stadiazione standard sono equivoci o sospetti. La PET/TC con FDG può anche essere utile per identificare la malattia linfonodale regionale insospettata e/o le metastasi a distanza quando usata in aggiunta agli studi di stadiazione standard.

^h Un regime contenente pertuzumab può essere somministrato in via pre-operatoria a pazienti con IBC HER2-positivo.

Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

RISPOSTA
ALLA TERAPIA
PRE-OPERATORIA

TRATTAMENTO^j



Nota: tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

American Joint Committee on Cancer (AJCC)
Sistema di stadiazione TNM per il cancro del seno

Tumore primario (T) La categoria T del tumore primario è definita dagli stessi criteri indipendentemente dal fatto che sia basata su criteri clinici o patologici o entrambi. La categoria T si basa principalmente sulla dimensione della componente invasiva del cancro. La dimensione massima del focolaio tumorale è usata come stima del volume della malattia. Viene utilizzata la dimensione contigua più grande del focolaio tumorale e i piccoli focolai satellite non contigui non vengono sommati nella determinazione delle dimensioni. La reazione fibrosa cellulare alle cellule neoplastiche invasive è generalmente inclusa nella misurazione di un tumore prima del trattamento; tuttavia, la fibrosi densa osservata dopo il trattamento neoadiuvante non è generalmente inclusa nella misurazione patologica perché la sua estensione può sovrastimare il volume tumorale residuo. Le dimensioni cliniche di un tumore primario (T) possono essere misurate in base ai risultati clinici (esame fisico e modalità di diagnostica per immagini, come la mammografia, l'ecografia e la risonanza magnetica) e ai risultati patologici (misurazioni grossolane e microscopiche). La dimensione clinica del tumore (cT) dovrebbe essere basata sui risultati clinici che sono giudicati più accurati per il singolo caso, sebbene possa esservi ancora imprecisione considerando che l'estensione di alcuni tumori al seno non è sempre evidente con le attuali tecniche di diagnostica per immagini e perché i tumori sono composti da proporzioni variabili di malattia non invasiva e invasiva, che queste tecniche non sono attualmente in grado di distinguere. Le dimensioni devono essere misurate al millimetro più vicino. Se la dimensione del tumore è leggermente inferiore o superiore al cutoff per una data classificazione T, la dimensione deve essere arrotondata alla lettura millimetrica più vicina al cutoff. Per esempio, una dimensione riportata di 4,9 mm è segnalata come 5 mm e una dimensione di 2,04 cm come 2,0 cm (20 mm). Fanno eccezione a questa regola di arrotondamento i tumore mammario di dimensioni comprese tra 1,0 e 1,4 mm. Queste dimensioni sono arrotondate a 2 mm, perché con l'arrotondamento verso il basso il tumore verrebbe classificato come carcinoma microinvasivo (T1mi) definito come una dimensione di 1,0 mm o meno.

Tabella 1. Definizioni per T, N, M

TX	Tumore primario non valutabile
T0	Nessuna evidenza di tumore primario
Tis (DCIS)*	Carcinoma duttale <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Malattia di Paget del capezzolo NON associata a carcinoma invasivo e/o carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) nel parenchima mammario sottostante. I carcinomi nel parenchima mammario associati alla malattia di Paget sono classificati in base alle dimensioni e alle caratteristiche della malattia parenchimale, sebbene la presenza della malattia di Paget debba comunque essere notata
T1	Tumore ≤20 mm nella dimensione maggiore
T1mi	Tumore ≤1 mm nella dimensione maggiore
T1a	Tumore >1 mm ma ≤5 mm nella dimensione maggiore (arrotondare la misura >1,0-1,9 mm a 2 mm)
T1b	Tumore >5 mm ma ≤10 mm nella dimensione massima
T1c	Tumore >10 mm ma ≤20 mm nella dimensione maggiore

T2	Tumore >20 mm ma ≤50 mm nella dimensione maggiore
T3	Tumore >50 mm nella dimensione massima
T4	Tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla pelle (ulcerazione o noduli macroscopici); l'invasione del solo derma non si qualifica come T4
T4a	Estensione alla parete toracica; l'invasione o l'aderenza al muscolo pettorale in assenza di invasione delle strutture della parete toracica non si qualifica come T4
T4b	Ulcerazione e/o noduli satelliti macroscopici omolateraliali e/o edema (compreso il peau d'orange) della pelle che non soddisfa i criteri del carcinoma infiammatorio
T4c	Sono presenti sia T4a che T4b
T4d	Carcinoma infiammatorio

*Nota: il carcinoma lobulare *in situ* (LCIS) è un'entità benigna ed è stato rimosso dalla stadiazione TNM nell'AJCC Cancer Staging Manual, 8^a edizione.

[Continua](#)



Tabella 1. Definizioni per T, N, M (continua)

Linfonodi regionali (N)

Clinica (cN)

cNX*	I linfonodi regionali non possono essere valutati (esempio: precedentemente rimossi)
cN0	Nessuna metastasi linfonodale regionale (tramite imaging o esame clinico)
cN1	Metastasi ai linfonodi ascellari mobili omolaterali di livello I e II
cN1mi**	Micrometastasi (circa 200 cellule, più grandi di 0,2 mm, ma nessuna più grande di 2,0 mm)
cN2	Metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali di livello I e II clinicamente fissi o opachi; o nei linfonodi mammari interni omolaterali in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari
cN2a	Metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali di livello I e II fissati tra loro (opachi) o ad altre strutture
cN2b	Metastasi solo nei linfonodi mammari interni omolaterali in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari
cN3	Metastasi in uno o più linfonodi infraclavicolari omolaterali (ascellari di livello III) con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari di I e II livello; o nel o nei linfonodi mammari interni omolaterali con metastasi nei linfonodi ascellari di I e II livello; o metastasi in uno o più linfonodi sopraccavari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni
cN3a	Metastasi in uno o più linfonodi infraclavicolari omolaterali
cN3b	Metastasi in uno o più linfonodi mammari interni omolaterali e in uno o più linfonodi ascellari
cN3c	Metastasi in uno o più linfonodi sopraccavari omolaterali

Nota: i suffissi (sn) e (f) dovrebbero essere aggiunti alla categoria N per indicare la conferma di metastasi tramite biopsia del linfonodo sentinella o agoaspirato/agobiopsia, rispettivamente, senza ulteriore resezione dei linfonodi.

*La categoria cNX è usata con parsimonia nei casi in cui i linfonodi regionali sono stati precedentemente rimossi chirurgicamente o quando non c'è documentazione dell'esame fisico dell'ascella.

**cN1mi è usato raramente ma può essere appropriato nei casi in cui la biopsia del linfonodo sentinella viene eseguita prima della resezione del tumore, il che si verifica molto probabilmente nei casi di trattamento con terapia neoadiuvante.

Patologico (pN)

pNX	I linfonodi regionali non possono essere valutati (per esempio perché non rimossi per lo studio patologico o rimossi in precedenza)
pN0	Nessuna metastasi linfonodale regionale identificata o solo ITC
pN0(i+)	Solo ITC (ammassi di cellule maligne non più grandi di 0,2 mm) nei linfonodi regionali
pN0(mol+)	Risultati molecolari positivi tramite reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa (RT-PCR); ITC non rilevate
pN1	Micrometastasi; o metastasi in 1-3 linfonodi ascellari; e/o in linfonodi mammari interni clinicamente negativi con micrometastasi o macrometastasi mediante biopsia del linfonodo sentinella
pN1mi	Micrometastasi (circa 200 cellule, più grandi di 0,2 mm, ma nessuna più grande di 2,0 mm)
pN1a	Metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, almeno una metastasi più grande di 2,0 mm
pN1b	Metastasi nei linfonodi sentinella mammari interni omolaterali, ITC escluse
pN1c	pN1a e pN1b combinati.
pN2	Metastasi in 4-9 linfonodi ascellari; o linfonodi mammari interni omolaterali positivi per diagnostica per immagini in assenza di metastasi linfonodali ascellari
pN2a	Metastasi in 4-9 linfonodi ascellari (almeno un deposito tumorale più grande di 2,0 mm)
pN2b	Metastasi nei linfonodi mammari interni clinicamente rilevati con o senza conferma microscopica; con linfonodi ascellari patologicamente negativi

[Continua](#)



Tabella 1. Definizioni per T, N, M (continua)

Patologico (pN)

pN3	Metastasi in 10 o più linfonodi ascellari; o nei linfonodi infraclavarei (livello III ascellare); o linfonodi mammari interni omolaterali positivi per diagnostica per immagini in presenza di uno o più linfonodi ascellari di I e II livello positivi; o in più di tre linfonodi ascellari e micrometastasi o macrometastasi mediante biopsia del linfonodo sentinella in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente negativi; o nei linfonodi supraclavicolari omolaterali
pN3a	Metastasi in 10 o più linfonodi ascellari (almeno un deposito tumorale più grande di 2,0 mm); o metastasi ai linfonodi supraclavicolari (linfonodi ascellari di livello III)
pN3b	pN1a o pN2a in presenza di cN2b (linfonodi mammari interni positivi mediante imaging); o pN2a in presenza di pN1b
pN3c	Metastasi nei linfonodi supraclavicolari omolaterali

Nota: i suffissi (sn) e (f) dovrebbero essere aggiunti alla categoria N per indicare la conferma di metastasi tramite biopsia del linfonodo sentinella o agoaspirato/agobiopsia, rispettivamente, senza ulteriore resezione dei linfonodi

Metastasi a distanza (M)

M0	Nessuna evidenza clinica o radiografica di metastasi a distanza*
cM0(i+)	Nessuna evidenza clinica o radiografica di metastasi a distanza in presenza di cellule neoplastiche o depositi non più grandi di 0,2 mm rilevati al microscopio o mediante tecniche molecolari nel sangue circolante, nel midollo osseo o in altri tessuti linfonodali non regionali in pazienti senza sintomi o segni di metastasi
cM1	Metastasi distanti rilevate con mezzi clinici e radiografici
pM1	Qualsiasi metastasi istologicamente provata in organi distanti; o se in linfonodi non regionali, metastasi maggiori di 0,2 mm

Tabella 2. Gruppi di stadiazione anatomica AJCC

La tabella dei gruppi di stadiazione anatomica dovrebbe essere usata solo nelle regioni dove localmente i test dei biomarcatori non sono disponibili di routine. I registri del cancro negli Stati Uniti devono usare le tabelle del Clinical and Pathological Prognostic Stage Group per la refertazione dei casi.

Stadio 0	Tis	N0	M0	Stadio IIIA	T0	N2	M0
Stadio IA	T1	N0	M0		T1	N2	M0
Stadio IB	T0	N1mi	M0		T2	N2	M0
	T1	N1mi	M0		T3	N1	M0
Stadio IIA	T0	N1	M0		T3	N2	M0
	T1	N1	M0	Stadio IIIB	T4	N0	M0
	T2	N0	M0		T4	N1	M0
Stadio IIB	T2	N1	M0		T4	N2	M0
	T3	N0	M0	Stadio IIIC	Qualsiasi T	N3	M0
				Stadio IV	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

Note:

1. T1 include T1mi.
2. I tumori T0 e T1 con micrometastasi linfonodali (N1mi) sono classificati come stadio IB.
3. I tumori T2, T3 e T4 con micrometastasi linfonodali (N1mi) sono classificati nella categoria N1.
4. M0 include M0(i+).
5. La designazione pM0 non è valida; tutti gli M0 sono clinici.
6. Se un paziente presenta una malattia M1 prima della terapia sistemica neoadiuvante, lo stadio è considerato stadio IV e rimane stadio IV indipendentemente dalla risposta alla terapia neoadiuvante.
7. La designazione dello stadio può essere cambiata se gli studi di diagnostica per immagini post-chirurgici rivelano la presenza di metastasi a distanza, a condizione che gli studi siano effettuati entro 4 mesi dalla diagnosi in assenza di progressione della malattia e a condizione che il paziente non abbia ricevuto una terapia neoadiuvante.
8. La stadiazione dopo la terapia neoadiuvante è designata con il prefisso "yc" o "yp" alla classificazione T e N. Non esiste un gruppo di stadi anatomici assegnato se esiste una risposta patologica completa (pCR) alla terapia neoadiuvante, ad esempio ypT0ypN0cM0.

[Continua](#)



Tabella 2. Gruppi di stadiazione anatomica AJCC (segue)

Grado istologico (G)

A tutti i carcinomi invasivi del seno dovrebbe essere assegnato un grado istologico. Il grado istologico combinato di Nottingham (modifica di Nottingham del sistema di classificazione SBR) è raccomandato ed è indicato per l'uso dal College of American Pathologists (vedere www.cap.org). Il grado di un tumore è determinato valutandone le caratteristiche morfologiche (formazione di tubuli, pleomorfismo nucleare e conteggio mitotico calibrato), assegnando un valore da 1 (favorevole) a 3 (sfavorevole) per ogni caratteristica e sommando i punteggi per tutte e tre le categorie. Un punteggio combinato di 3-5 punti è designato come grado 1; un punteggio combinato di 6-7 punti è grado 2; un punteggio combinato di 8-9 punti è grado 3. L'uso della sola valutazione soggettiva è scoraggiato.

Cancro invasivo (sistema di classificazione Scarff-Bloom-Richardson [SBR], modifica di Nottingham)

- GX** Il grado non può essere valutato
- G1** Grado istologico combinato basso (favorevole);
punteggio SBR di 3-5 punti
- G2** Grado istologico combinato intermedio (moderatamente favorevole);
punteggio SBR di 6-7 punti
- G3** Grado istologico combinato alto (sfavorevole);
punteggio SBR di 8-9 punti

Carcinoma duttale *in situ*: Grado nucleare

Il grado che dovrebbe essere usato per il carcinoma duttale *in situ* è il grado nucleare (www.cap.org)

- GX** Il grado non può essere valutato
- G1** Grado nucleare basso
- G2** Grado nucleare intermedio
- G3** Alto grado nucleare

[Continua](#)

Tipo istopatologico - Classificazione OMS 5^a edizione (2019)

Carcinomi in situ

Carcinoma duttale in situ (DCIS) (grado nucleare basso, grado nucleare intermedio e grado nucleare alto)

Neoplasie papillari in situ (DCIS papillare, carcinoma papillare incapsulato, carcinoma papillare solido in situ)

Carcinomi invasivi

Carcinoma mammario invasivo di nessun tipo speciale (pattern duttale e altri modelli speciali)

Carcinoma microinvasivo

Carcinoma lobulare invasivo

Carcinoma tubulare

Carcinoma cribriforme

Carcinoma mucinoso

Cistoadenocarcinoma mucinoso

Carcinoma micropapillare invasivo

Carcinoma papillare invasivo

Carcinoma papillare solido invasivo

Carcinoma con differenziazione apocrina

Carcinoma metaplastico (a cellule fusate, squamoso, con differenziazione eterologa, carcinoma adenosquamoso di basso grado, metaplastico simil-fibromatoso di basso grado e misto)

Tumore neuroendocrino (NET)

Carcinoma neuroendocrino (NEC)

Tipo di ghiandola salivare (a cellule aciniche, adenoidea cistica, secretoria, mucoepidermoide, adenocarcinoma polimorfo)

Carcinoma a cellule alte con polarità invertita

Tipi istologici favorevoli

Carcinoma tubulare

Carcinoma cribriforme

Carcinoma mucinoso

Adenoide cistica

Carcinoma adenosquamoso di basso grado, carcinoma metaplastico

Carcinoma metaplastico simil-fibromatoso di basso grado

Tabella 3. Stadio prognostico clinico

Lo stadio prognostico clinico si applica a TUTTE le pazienti con carcinoma mammario per la classificazione clinica e la stadiazione. Utilizza informazioni cliniche sul tumore (T), sui linfonodi (N) e sulle metastasi (M) basate sull'anamnesi, l'esame fisico, qualsiasi diagnostica per immagini eseguita (non necessario per la stadiazione clinica) e le biopsie rilevanti. Le informazioni sul profilo genetico non sono incluse nello stadio prognostico clinico poiché le informazioni patologiche dell'intervento chirurgico sono necessarie per accettare la prognosi utilizzando questi strumenti.

TNM	Grado	HER2	ER	PR	Stadio
Tis N0 M0	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	0
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	Positivo	Positivo		IA
			Negativo		
		Negativo	Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo		
			Negativo		
			Positivo		
			Negativo		
			IB		
	G2	Positivo	Positivo		IA
			Negativo		
		Negativo	Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo		
			Negativo		
			Positivo		
			Negativo		
			IB		
	G3	Positivo	Positivo		IA
			Negativo		
		Negativo	Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo		
			Negativo		
			Positivo		
			Negativo		
			IB		

TNM	Grado	HER2	ER	PR	Stadio
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IB
Negativo			Negativo	IIA	
Positivo			Positivo		
Negativo			Negativo		
Positivo			Positivo	IB	
Negativo		Negativo	Negativo	IIA	
		Positivo	Positivo		
		Negativo	Negativo		
		Positivo	Positivo	IB	
		Negativo	Negativo		
G2	Positivo	Positivo	Positivo	IB	
		Negativo	Negativo	IIA	
		Positivo	Positivo		
		Negativo	Negativo		
		Positivo	Positivo	IB	
	Negativo	Negativo	Negativo	IIA	
		Positivo	Positivo		
		Negativo	Negativo		
		Positivo	Positivo	IIB	
		Negativo	Negativo		
G3	Positivo	Positivo	Positivo	IB	
		Negativo	Negativo	IIA	
		Positivo	Positivo		
		Negativo	Negativo		
		Positivo	Positivo	IB	
	Negativo	Negativo	Negativo	IIB	
		Positivo	Positivo		
		Negativo	Negativo		
		Positivo	Positivo		
		Negativo	Negativo		

[Continua](#)

*T1 include T1mi.

**N1 non include N1mi. I tumori T1 N1mi M0 e T0 N1mi M0 sono inclusi per la stadiazione prognostica con i tumori T1 N0 M0 con lo stesso stato di fattore prognostico.

Usato con l'autorizzazione dell'American College of Surgeons, Chicago Illinois. La fonte originale di queste informazioni è l'AJCC Cancer Staging Manual, ottava edizione (2017) pubblicato da Springer International Publishing. Per informazioni complete e dati a sostegno delle tabelle di stadiazione, visitare www.springer.com.

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Tabella 3. Stadio prognostico clinico (continua)

TNM	Grado	HER2	ER	PR	Stadio
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	Positivo	Positivo	IB	
			Negativo	IIA	
			Positivo		
			Negativo	IIB	
		Negativo	Positivo		
			Negativo		
			Positivo	IIA	
			Negativo		
	G2	Positivo	Positivo	IB	
			Negativo	IIA	
			Positivo		
			Negativo	IIB	
		Negativo	Positivo	IIA	
			Negativo		
			Positivo	IIB	
			Negativo		
	G3	Positivo	Positivo	IB	
			Negativo	IIB	
			Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo	IIIA	
			Negativo		
			Positivo	IIIB	
			Negativo		

TNM	Grado	HER2	ER	PR	Stadio
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	Positivo	Positivo	IIA	
			Negativo	IIIA	
			Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo	IIA	
			Negativo		
			Positivo	IIIA	
			Negativo		
	G2	Positivo	Positivo	IIA	
			Negativo	IIIA	
			Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo	IIA	
			Negativo		
			Positivo	IIIA	
			Negativo		
	G3	Positivo	Positivo	IIIB	
			Negativo	IIIA	
			Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo	IIIB	
			Negativo		
			Positivo	IIIC	
			Negativo		

*T1 include T1mi.

**N1 include N1mi. I tumori T2, T3 e T4 e N1mi sono inclusi per la stadiazione prognostica con T2 N1, T3 N1 e T4 N1, rispettivamente.

Usato con l'autorizzazione dell'American College of Surgeons, Chicago Illinois. La fonte originale di queste informazioni è l'AJCC Cancer Staging Manual, ottava edizione (2017) pubblicato da Springer International Publishing. Per informazioni complete e dati a sostegno delle tabelle di stadiazione, visitare www.springer.com.

Tabella 3. Stadio prognostico clinico (continua)

TNM	Grado	HER2	ER	PR	Stadio
T4 N0 M0	G1	Positivo	Positivo	IIIA	
T4 N1*** M0			Negativo		
T4 N2 M0		Negativo	Positivo	IIIB	
Qualsiasi T N3 M0			Negativo		
		Negativo	Positivo		
			Negativo		
			Positivo	IIIC	
			Negativo		
	G2	Positivo	Positivo	IIIA	
			Negativo		
		Negativo	Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo	IIIB	
			Negativo		
			Positivo		
			Negativo		
	G3	Positivo	Positivo	IIIB	
			Negativo		
		Negativo	Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo	IIIC	
			Negativo		
Qualsiasi T	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	IV
Qualsiasi N M1					

Note:

- Poiché la categorizzazione N1mi richiede la valutazione dell'intero linfonodo e non può essere assegnata sulla base dell'agoaspirato o agobiopsia, N1mi può essere utilizzato solo con la stadiazione prognostica clinica quando la stadiazione clinica si basa su un linfonodo resecato in assenza di resezione del cancro primario, come la situazione in cui la biopsia del linfonodo sentinella viene eseguita prima di ricevere una chemioterapia neoadiuvante o una terapia endocrina.
- Per i casi con interessamento linfonodale senza evidenza di tumore primario (es. T0 N1, ecc.) o con carcinoma duttale mammario *in situ* (es. Tis N1, ecc.), le informazioni su grado, HER2, ER e PR dal tumore nel linfonodo dovrebbero essere utilizzate per assegnare il gruppo dello stadio.
- Per i casi in cui l'HER2 è determinato come "equivoco" dal test ISH (FISH o CISH) secondo le linee guida ASCO/CAP 2013 sul test HER2, la categoria HER2 "negativo" dovrebbe essere usata per la stadiazione nel gruppo di stadiazione prognostica clinica.
- Il valore prognostico di questi gruppi di stadi prognostici si basa su popolazioni di persone con cancro del seno alle quali sono state offerte e per lo più sono state trattate con un'adeguata chemioterapia endocrina e/o sistemica (compresa la terapia anti-HER2).

[Continua](#)

***N1 include N1mi. I tumori T2, T3 e T4 e N1mi sono inclusi per la stadiazione prognostica con T2 N1, T3 N1 e T4 N1, rispettivamente.

Usato con l'autorizzazione dell'American College of Surgeons, Chicago Illinois. La fonte originale di queste informazioni è l'AJCC Cancer Staging Manual, ottava edizione (2017) pubblicato da Springer International Publishing. Per informazioni complete e dati a sostegno delle tabelle di stadiazione, visitare www.springer.com.

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

[Indice delle NCCN Guidelines](#)

[Indice](#)

[Discussione](#)

Tabella 4. Stadio prognostico patologico

Lo stadio prognostico patologico si applica alle pazienti con cancro del seno trattate con la chirurgia come trattamento iniziale. Include tutte le informazioni utilizzate per la stadiazione clinica più i risultati della chirurgia e i risultati patologici della resezione chirurgica. Lo stadio prognostico patologico non si applica alle pazienti trattate con terapia sistematica o radiazioni o prima della resezione chirurgica (terapia neoadiuvante).

TNM	Grado	HER2	ER	PR	Stadio
Tis N0 M0	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	0
T1* N0 M0 T0 N1mi M0 T1* N1mi M0	G1	Positivo	Positivo		IA
			Negativo		
		Negativo	Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo		
			Negativo		
			Positivo		
			Negativo		
			Positivo		
			Negativo		
G2	G2	Positivo	Positivo		IA
			Negativo		
		Negativo	Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo		
			Negativo		
			Positivo		
			Negativo		
			Positivo		
G3	G3	Positivo	Positivo		IB
			Negativo		
		Negativo	Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo		
			Negativo		
			Positivo		
			Negativo		
			Positivo		

TNM	Grado	HER2	ER	PR	Stadio
T0 N1** M0 T1* N1** M0 T2 N0 M0	G1	Positivo	Positivo	Positivo	IA
Negativo			Negativo	IB	
Positivo			Positivo		
Negativo			Negativo		
Positivo			Positivo	IIA	
Negativo		Positivo	Positivo	IA	
		Negativo	Negativo		
		Positivo	Positivo		
		Negativo	Negativo		
		Positivo	Positivo	IIA	
G2	G2	Positivo	Positivo	Positivo	IA
			Negativo	Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
			Negativo	Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
			Negativo	Negativo	
			Positivo	Positivo	
			Negativo	Negativo	
			Positivo	Positivo	
			Negativo	Negativo	
G3	G3	Positivo	Positivo	Positivo	IA
			Negativo	Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IIA
			Negativo	Negativo	
		Negativo	Positivo	Positivo	IB
			Negativo	Negativo	
			Positivo	Positivo	
			Negativo	Negativo	
			Positivo	Positivo	

[Continua](#)

*T1 include T1mi.

**N1 non include N1mi. I tumori T1 N1mi M0 e T0 N1mi M0 sono inclusi per la stadiazione prognostica con i tumori T1 N0 M0 con lo stesso stato di fattore prognostico.

Usato con l'autorizzazione dell'American College of Surgeons, Chicago Illinois. La fonte originale di queste informazioni è l'AJCC Cancer Staging Manual, ottava edizione (2017) pubblicato da Springer International Publishing. Per informazioni complete e dati a sostegno delle tabelle di stadiazione, visitare www.springer.com.

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

[Indice delle NCCN Guidelines](#)

[Indice](#)

[Discussione](#)

Tabella 4. Stadio prognostico patologico (continua)

TNM	Grado	HER2	ER	PR	Stadio
T2 N1*** M0 T3 N0 M0	G1	Positivo	Positivo	IA	
			Negativo	IIB	
			Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo	IA	
			Negativo	IIB	
			Positivo		
			Negativo		
	G2	Positivo	Positivo	IB	
			Negativo	IIB	
			Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo	IB	
			Negativo	IIB	
			Positivo		
			Negativo		
	G3	Positivo	Positivo	IB	
			Negativo	IIB	
			Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo	IIA	
			Negativo	IIB	
			Positivo		
			Negativo		

TNM	Grado	HER2	ER	PR	Stadio
T0 N2 M0 T1* N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1*** M0 T3 N2 M0	G1	Positivo	Positivo	IB	
			Negativo	IIB	
			Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo	IA	
			Negativo	IIB	
			Positivo		
			Negativo		
	G2	Positivo	Positivo	IB	
			Negativo	IIB	
			Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo	IB	
			Negativo	IIB	
			Positivo		
			Negativo		
	G3	Positivo	Positivo	IB	
			Negativo	IIB	
			Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo	IIA	
			Negativo	IIB	
			Positivo		
			Negativo		

[Continua](#)

*T1 include T1mi.

**N1 include N1mi. I tumori T2, T3 e T4 e N1mi sono inclusi per la stadiazione prognostica con T2 N1, T3 N1 e T4 N1, rispettivamente.

Usato con l'autorizzazione dell'American College of Surgeons, Chicago Illinois. La fonte originale di queste informazioni è l'AJCC Cancer Staging Manual, ottava edizione (2017) pubblicato da Springer International Publishing. Per informazioni complete e dati a sostegno delle tabelle di stadiazione, visitare www.springer.com.

Tabella 4. Stadio prognostico patologico (continua)

TNM	Grado	HER2	ER	PR	Stadio
T4 N0 M0	G1	Positivo	Positivo	IIIA	
T4 N1*** M0			Negativo	IIIB	
T4 N2 M0			Positivo		
Qualsiasi T N3 M0			Negativo		
		Negativo	Positivo	IIIA	
			Negativo	IIIB	
			Positivo		
			Negativo		
	G2	Positivo	Positivo	IIIA	
			Negativo	IIIB	
			Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo	IIIA	
			Negativo	IIIB	
			Positivo		
			Negativo	IIIC	
	G3	Positivo	Positivo	IIIB	
			Negativo		
			Positivo		
			Negativo		
		Negativo	Positivo	IIIC	
			Negativo		
			Positivo		
			Negativo		
Qualsiasi T Qualsiasi N M1	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	IV

***N1 include N1mi. I tumori T2, T3 e T4 e N1mi sono inclusi per la stadiazione prognostica con T2 N1, T3 N1 e T4 N1, rispettivamente.

Usato con l'autorizzazione dell'American College of Surgeons, Chicago Illinois. La fonte originale di queste informazioni è l'AJCC Cancer Staging Manual, ottava edizione (2017) pubblicato da Springer International Publishing. Per informazioni complete e dati a sostegno delle tabelle di stadiazione, visitare www.springer.com.

ABBREVIAZIONI

3D	tridimensionale	EIC	estesa componente intraduttale	OS	sopravvivenza complessiva
APBI	irradiazione parziale accelerata della mammella	EPC	carcinoma papillare invasivo	PBI	irradiazione parziale della mammella
ALND	dissezione dei linfonodi ascellari	FDG	fluorodesossiglucosio	pCR	risposta patologica completa
ALT	alanina aminotransferasi	FSH	ormone follicolo-stimolante	PD-1	proteina di morte cellulare programmata 1
AST	aspartato aminotransferasi	FNA	agoaspirato	PD-L1	ligando di morte cellulare programmata 1
AUC	area sotto la curva	GnRH	ormone di rilascio delle gonadotropine	PMRT	radioterapia post-mastectomia
BC	carcinoma mammario	EE	ematossilina eosina	PTV	volume bersaglio di pianificazione
BCI	breast cancer index	IBC	carcinoma mammario infiammatorio	RCB	carico tumorale residuo
BCS	chirurgia conservativa del seno	IBTR	recidiva ipsilaterale del carcinoma mammario	RECIST	criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi
BCT	terapia di conservazione del seno	IGRT	radioterapia guidata da immagini	RNI	irradiazione nodale regionale
BIA-ALCL	linfoma anaplastico a grandi cellule in pazienti con impianti protesici mammari	IHC	immunoistochimica	RS	punteggio di recidiva
BMI	indice di massa corporea	ILD	malattia polmonare interstiziale	RT-PCR	reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa
CBC	emocromo	IMRT	radioterapia ad intensità modulata	SE	errore standard
CEA	antigene carcino-embrionale	ISH	ibridazione in situ	SLN	linfonodo sentinella
CPS	combined positive score	LFTs	test di funzionalità epatica	SLNB	biopsia del linfonodo sentinella
CS	sindrome di Cowden	LH	ormone luteinizzante	SPC	carcinoma papillare solido
ctDNA	acido desossiribonucleico tumorale circolante	LVEF	frazione di eiezione ventricolare sinistra	SNRI	inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina
DCIS	carcinoma duttale in situ	LVI	invasione linfovascolare	SSRI	inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina
DFS	sopravvivenza libera da malattia	MSI-H	instabilità microsatellitare alta	TMB-H	carico mutazionale del tumore-alto
DIBH	inspirazione profonda e trattamento del respiro	NAC	complesso areola-capezzolo	TNBC	cancro del seno triplo negativo
dMMR	deficit del mismatch repair	NGS	sequenziamento di nuova generazione	VMAT	terapia volumetrica ad arco modulato
DVH	istogramma dose volume	NST	tipo non speciale	WBRT	radioterapia del seno intero
EBRT	radioterapia a fasci esterni	OFS	soppressione della funzionalità ovarica		

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

[Indice delle NCCN Guidelines](#)
[Indice](#)
[Discussione](#)

Categorie di prova e di consenso dell'NCCN

Categoria 1	Sulla base di evidenze di alto livello (≥ 1 studi randomizzati di fase 3 o metanalisi robuste e di alta qualità), esiste consenso unanime dell'NCCN ($\geq 85\%$ di supporto del Comitato) sull'adeguatezza dell'intervento.
Categoria 2A	Sulla base di evidenze di livello inferiore, esiste consenso unanime dell'NCCN ($\geq 85\%$ di supporto del Comitato) sull'adeguatezza dell'intervento.
Categoria 2B	Sulla base di evidenze di livello inferiore, esiste consenso dell'NCCN ($\geq 50\%$, ma $< 85\%$ di supporto del Comitato) sull'adeguatezza dell'intervento.
Categoria 3	Sulla base di qualsiasi livello di evidenza, esiste un disaccordo significativo dell'NCCN sull'adeguatezza dell'intervento.

tutte le raccomandazioni sono di categoria 2A se non diversamente indicato.

Categorie di preferenza dell'NCCN

Intervento preferenziale	Interventi basati su efficacia, sicurezza ed evidenza superiori; e, se appropriato, accessibilità.
Altri interventi raccomandati	Altri interventi che si configurano in qualche misura come meno efficaci, più tossici, o basati su dati meno approfonditi o significativamente meno accessibili per esiti simili.
Utile in determinate circostanze	Altri interventi che possono essere impiegati per popolazioni di pazienti selezionate (definite da raccomandazione).

Tutte le raccomandazioni sono considerate appropriate.

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Discussione

Indice

La presente discussione corrisponde alle NCCN Guidelines per il cancro del seno. La sezione relativa alle terapie sistemiche (pre-operatorie e adiuvanti) è stata aggiornata il 7 giugno 2024. L'aggiornamento della parte restante della sezione Discussione è in corso.

Panoramica	MS-3	Ricostruzione del seno dopo la lumpectomia	MS-27
Uso di linguaggio sensibile/inclusivo.....	MS-3	Terapie sistemiche (pre-operatorie e adiuvanti)	MS-28
Metodologia di aggiornamento delle linee guida	MS-3	Terapia sistemica pre-operatoria	MS-28
Criteri di ricerca in letteratura e metodologia di aggiornamento delle linee guida.....	MS-3	Terapia sistemica adiuvante	MS-30
Carcinoma duttale in situ (Tis, N0, M0).....	MS-3	Terapia adiuvante per tumori di istologia favorevole	MS-47
Controllo per il DCIS	MS-4	Monitoraggio post-terapia e follow-up per tumori T0-3, N1, M0 e T1-3, N0-1, M0	MS-48
Trattamento primario per il DCIS	MS-4	Cancro del seno ricorrente/stadio IV	MS-51
Gestione del DCIS dopo il trattamento primario	MS-8	Stadiazione e controllo per il cancro del seno ricorrente/stadio IV	MS-51
Carcinoma mammario invasivo	MS-10	Gestione della malattia localmente ricorrente	MS-51
Controllo per il carcinoma mammario invasivo non metastatico (M0)	MS-10	Gestione della malattia ricorrente o di stadio IV	MS-52
Trattamento locoregionale della malattia cT1-3, cN0 o cN+, M0.....	MS-13	Chirurgia per malattia ricorrente o di stadio IV	MS-53
Chirurgia	MS-13	Stratificazione delle linee guida per la terapia sistematica per la malattia di stadio IV/ricorrente	MS-53
Radioterapia (RT)	MS-18	Terapia per le metastasi ossee	MS-54
Radioterapia adiuvante dopo la BCS	MS-21	Terapia sistematica per il carcinoma mammario metastatico di stadio IV o ricorrente HR- positivo, HER2- negativo	MS-55
Radioterapia adiuvante dopo la mastectomia.....	MS-22	Terapia sistematica per il carcinoma mammario HR-negativo, HER2-positivo ricorrente o di stadio IV	MS-60
Ricostruzione del seno	MS-25	Terapia sistematica per il carcinoma mammario HR- positivo, HER2- positivo ricorrente o di stadio IV	MS-64
Ricostruzione del seno dopo la mastectomia	MS-25		
Mastectomia skin-sparing.....	MS-26		

MS-1



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Terapia sistemica per la malattia ricorrente o di stadio IV con mutazioni BRCA1/2 germinali.....	MS-65	Trattamento per un possibile cancro primario al seno	MS-80
Terapia sistemica per la malattia PD-L1-positiva, triplo negativa, ricorrente o di stadio IV.....	MS-66	Riepilogo	MS-80
Chemioterapia sistemica per malattia ricorrente o stadio IV	MS-66	Bibliografia.....	MS-82
Terapie mirate aggiuntive per la malattia di stadio IV utili in determinate circostanze.....	MS-70		
Monitoraggio della malattia metastatica.....	MS-70		
Situazioni speciali	MS-72		
Malattia di Paget	MS-72		
Tumori filloidì del seno	MS-74		
Carcinoma mammario gestazionale.....	MS-75		
Carcinoma mammario infiammatorio	MS-77		
Stadio T4d, N0–N3, M0	MS-77		
Controllo	MS-77		
Trattamento	MS-78		
Chemioterapia pre-operatoria	MS-78		
Chirurgia	MS-79		
Radiazione	MS-79		
IBC di stadio IV o ricorrente	MS-79		
Cancro ascellare	MS-79		
Controllo per un possibile cancro primario al seno	MS-80		

Discussion
update in
progress



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Panoramica

Negli Stati Uniti, il cancro del seno è il tumore maligno più comune nelle donne ed è secondo solo al cancro dei polmoni come causa di morte per cancro. L'American Cancer Society ha stimato che nel 2024 un cancro del seno verrà diagnosticato a 313.510 donne e 42.780 moriranno di malattia negli Stati Uniti^{1,2}. Le opzioni terapeutiche per le pazienti con cancro del seno non invasivo o invasivo sono complesse e varie. Le NCCN Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer (NCCN Guidelines[®]) includono linee guida aggiornate per la gestione clinica delle pazienti con carcinoma in situ, carcinoma mammario invasivo, malattia di Paget, tumore filloide, carcinoma mammario infiammatorio (IBC) e carcinoma mammario gestazionale. Tali linee guida sono state sviluppate e vengono costantemente aggiornate da un comitato multidisciplinare di rappresentanti di istituzioni membri di NCCN con competenze specifiche sul cancro del seno nei campi dell'oncologia medica, oncologia chirurgica, radio-oncologia, patologia, chirurgia ricostruttiva e difesa dei diritti dei pazienti.

Uso di linguaggio sensibile/inclusivo

Le NCCN Guidelines si impegnano a utilizzare un linguaggio che promuova gli obiettivi di equità, inclusione e rappresentanza. Le NCCN Guidelines si impegnano a utilizzare un linguaggio che metta al primo posto la persona; non stigmatizzante; non discriminatorio in base a razza, classe sociale, sesso, età, disabilità e peso; e inclusivo degli individui di ogni orientamento sessuale e identità di genere. Le linee guida NCCN incorporano un linguaggio rispettoso del genere, concentrandosi invece su raccomandazioni specifiche per organo. Tale linguaggio è più accurato e più inclusivo e può aiutare a soddisfare pienamente le esigenze degli individui di tutti gli orientamenti sessuali e identità di genere. Le linee guida NCCN continueranno a utilizzare i termini uomo, donna, femmina e maschio quando si citano statistiche, raccomandazioni o dati di organizzazioni o fonti che non utilizzano termini inclusivi. La maggior parte degli studi non riporta come vengono raccolti i dati su sesso e genere e usa tali termini in modo intercambiabile o incoerente. Qualora le fonti non differenzino il genere dal sesso assegnato alla nascita o dagli organi presenti, si presume che le informazioni rappresentino prevalentemente individui cisgender. NCCN incoraggia i ricercatori a raccogliere

dati più specifici negli studi futuri e le organizzazioni a utilizzare un linguaggio più inclusivo e accurato nelle analisi future.

Metodologia di aggiornamento delle linee guida

Criteri di ricerca in letteratura e metodologia di aggiornamento delle linee guida

L'aggiornamento della presente versione delle NCCN Guidelines[®] per il cancro del seno è stato preceduto dalla ricerca elettronica all'interno del database PubMed al fine di raccogliere la letteratura principale utilizzando i seguenti termini di ricerca: cancro del seno, neoplasie del seno, DCIS, carcinoma mammario infiammatorio o filloide. Il database PubMed è stato scelto in quanto rimane la risorsa più ampiamente utilizzata per la letteratura medica e indica letteratura biomedica sottoposta a revisione paritetica.³

I risultati della ricerca sono stati circoscritti a una selezione di studi sull'uomo pubblicati in lingua inglese. I risultati sono stati limitati ai seguenti tipi di articoli: studio clinico, fase III; studio clinico, fase IV; linea guida; studio randomizzato controllato; meta-analisi; revisioni sistematiche e studi di convalida.

È stata esaminata la potenziale rilevanza della ricerca PubMed. I dati dei principali articoli PubMed selezionati dal comitato di esperti per l'analisi durante la riunione di aggiornamento delle linee guida e le altre fonti ritenuti rilevanti per le presenti linee guida e discussi dal comitato sono stati inclusi in questa versione della sezione Discussione. Le raccomandazioni per le quali mancano evidenze di alto livello si basano sull'esame di evidenze di livello inferiore a cura del comitato e sull'opinione di esperti. I dettagli completi dello sviluppo e dell'aggiornamento delle NCCN Guidelines sono disponibili nella pagina web www.NCCN.org.

Carcinoma duttale in situ (Tis, N0, M0)

Le diagnosi di carcinoma duttale in situ (DCIS) sono aumentate a seguito dall'introduzione e dall'aumento dell'utilizzo dello screening mammografico.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Secondo l'American Cancer Society, nel 2022 negli Stati Uniti saranno diagnosticati oltre 50.000 casi di DCIS del seno femminile.¹

Controllo per il DCIS

Il controllo raccomandato e la stadiazione del DCIS includono l'anamnesi e l'esame fisico, la mammografia diagnostica bilaterale, la revisione patologica, la determinazione dello stato del recettore degli estrogeni (ER) del tumore e la risonanza magnetica come indicato.

Per la refertazione della patologia, il Comitato NCCN approva il protocollo del College of American Pathologists (CAP) sia per i carcinomi invasivi che non invasivi del seno.⁴

Il Comitato NCCN raccomanda di testare lo stato ER per determinare il beneficio della terapia endocrina adiuvante o la riduzione del rischio. Questo è conforme alle linee guida dell'American Society for Clinical Oncology (ASCO)/CAP⁵ che, per i DCIS di nuova diagnosi, raccomandano come facoltativi il test del recettore del progesterone (PR) e il test ER per la determinazione dei benefici potenziali delle terapie endocrine per la riduzione del rischio di cancro del seno. Sebbene lo stato HER2 del tumore sia di importanza prognostica nel cancro invasivo, la sua importanza nel DCIS non è stata ancora determinata. Finora, gli studi hanno rivelato evidenze poco chiare o deboli dello stato di HER2 come indicatore prognostico nel DCIS⁶⁻⁹ e nessun beneficio statisticamente significativo nell'uso di trastuzumab in concomitanza con la radioterapia nel DCIS con amplificazione di HER2.¹⁰ Il Comitato NCCN ha concluso che per il DCIS lo stato HER2 non altera la strategia di gestione e quindi non viene raccomandato per il DCIS.

La consulenza genetica è raccomandata per le pazienti considerate ad alto rischio di cancro del seno ereditario secondo la definizione di [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#).

Il ruolo della RM nella gestione del DCIS rimane poco chiaro. La risonanza magnetica ha dimostrato prospetticamente di avere una sensibilità fino al 98% per il DCIS di alto grado.¹¹ In uno studio prospettico e osservazionale su 193 pazienti con DCIS puro sottoposte sia a mammografia che a risonanza magnetica prima

dell'intervento, 93 (56%) hanno ricevuto la diagnosi di cancro dalla mammografia e 153 (92%) dalla RM ($P < 0,0001$). Delle 89 pazienti con DCIS di alto grado, 43 (48%) che non avevano ricevuto la diagnosi dalla mammografia sono state diagnosticate dalla sola RM.¹¹ Tuttavia, altri studi suggeriscono che la RM può sovrastimare l'estensione della malattia.¹² La decisione di procedere con la mastectomia per il DCIS non deve pertanto basarsi esclusivamente sui risultati della RM. Se i risultati della RM suggeriscono una malattia più estesa di quella rilevata dalla mammografia, tale da richiedere una resezione nettamente più ampia per un'escissione completa, i risultati dovrebbero essere verificati istologicamente attraverso una biopsia guidata dalla RM con un aumento del contrasto quanto più possibile esteso. Gli studi condotti per determinare se l'uso della RM riduce i tassi di rieссisione e diminuisce la recidiva locale nelle pazienti con DCIS mostrano risultati contrastanti. Sebbene diversi studi non suggeriscano alcuna riduzione del tasso di rieizzazione nelle pazienti con DCIS puro sottoposte a chirurgia conservativa del seno (BCS) dopo la risonanza magnetica rispetto a quelle non sottoposte a RM pre-operatoria,^{13,14} alcune hanno dimostrato una riduzione del tasso di rieizzazione con l'uso della RM pre-operatoria per il DCIS.^{15,16} Uno studio ha mostrato un tasso aggiuntivo di rilevamento del cancro del 6,2% con RM pre-operatoria.¹⁶ L'uso della RM pre-operatoria rimane pertanto controverso. Il Comitato NCCN raccomanda di eseguire la RM al seno per il DCIS solo in circostanze selezionate che richiedono ulteriori informazioni durante il controllo iniziale, notando che l'uso della RM non ha dimostrato una maggiore probabilità di margini negativi o di ridurre la conversione alla mastectomia per il DCIS.

Trattamento primario per il DCIS

L'obiettivo della terapia primaria per il DCIS è quello di prevenire la progressione verso un carcinoma mammario invasivo. Le strategie di gestione per il trattamento del DCIS includono la chirurgia (mastectomia o BCS) e/o la radioterapia (RT), seguita da terapia endocrina adiuvante nelle pazienti idonee per ridurre il rischio di recidiva.

La scelta del trattamento locale non ha un impatto sulla sopravvivenza complessiva legata alla malattia; pertanto è necessario tenere conto delle preferenze individuali per la riduzione del rischio.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Diversi studi prospettici randomizzati del DCIS puro hanno dimostrato che l'aggiunta di RT al seno intero (WBRT) dopo la BCS riduce il tasso di recidiva della patologia al seno,¹⁷⁻²⁴ ma non la sopravvivenza libera da metastasi a distanza.²⁵ Una meta-analisi di quattro grandi studi randomizzati multicentrici ha confermato i risultati dei singoli studi, dimostrando che l'aggiunta della WBRT dopo la BCS per il DCIS fornisce una riduzione statisticamente e clinicamente significativa degli eventi mammari omolaterali (Hazard Ratio [HR], 0,49; Intervallo di Confidenza [IC] 95%, 0,41-0,58, $P < 0,00001$).²⁶ Tuttavia, tali studi non hanno mostrato che l'aggiunta di RT comporti un beneficio in termini di sopravvivenza globale (OS). Il follow-up a lungo termine dello studio NSABP B-17 ha mostrato che a 15 anni, la RT ha portato a una riduzione del 52% delle recidive invasive omolaterali rispetto alla sola escissione (HR, 0,48; IC 95%, 0,33-0,69, $P < 0,001$).²³ La OS e i tassi di mortalità cumulativa per tutte le cause nei 15 anni erano simili tra i due gruppi (HR per decesso, 1,08; IC 95%, 0,79-1,48).²³ Risultati simili sono stati riportati da un grande studio osservazionale del database SEER che ha incluso 108.196 pazienti affette da DCIS.²⁷ In un'analisi di sottogruppo a 10 anni, su 60.000 pazienti trattate con BCS, con o senza WBRT, una riduzione del 50% del rischio di recidiva omolaterale (HR aggiustato, 0,47 [IC 95%, 0,42-0,53]; $P < 0,001$) è stata associata all'aggiunta di WBRT. Tuttavia, in questo studio, la mortalità specifica per cancro del seno è risultata essere simile (HR, 0,86 [IC 95%, 0,67-1,10]; $P = 0,22$).²⁷

Al contrario, diversi studi basati sulla popolazione suggeriscono effetti benefici della WBRT per il DCIS dopo la BCS; per esempio, l'uso della WBRT in pazienti affette da DCIS a rischio più elevato (es., grado nucleare più alto, età più giovane, dimensioni maggiori del tumore) ha dimostrato di essere associato a un modesto, ma statisticamente significativo, miglioramento della OS.²⁸ In un altro studio osservazionale del database SEER comprendente 140.366 pazienti con DCIS, il tasso di mortalità per cancro del seno a 15 anni è stato dell'1,7% per le pazienti trattate con la terapia conservativa del seno (BCT) rispetto al 2,3% per le pazienti trattate con la sola BCS (HR, 0,77; IC 95%, 0,67-0,88; $P < 0,001$), dimostrando una piccola ma significativa riduzione della mortalità per cancro del seno con BCS e WBRT rispetto alla sola BCS.²⁹

Boost di RT: L'uso del boost di RT ha dimostrato di fornire una riduzione piccola ma statisticamente significativa del rischio di recidiva omolaterale del carcinoma

mammario (IBTR) (4% a 20 anni) in tutte le fasce di età per i tumori mammari invasivi.³⁰⁻³³

Un'analisi aggregata di dati a livello di pazienti provenienti da 10 istituzioni accademiche ha valutato gli esiti di pazienti affette da DCIS puro, tutte trattate con BCS e WBRT ($n = 4.131$) che hanno ricevuto un boost di RT con dose mediana di 14 Gy ($n = 2.661$) o non ha ricevuto alcun boost ($n = 1.470$). Il follow-up mediano è stato di 9 anni. Una diminuzione dell'IBTR è stata osservata nelle pazienti che hanno ricevuto il boost rispetto a quelle che non l'hanno ricevuto a 5 anni (97,1% vs. 96,3%), 10 anni (94,1% vs. 92,5%) e 15 anni (91,6% vs. 88,0%) ($P = 0,0389$ per tutte). L'uso del boost di RT è stato associato a un IBTR significativamente inferiore nell'intera coorte di pazienti (HR, 0,73; IC 95%, 0,57-0,94; $P = 0,01$).³⁴ In un'analisi multivariata che ha preso in considerazione i fattori associati a un IBTR inferiore, tra cui il grado, lo stato ER positivo, l'uso di tamoxifene adiuvante, lo stato dei margini e l'età, il beneficio del boost di RT è rimasto statisticamente significativo (HR, 0,69; IC 95%, 0,53-0,91; $P < 0,010$).³⁴ Anche nelle pazienti considerate a rischio molto basso in base allo stato dei margini negativi (definiti come assenza di china sulla lesione secondo la definizione NSABP o margini <2 mm secondo la definizione della Society of Surgical Oncology [SSO]/American Society for Radiation Oncology [ASTRO]), il boost di RT è rimasto statisticamente significativo per la riduzione del tasso di recidiva locale.

Analogamente ai tumori invasivi, sebbene il boost di RT sia stato di beneficio in tutti i gruppi di età studiati, l'entità del beneficio assoluto dato dal boost è stata maggiore nelle pazienti più giovani. Due studi randomizzati di fase III in corso stanno studiando se il boost di RT riduce la recidiva nelle pazienti con DCIS (ClinicalTrials.gov Identifiers: NCT00470236 e NCT00907868). Tali studi hanno completato l'inclusione delle pazienti e sono ora in fase di follow-up attivo. Una pubblicazione recente sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQOL) nelle pazienti arruolate nello studio di fase III BIG 3-07/TROG 07.01 (NCT00470236) ha mostrato che dopo 2 anni lo stato estetico è stato influenzato negativamente con il boost rispetto all'assenza di boost, suggerendo l'importanza di un processo decisionale condiviso e informato in merito all'aggiunta di boost fino a quando non saranno pubblicati i dati relativi all'impatto sulla recidiva locale e sulla OS.³⁵ Secondo i dati a 5 anni di questo studio, presentati al meeting annuale del San



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) del 2021, il 93% delle pazienti nel gruppo che non ha ricevuto un boost era libero da recidiva locale rispetto al 97% del gruppo che ha ricevuto un boost di RT (HR, 0,47; IC 95%, 0,31-0,72; $P < 0,001$).³⁶ Si attende la pubblicazione di tali dati sottoposti a revisione paritaria.

Chirurgia conservativa del seno senza WBRT: la RT aumenta i costi del trattamento ed è accompagnata da effetti avversi. Pertanto, nel tentativo di ridurre l'intensità del trattamento, limitare la morbilità e preservare la qualità della vita (QOL), diversi studi hanno esaminato l'omissione della RT in pazienti attentamente selezionate a basso rischio di recidiva.

Ci sono serie retrospettive che suggeriscono che pazienti selezionate hanno un basso rischio di recidiva mammaria quando trattate con la sola escissione (senza WBRT).³⁷⁻⁴⁰ Per esempio, in una revisione retrospettiva, i tassi di sopravvivenza libera da malattia (DFS) a 10 anni di 186 pazienti con DCIS trattato con la sola BCS erano del 94% per le pazienti con DCIS a basso rischio e dell'83% per le pazienti con DCIS a rischio alto o intermedio.³⁷ In un altro studio retrospettivo su 215 pazienti con DCIS trattate con BCS senza RT o terapia di riduzione del rischio sistematica, i tassi di recidiva a 8 anni sono stati rispettivamente 0%, 21,5% e 32,1% nelle pazienti con DCIS a basso, medio o alto rischio.³⁸ La stratificazione del rischio di recidiva in questo studio retrospettivo è stata calcolata utilizzando il Van Nuys Prognostic Index (VNPI) modificato, basato su grado del tumore, dimensioni, assenza di necrosi comedonica, ampiezza del margine ed età alla diagnosi.³⁸

Un studio prospettico multi-istituzionale, non randomizzato, su pazienti selezionate con DCIS a basso rischio trattate senza radiazioni ha anche fornito un certo supporto della sola BCS senza radioterapia.⁴¹ Le pazienti sono state arruolate in una delle due coorti a basso rischio: 1) DCIS di grado basso o intermedio, dimensioni del tumore $\leq 2,5$ cm ($n = 561$); o 2) DCIS di grado elevato, dimensioni del tumore ≤ 1 cm ($n = 104$). Le specifiche del protocollo includevano l'escissione del tumore DCIS con un margine minimo negativo > 3 mm. Solo il 30% delle pazienti ha ricevuto un trattamento con tamoxifene. Da notare che in molte pazienti i margini erano sostanzialmente più ampi del requisito di 3 mm indicato dal protocollo (i margini del gruppo delle pazienti a rischio basso/medio erano cioè ≥ 5 mm nel 62% delle pazienti e > 10 mm o nessun tumore su riescissione nel 48% delle pazienti).⁴¹

Sebbene il tasso di IBTR fosse accettabilmente basso per il gruppo di grado basso/intermedio a 5 anni, a un periodo di follow-up mediano di 12,3 anni, i tassi di sviluppo di IBTR erano del 14,4% per il grado basso/intermedio e del 24,6% per il DCIS di alto grado ($P = 0,003$). Ciò suggerisce che gli eventi IBTR possono essere ritardati ma non impediti nella popolazione a rischio apparentemente basso.

Lo studio RTOG 9804 ha analizzato gli esiti dell'omissione della RT in caso di DCIS a basso rischio, randomizzando 636 pazienti con malattia a basso rischio a RT o osservazione dopo l'intervento.²⁴ In questo studio, il basso rischio consisteva in DCIS di grado da basso a intermedio di dimensioni $< 2,5$ cm, con margini negativi ≥ 3 mm. Con un follow-up mediano di 7 anni, è stato osservato un rischio ridotto di recidiva locale con l'uso della RT rispetto all'osservazione (0,9% vs. 6,7%; HR, 0,11; IC 95%, 0,03-0,47). Non è stata osservata alcuna differenza né nella DFS, né nella OS. Con un follow-up a 15 anni, i tassi di recidiva locale sono stati ridotti del 50% con la RT rispetto a senza RT (7,1% vs. 15,1%; HR, 0,36; IC 95%, 0,20-0,66).⁴²

Le evidenze disponibili di quattro studi randomizzati (NSABP B-39/RTOG 0413,⁴³ OCOG-RAPID,⁴⁴ Università di Firenze⁴⁵ e GEC-ESTRO⁴⁶) su pazienti affette da carcinoma mammario (tumori ≤ 3 cm) hanno dimostrato che l'irradiazione parziale accelerata della mammella (APBI) con somministrazione di brachiterapia multicatetere non è inferiore nel controllo locale rispetto alla WBRT, con tossicità e risultati estetici del seno simili. Le pazienti con DCIS costituivano rispettivamente il 25%, 18%, 8,8% e 6% delle pazienti negli studi NSABP B-39/RTOG 0413, OCOG-RAPID, Università di Firenze e GEC-ESTRO. Secondo le linee guida ASTRO per l'APBI, le pazienti con DCIS individuato dallo screening e di dimensioni $< 2,5$ cm, con malattia di grado I o II e margini negativi di 3 mm o più sono candidate "idonee" per l'APBI.⁴⁷

Stato dei margini dopo la terapia conservativa del seno: non sono stati condotti studi prospettici randomizzati per analizzare se margini più ampi possano sostituire la necessità della RT per il DCIS. I risultati di uno studio retrospettivo su 445 pazienti con DCIS puro trattate con la sola escissione indicano che l'ampiezza del margine è il più importante fattore predittivo indipendente di recidiva locale, sebbene la tendenza alla riduzione del rischio di recidiva locale con l'aumento



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

dell'ampiezza del margine è più evidente con margini <1 mm rispetto a ≥10 mm.⁴⁸ In una meta-analisi di 4.660 pazienti con DCIS trattate con BCS e radioterapia, un margine chirurgico <2 mm è stato associato a un aumento di tassi di IBTR rispetto ai margini di 2 mm, anche se non sono state osservate differenze significative quando sono stati confrontati margini da >2 mm a 5 mm o >5 mm con margini di 2 mm.⁴⁹

Uno studio ha esaminato retrospettivamente un database di 2.996 pazienti con DCIS sottoposte a BCS per indagare l'associazione tra ampiezza del margine e recidiva, controllando tutte le altre caratteristiche.⁵⁰ Margini più ampi erano significativamente associati a un tasso inferiore di recidiva solo nelle pazienti che non avevano ricevuto la RT ($P < 0,0001$), ma non in quelle trattate con radiazioni ($P = 0,95$).⁵⁰

Secondo Consensus Guideline on Margins (linee guida di consenso sui margini) del DCIS di SSO/ASTRO/ASCO, l'uso di un margine di almeno 2 mm nel DCIS trattato con WBRT è associato a bassi tassi di IBTR.⁴⁷ Altri fattori da considerare nella valutazione dell'adeguatezza dell'escissione per il DCIS includono la presenza di calcificazioni residue, quale margine è vicino (anteriore vs. la pelle o posteriore rispetto al muscolo vs. mediale, superiore, inferiore o laterale) e l'aspettativa di vita della paziente. In particolare, nelle situazioni in cui il DCIS è mescolato con un carcinoma invasivo, si dovrebbe fare riferimento alle linee di consenso SSO/ASTRO/ASCO sui margini per il carcinoma mammario invasivo che individuano nel "no tumor on ink" (assenza di china sulla lesione) un margine applicabile sia alla componente invasiva che a quella non invasiva in tale scenario di tumore misto.

Mastectomia: Le pazienti con DCIS ed evidenza di malattia diffusa (cioè, malattia che coinvolge due o più quadranti) alla mammografia diagnostica o altro tipo di imaging, esame fisico o biopsia possono richiedere una mastectomia.

Per le pazienti con DCIS sottoposte a mastectomia o per l'escissione locale in una sede anatomica che potrebbe compromettere il pattern di drenaggio linfatico all'ascella (es. la coda della mammella), la procedura di biopsia dei linfonodi sentinella (SLNB) dovrebbe essere **fortemente** presa in considerazione al momento della chirurgia definitiva per evitare di rendere necessaria la dissezione completa

dei linfonodi ascellari (ALND) per la valutazione dell'ascella.⁵¹⁻⁵⁴ Poiché solo una piccola percentuale di pazienti (circa il 25%) con DCIS apparentemente puro alla biopsia iniziale presenterà un carcinoma mammario invasivo al momento della procedura chirurgica definitiva⁵⁵ e richiederà in ultima analisi una stadiazione dei linfonodi ascellari (ALN), la ALND *non* è raccomandata salvo che nella paziente non sia stata patologicamente documentata la presenza di un carcinoma invasivo o di una malattia metastatica nei linfonodi ascellari (mediante biopsia o SNLB).

Raccomandazioni NCCN per il trattamento primario del DCI

Sono in corso studi per determinare se possa esserci un sottogruppo DCIS selezionato con biologia favorevole in cui l'escissione chirurgica non sia necessaria. Fino a quando non saranno dimostrate prove definitive sulla sicurezza di questo approccio non chirurgico, il Comitato NCCN continua a raccomandare l'escissione chirurgica per il DCIS.

Secondo il Comitato NCCN, le opzioni di trattamento principali per le pazienti affette da DCIS, con le rispettive categorie di consenso, sono:

- 1) BCS più WBRT con o senza boost (categoria 1). Pur considerando il boost di RT per il DCIS, il Comitato NCCN raccomanda un approccio individualizzato basato sulla preferenza della paziente e su altri fattori come la longevità. Il Comitato NCCN osserva che la WBRT dopo la BCS riduce i tassi di IBTR nel DCIS di circa il 50-70%. Per le pazienti DCIS trattate con la sola BCS (senza radiazioni), indipendentemente dall'ampiezza dei margini, il rischio di IBTR è sostanzialmente più alto rispetto al trattamento con escissione seguita da WBRT (anche per sottoinsiemi predefiniti di pazienti DCIS a basso rischio).
- 2) Mastectomia totale, con o senza SLNB con ricostruzione opzionale (categoria 2A).
- 3) BCS più APBI in pazienti accuratamente selezionate (categoria 2A). Secondo il gruppo di esperti, pazienti selezionate con DCIS a basso rischio possono essere considerate idonee per l'APBI se soddisfano tutti gli aspetti della definizione di DCIS a basso rischio RTOG 9804 o di DCIS "idoneo" ASTRO per l'APBI.
- 4) Sola BCS (categoria 2B). L'opzione della sola BCS dovrebbe essere considerata solo nei casi in cui paziente e medico ritengono che vi sia un basso rischio di recidiva della malattia. Per le pazienti con malattia a basso rischio sottoposte a



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

resezione completa con margini negativi, in particolare se sono ER-positive e riceveranno terapia endocrina, la riduzione assoluta della recidiva intramammaria potrebbe non essere abbastanza grande da giustificare i rischi associati alla RT. Il Comitato NCCN ritiene pertanto che in tali casi possa essere ragionevole omettere la RT.

Le controindicazioni alla BCT vengono elencate nell'algoritmo (vedere *Considerazioni speciali sulla terapia conservativa del seno che richiede la RT*). Le pazienti trattate con mastectomia sono candidate idonee per la ricostruzione del seno (vedere *Principi della ricostruzione del seno dopo la chirurgia*).

Secondo il Comitato NCCN, la resezione completa dovrebbe essere documentata dall'analisi dei margini e dalla radiografia del campione. La mammografia post-escissione può essere presa in considerazione in caso di incertezza sull'adeguatezza dei resti dell'escissione (esempio: la massa e/o le microcalcificazioni non sono chiaramente presenti nel campione). Clip possono essere utilizzate per delimitare il letto tumorale e garantire una copertura adeguata delle radiazioni, per disegnare i campi di boost e APBI e per fornire marcatori qualora fosse necessario un ulteriore intervento chirurgico in attesa della revisione dello stato del margine patologico.

Per le pazienti con DCIS puro trattate con BCS e WBRT, la descrizione quantitativa di qualsiasi tumore vicino al margine è utile poiché una larghezza di resezione di almeno 2 mm è associata a un rischio ridotto di IBTR rispetto a larghezze di margine negativo più strette. La pratica di routine di ottenere margini negativi >2 mm per migliorare ulteriormente gli esiti non viene supportata dalle evidenze. Quando vi è coinvolgimento del DCIS solo minimo o focale in prossimità del margine, è necessario ricorrere al giudizio clinico per sopesare i rischi per la paziente di una nuova escissione rispetto al rischio di recidiva.

Per le pazienti con DCIS trattato con la sola escissione (senza WBRT), indipendentemente dall'ampiezza dei margini, esiste un tasso sostanzialmente più alto di IBTR rispetto al trattamento con escissione e WBRT, anche in pazienti predefinite a basso rischio. Sebbene la larghezza del margine ottimale per il trattamento con la sola escissione non sia nota, dovrebbe essere di *almeno* 2 mm,

con alcune evidenze che suggeriscono tassi di IBTR migliorati con margini larghezza superiore a 2 mm.

Per il DCIS con microinvasione (DCIS-M), definito come focus invasivo di dimensioni pari o inferiori a 1 mm, la determinazione dell'ampiezza ottimale dei margini dovrebbe fare riferimento alla definizione di margine DCIS (≥ 2 mm), dato che la maggior parte del DCIS-M è composto da DCIS e la storia naturale e l'utilizzo della terapia sistematica per il DCIS-M riflette più strettamente il modello di trattamento per il DCIS puro che per il carcinoma invasivo.

Gestione del DCIS dopo il trattamento primario

Tamoxifene: Nello spettro delle anomalie proliferative del seno, il DCIS si colloca tra l'iperplasia duttale atipica (ADH) e il carcinoma duttale invasivo. Il Breast Cancer Prevention Trial condotto dal NSABP ha mostrato una riduzione del 75% nell'insorgenza del cancro invasivo al seno nelle pazienti con ADH trattate con tamoxifene.^{56,57} Tali dati hanno anche dimostrato che il tamoxifene ha portato a una sostanziale riduzione del rischio di sviluppare una malattia invasiva del seno.⁵⁸ L'analisi panoramica dell'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) ha mostrato che, con 5 anni di terapia con tamoxifene, le pazienti con tumori invasivi ER-positivi o con recettori non noti hanno avuto una riduzione del 39% nelle probabilità annuali di recidiva di carcinoma mammario invasivo.⁵⁹

Allo stesso modo, lo studio NSABP B-24 ha evidenziato un beneficio dal tamoxifene per le pazienti con DCIS dopo il trattamento con chirurgia conservativa del seno e RT. In questo studio, le pazienti con DCIS che trattate con BCT sono state randomizzate per ricevere placebo o tamoxifene. A un follow-up mediano di 13,6 anni, le pazienti che hanno ricevuto tamoxifene hanno avuto una riduzione assoluta del 3,4% nel rischio di recidiva del tumore mammario omolaterale (HR, 0,30; IC 95%, 0,21-0,42; $P < 0,001$) e una riduzione assoluta del 3,2% nei tumori al seno controlaterale (HR, 0,68; IC 95%, 0,48-0,95; $P = 0,023$).²³ Le pazienti trattate con tamoxifene hanno avuto un tasso cumulativo a 10 anni del 4,6% per i carcinomi mammari invasivi e del 5,6% per quelli non invasivi omolaterali, rispetto al 7,3% di recidive per i tumori invasivi e al 7,2% per i non invasivi delle pazienti trattate con placebo. La frequenza cumulativa a 10 anni di carcinoma mammario invasivo e non invasivo nel seno controlaterale era del 6,9% e del 4,7% nei gruppi



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

placebo e tamoxifene, rispettivamente. Non sono state notate differenze nella OS. Un'analisi retrospettiva dell'espressione ER in NSABP B-24 suggerisce che i livelli aumentati di espressione ER predicono il beneficio del tamoxifene in termini di riduzione del rischio di sviluppo del cancro del seno omolaterale e controlaterale dopo la BCT.⁶⁰

Uno studio di fase III per pazienti con DCIS asportato ha randomizzato le partecipanti a ricevere WBRT o niente WBRT e tamoxifene rispetto alla mancata somministrazione di tamoxifene.²² La randomizzazione era indipendente per ciascuno dei due trattamenti (RT e tamoxifene). Con un follow-up mediano di 12,7 anni, l'uso del tamoxifene ha ridotto tutti i nuovi eventi mammari (HR, 0,71; IC 95%, 0,58-0,88; $P = 0,002$). L'uso del tamoxifene ha ridotto gli eventi mammari omolaterali e controlaterali nelle donne non sottoposte a WBRT (HR omolaterale, 0,77; IC 95%, 0,59-0,98; HR controlaterale, 0,27; IC 95%, 0,12-0,59), ma non in quelle sottoposte a WBRT (HR omolaterale, 0,93; IC 95%, 0,50-1,75; $P = 0,80$; HR controlaterale, 0,99; IC 95%, 0,39-2,49; $P = 1,0$).

La dose standard di tamoxifene è di 20 mg/giorno per 5 anni. Il trial di fase III TAM-01 ha studiato una dose inferiore di tamoxifene (5 mg per 3 anni) in 501 pazienti con neoplasia intraepiteliale mammaria, tra cui DCIS, carcinoma lobulare in situ (LCIS) e ADH. Il tasso di recidiva per neoplasia intraepiteliale o carcinoma mammario invasivo è stato del 5,7% tra le pazienti che hanno ricevuto il tamoxifene 5 mg al giorno rispetto all'11,9% di chi ha ricevuto il placebo (HR, 0,48; IC 95%, 0,25-0,89) a un follow-up mediano di 5,1 anni.⁶¹ La riduzione del rischio relativo (RR) con tamoxifene a basso dosaggio osservata negli studi TAM-01 è coerente con quella osservata negli studi che hanno utilizzato una dose di tamoxifene maggiore, tuttavia il tasso di tossicità grave rispetto al placebo è stato inferiore.

Anastrozolo: Nelle pazienti con DCIS ER-positivo e/o PR-positivo trattate con un'ampia escissione locale con o senza RT, un grande studio controllato randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (IBIS-II) ha confrontato anastrozolo ($n = 1.471$) e tamoxifene ($n = 1.509$). I risultati hanno dimostrato la mancata inferiorità dell'anastrozolo rispetto al tamoxifene.⁶² Dopo un follow-up mediano a 7,2 anni, 67 recidive sono state riportate con l'anastrozolo vs. 77 per il tamoxifene (HR, 0,89; IC 95%, 0,64-1,23). Un totale di 33 decessi è stato registrato

per l'anastrozolo e 36 per il tamoxifene (HR, 0,9393; IC 95%, 0,58-1,50, $P = 0,78$).⁶² Sebbene il numero di donne che hanno segnalato un evento avverso sia simile tra l'anastrozolo ($n = 1.323$ donne, 91%) e il tamoxifene ($n = 1.379$ donne, 93%); i profili degli effetti collaterali dei due farmaci erano diversi. È stato registrato un numero maggiore di fratture, eventi muscoloscheletrici, ipercolesterolemia e ictus segnalati con anastrozolo e più spasmi muscolari, tumori e sintomi ginecologici, sintomi vasomotori e trombosi venose profonde segnalati con tamoxifene. Lo studio NSABP B-35 ha assegnato in modo casuale 3.104 pazienti in post-menopausa con DCIS ormono-positivo trattate con lumpectomia e radioterapia a tamoxifene o anastrozolo per 5 anni. Prima di essere assegnate in modo casuale, le pazienti sono state stratificate in base all'età: <60 anni o >60 anni. L'endpoint primario era l'intervallo libero da cancro del seno.⁶³ Il trattamento con anastrozolo ha comportato una riduzione complessiva statisticamente significativa degli eventi di intervallo libero da carcinoma mammario rispetto al tamoxifene (HR, 0,73; IC 95%, 0,56-0,96; $P = 0,0234$). La differenza significativa di intervallo libero da carcinoma mammario tra i due trattamenti era evidente nello studio solo dopo 5 anni di follow-up. La percentuale stimata di pazienti con intervallo libero da cancro del seno di 10 anni è stata dell'89,1% nel gruppo tamoxifene e del 93,1% nel gruppo anastrozolo.⁶³ Inoltre, l'anastrozolo ha determinato un ulteriore miglioramento dell'intervallo libero da carcinoma mammario nelle pazienti più giovani in post-menopausa (<60 anni). Per quanto riguarda gli effetti avversi, l'incidenza complessiva di trombosi o embolia è stata superiore nel gruppo tamoxifene, mentre il gruppo anastrozolo ha avuto leggermente più casi di artralgia e mialgia.⁶³

I risultati degli studi IBIS-II e NSABP-B-35 indicano che l'anastrozolo fornisce un beneficio almeno comparabile come trattamento adiuvante per le pazienti in post-menopausa con DCIS positivo ai recettori ormonali (HR) trattate con BCS e RT, con un diverso profilo di tossicità.

Il monitoraggio dopo il trattamento per il DCIS aiuta nel riconoscimento precoce delle recidive (DCIS e malattia invasiva) e nella valutazione e gestione delle complicanze correlate alla terapia. La maggior parte delle recidive di DCIS sono recidive del seno dopo la terapia conservativa e le recidive si verificano per lo più in stretta prossimità della posizione della malattia precedente. Nel complesso, circa



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

una metà delle recidive locali dopo il trattamento iniziale per DCIS puro sono di natura invasiva, mentre il resto si ripresenta come DCIS puro.

Raccomandazioni NCCN per la gestione del DCIS dopo il trattamento primario

Secondo il Comitato NCCN, nelle pazienti con DCIS ER-positivo trattate con BCT, la terapia endocrina con tamoxifene (per le pazienti in pre e post-menopausa) o un inibitore dell'aromatasi (A) (per le pazienti in post-menopausa, specialmente se di età <60 anni o con timore di embolia), può essere valutata come strategia per ridurre il rischio di recidiva del cancro del seno omolaterale (categoria 1 per quelle sottoposte a BCT seguita da radioterapia; categoria 2A per quelle sottoposte alla sola escissione). Il beneficio della terapia endocrina per il DCIS ER-negativo non è noto. Il tamoxifene a basso dosaggio (5 mg/giorno per 3 anni) è un'opzione solo se la dose standard di 20 mg di tamoxifene non è tollerata (vedere DCIS-2 nell'algoritmo).

Il follow-up delle pazienti con DCIS include anamnesi e un esame obiettivo ogni 6-12 mesi per 5 anni e poi annualmente, nonché una mammografia diagnostica annuale. Nelle pazienti trattate con la BCT, la prima mammografia di follow-up deve essere eseguita da 6 a 12 mesi dopo il completamento della RT (categoria 2B) (vedere DCIS-2 nell'algoritmo). Le pazienti sottoposte a terapia endocrina per la riduzione del rischio devono essere monitorate come descritto in [NCCN Guidelines for Breast Cancer Risk Reduction](#).

Carcinoma mammario invasivo

Controllo per il carcinoma mammario invasivo non metastatico (M0)

Il controllo raccomandato per il carcinoma mammario invasivo localizzato (vedere BINV-1 nell'algoritmo) comprende anamnesi ed esame fisico. L'emocromo completo (CBC) e i test di funzionalità epatica (LFT) non hanno alcun beneficio aggiunto nell'individuazione della malattia metastatica sottostante in pazienti asintomatiche con cancro del seno in fase iniziale.⁶⁴ Inoltre, il monitoraggio della ricaduta della malattia con marcatori tumorali *non* è raccomandato.

Imaging: Si raccomanda di eseguire una mammografia diagnostica bilaterale; l'ecografia mammaria è raccomandata solo se necessaria.

L'uso della risonanza magnetica nell'iter diagnostico rimane controverso. I sostenitori della RM mammaria notano la sua alta sensibilità per la valutazione dell'estensione della malattia, in particolare per il cancro invasivo e nei seni densi dove la malattia che risulta occulta alla mammografia è più probabile che sfugga alla rilevazione pre-operatoria. I detrattori della RM notano che la RM presenta un'alta percentuale di falsi positivi, che spesso comportano la necessità di ulteriori accertamenti diagnostici, tra cui la biopsia guidata da risonanza magnetica.⁶⁵⁻⁶⁷ I risultati della RM tendono a sovrastimare l'estensione della malattia,⁶⁸ con conseguente aumento della frequenza delle mastectomie.⁶⁹⁻⁷²

I soli esiti della RM non sono sufficienti per determinare se la BCT è ottimale, poiché è necessario un ulteriore prelievo di tessuto per verificare la presenza di una vera malattia maligna che giustifichi l'escissione. L'uso della RM può aumentare i tassi di mastectomia poiché identifica aree di malattia occulte alla mammografia che potrebbero essere trattate adeguatamente con le radiazioni dopo che la BCS ha lasciato la malattia occulta senza la RM.⁷²

Due studi prospettici randomizzati hanno esaminato l'utilità della RM pre-operatoria nel determinare l'estensione della malattia e nessuno di essi ha dimostrato miglioramenti nei tassi di riedicita dopo la BCS iniziale. La revisione retrospettiva dell'utilità della RM ha riportato esiti contrastanti, uno con beneficio⁷⁵ e l'altro senza.⁷⁶ Una revisione sistematica⁶⁷ ha documentato che la RM mammaria ha modificato il trattamento chirurgico dal 7,8% al 33,3% delle pazienti;⁶⁷ tuttavia, non sono state dimostrate differenze nella ricaduta locale o nella sopravvivenza. Inoltre, non ci sono prove che l'uso della risonanza magnetica al seno aumenti i tassi di resezione con margine negativo.^{77,78}

La RM mammaria può aiutare a identificare e gestire i tumori primari clinicamente occulti che presentano metastasi ai linfonodi ascellari.⁷⁹ Nelle pazienti affette da malattia di Paget non identificabile tramite mammografia, la RM mammaria può aiutare a determinare l'estensione della malattia.^{80,81} La RM mammaria è utile anche nello screening delle pazienti con rischio superiore alla media in base all'anamnesi familiare.⁸²

Se si esegue una risonanza magnetica mammaria, lo standard di cura è costituito da una bobina mammaria dedicata, da un team di imaging esperto nella lettura



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

della RM al seno e nell'esecuzione di biopsie guidate da RM e da una gestione multidisciplinare.

Secondo il Comitato NCCN, l'uso della RM è facoltativo e non è universalmente raccomandato dagli esperti del settore. La RM mammaria può essere impiegata per la valutazione della stadiazione per definire l'estensione del tumore, in setting adiuvante o neoadiuvante, per rilevare la presenza di un tumore multifocale o multicentrico nel seno omolaterale o come screening del tumore mammario controlaterale al momento della diagnosi iniziale. Ulteriori indicazioni per la RM mammaria sono: metastasi ascellari cliniche con tumore primario occulto; malattia di Paget del capezzolo con tumore primario della mammella non identificato da altre modalità di imaging mammografico o dall'esame obiettivo; screening di follow-up di pazienti con precedenti tumori mammari non rilevati mammograficamente; pazienti con rischio nell'arco della vita di un secondo tumore primario della mammella >20% (in base a modelli che dipendono in gran parte dall'anamnesi familiare).

Valutazione della patologia: Una componente centrale del trattamento del cancro del seno è la piena conoscenza dell'estensione e delle caratteristiche biologiche della malattia. La piena conoscenza dell'estensione e delle caratteristiche biologiche della malattia è fondamentale per il trattamento del cancro del seno.

I campioni devono essere orientati per il patologo e devono essere indicate richieste specifiche per la determinazione dei biomarcatori (ad es., stato ER, PR e HER2). Il Comitato raccomanda inoltre di eseguire il test Ki-67 in caso di positività HR e negatività HER2 e di prendere in considerazione abemaciclib in fase adiuvante.

La refertazione accurata della patologia richiede la comunicazione tra il medico e il patologo in merito alla storia della paziente, alle biopsie mammarie precedenti, alle irradiazioni precedenti al torace, allo stato di gravidanza, alle caratteristiche dell'anomalia sottoposta a biopsia (ad es., microcalcificazioni palpabili o rilevate tramite mammografia), allo stato clinico dei linfonodi, alla presenza di cambiamenti infiammatori o altre anomalie della pelle e a qualsiasi trattamento precedente somministrato (ad es., chemioterapia, RT). I campioni devono essere orientati per il patologo e devono essere indicate le richieste specifiche per la determinazione

dei biomarcatori. L'uso di standard coerenti e non ambigui per la refertazione è fortemente incoraggiato. I dati provenienti da indagini sia nazionali che locali mostrano che fino al 50% dei referti patologici per il cancro del seno mancano di alcuni elementi critici per la gestione della malattia.^{12,13} Le omissioni significative includono il mancato orientamento e la mancata refertazione dei margini chirurgici e la mancata refertazione del grado tumorale in modo coerente. Il CAP ha sviluppato dei protocolli di refertazione della patologia per promuovere la refertazione completa e standardizzata dei campioni maligni. Il CAP fornisce un protocollo per ogni sito di malattia che include il riepilogo di casi di cancro (liste di controllo) insieme alla documentazione di base. Tali liste di controllo costituiscono la base per un referto sinottico e standardizzato dei risultati patologici. Le liste di controllo sono disponibili gratuitamente attraverso il sito web CAP all'indirizzo www.cap.org. Una refertazione patologica coerente, univoca e completa è un pilastro chiave della qualità delle cure per il tumore mammario. Il Comitato per il cancro del seno (Breast Cancer Panel) NCCN approva l'uso dei protocolli CAP per la refertazione dell'analisi patologica di tutti i campioni di cancro del seno.⁵

Consulenza genetica: Per le pazienti considerate ad alto rischio di cancro del seno ereditario come definito da [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#), si raccomanda la consulenza genetica.

Valutazione del distress: I livelli di distress possono variare nelle pazienti e devono essere affrontati individualmente. Il disagio psicologico può essere influenzato dall'immagine corporea e da altri fattori. Le pazienti più giovani hanno tassi più alti di disagio psicosociale rispetto alle pazienti che ricevono la diagnosi in età più avanzata.⁸³⁻⁸⁷ Il Comitato per il cancro del seno NCCN raccomanda la valutazione del distress nelle pazienti con nuova diagnosi di cancro del seno applicando [NCCN Guidelines for Distress Management](#).

Fertilità e salute sessuale: Le considerazioni generali per la fertilità e la salute/funzione sessuale delineate per popolazioni specifiche in [NCCN Guidelines for Adolescent and Young Adult \(AYA\) Oncology](#) e [NCCN Guidelines for Survivorship](#) sono applicabili a tutte le pazienti con diagnosi di cancro del seno. Il Comitato raccomanda l'uso di tali linee guida come riferimento.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che la gravidanza dopo il trattamento del carcinoma mammario invasivo non aumenta i tassi di recidiva o di decesso per cancro del seno.⁸⁸ La prole delle gravidanze dopo il trattamento per il cancro del seno non mostra tassi superiori di difetti alla nascita o altre gravi malattie infantili. Tuttavia, il trattamento del cancro del seno, in particolare con agenti citotossici, può compromettere la fertilità, che può diminuire nel corso dei 5-10 anni di terapia endocrina adiuvante.

Sebbene sia possibile recuperare la funzionalità mestruale entro 2 anni dal completamento della chemioterapia, soprattutto per le pazienti di età <35 anni,⁸⁹ la ripresa delle mestruazioni non è correlata alla fertilità e, al contrario, la fertilità può essere preservata anche senza ciclo mestruale. Pertanto, tutte le pazienti in pre-menopausa devono essere informate del potenziale impatto della chemioterapia sulla fertilità e deve essere loro offerta la possibilità di preservare la fertilità se si desidera avere figli in futuro.

Le considerazioni sulla preservazione della fertilità dovrebbero tener conto di preferenze della paziente, stadio e biologia del tumore, età della paziente, rischio di insufficienza ovarica prematura in base a tipo e durata previsti della chemioterapia e/o della terapia endocrina, nonché dei tempi e della durata consentiti per la preservazione della fertilità.

Diversi studi riportano tassi più bassi di discussione sulla fertilità tra le pazienti di sesso femminile affette da cancro⁹⁰⁻⁹² nonostante le linee guida ASCO aggiornate affermino che le pazienti non dovrebbero essere escluse dalla considerazione della discussione sulla conservazione della fertilità per nessuna ragione, inclusa la parità, la prognosi, l'età e lo stato socioeconomico.⁹³ Il Comitato NCCN raccomanda ai medici di discutere con le pazienti degli aspetti riguardanti la gravidanza e le opzioni di preservazione della fertilità. Le pazienti che desiderano avere figli dopo la terapia sistematica dovrebbero essere indirizzate a uno specialista della fertilità prima di iniziare la terapia sistematica (chemioterapia o terapia endocrina).⁹³⁻⁹⁹

Studi randomizzati hanno dimostrato che gli agonisti del GnRH (come la goserelina) somministrati prima dell'inizio della chemioterapia e poi in

concomitanza con la chemioterapia adiuvante proteggono dall'insufficienza ovarica e riducono il rischio di menopausa precoce.¹⁰⁰⁻¹⁰² In uno studio la goserelina ha migliorato la probabilità di gravidanza dall'11% al 21% in pazienti con cancro del seno HR-negativo allo stadio iniziale.¹⁰³ Esperienze storiche più piccole in pazienti con malattia ER-positiva hanno mostrato risultati contrastanti per quanto riguarda l'effetto protettivo degli agonisti GnRH sulla fertilità.

Le pazienti dovrebbero essere informate delle varie modalità disponibili per minimizzare il danno gonadico e preservare la funzione ovarica e la fertilità futura. Lo specialista della fertilità dovrebbe discutere i dettagli delle opzioni di conservazione della fertilità, compresi i tipi di interventi ormonali e i rischi legati alla stimolazione ovarica, alla crioconservazione di embrioni od ovociti e ad altre opzioni sperimentali, così come la probabilità di successo della gravidanza e del parto.^{104,105}

La combinazione individualizzata delle varie modalità può aumentare le probabilità di conservazione della fertilità futura. È importante per la sicurezza del feto che le pazienti evitino attivamente di rimanere incinta durante il trattamento del cancro del seno.

Ulteriore controllo diagnostico

Il Comitato ha reiterato che l'imaging sistemico di routine *non* è indicato per le pazienti con cancro del seno in fase iniziale *in assenza* di segni/sintomi di malattia metastatica. Raccomandazioni per ulteriori accertamenti metastatici vanno applicate per le pazienti con segni o sintomi sospetti di malattia metastatica, sulla base della mancanza di prove che dimostrino benefici con il controllo diagnostico metastatico nella malattia in fase iniziale.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ In uno studio, le metastasi sono state identificate dalla scintigrafia nel 5,1%, 5,6% e 14% delle pazienti con malattia in stadio I, II e III, rispettivamente e nessuna prova di metastasi è stata rilevata dall'ecografia epatica o dalla radiografia del torace nelle pazienti con malattia in stadio I o II.¹⁰⁶ Per le pazienti con cancro del seno in stadio III, la prevalenza di un'ecografia epatica positiva e di una radiografia del torace positiva era rispettivamente del 6% e del 7%.¹⁰⁶



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Emocromo, pannello metabolico completo, funzionalità epatica e i test della fosfatasi alcalina devono essere presi in considerazione solo se la paziente è candidata alla terapia sistematica pre-operatoria o adiuvante. Scintigrafia ossea o PET/TC con sodio fluoruro sono indicate nelle pazienti che presentano dolore osseo localizzato o fosfatasi alcalina elevata. La scintigrafia ossea o la PET/TC con sodio fluoruro possono non essere necessarie se la PET/TC con FDG viene eseguita e indica chiaramente metastasi ossee, sia sulla componente PET che su quella TC.

La TC diagnostica del torace è indicata solo se sono presenti sintomi polmonari (vale a dire tosse o emottisi). Allo stesso modo, l'imaging addominale e pelvico tramite TC o RM è indicato solo in presenza di fosfatasi alcalina elevata, risultati anormali sulle LFT, sintomi addominali o esame fisico anomalo di addome o pelvi.

La PET/TC con FDG può essere eseguita contemporaneamente alla TC diagnostica e può essere utile quando gli studi di stadiazione standard risultano equivoci o sospetti. La PET/TC con FDG può anche essere utile per identificare la malattia linfonodale regionale insospettata e/o le metastasi a distanza quando usata in aggiunta agli studi di stadiazione standard. L'uso di routine della scansione FDG-PET/TC non è raccomandato nella stadiazione del carcinoma mammario in stadio clinico I, II o operabile III (T3,N1), a causa dell'alto tasso di falsi negativi per il rilevamento di lesioni piccole (<1 cm) e/o di malattia di basso grado, dell'alto tasso di falsi positivi in pazienti senza malattia localmente avanzata, della bassa sensibilità per il rilevamento di metastasi nodali ascellari e della bassa probabilità che queste pazienti abbiano una malattia metastatica rilevabile.¹⁰⁹⁻¹¹²

Trattamento locoregionale della malattia cT1-3, cN0 o cN+, M0

Chirurgia

Le pazienti con carcinoma mammario operabile in stadio precoce vengono inizialmente sottoposte a un intervento chirurgico definitivo (BCS o mastectomia) e terapia sistematica adiuvante, se indicata, in base alle caratteristiche del tumore primario, come dimensioni del tumore, grado, coinvolgimento linfonodale, stato ER/PR, espressione del recettore HER2 e genomica tumorale. Alcune pazienti con malattia HER2-positiva o triplo-negativa operabile in stadio iniziale possono essere trattate prima con una terapia sistematica pre-operatoria e quindi con la chirurgia.

Per le raccomandazioni del Comitato NCCN e le considerazioni sulla terapia sistemica pre-operatoria, vedere www.NCCN.org. La radioterapia è data generalmente in sequenza dopo l'intervento chirurgico definitivo e dopo la chemioterapia sistematica (se somministrata).

Diversi studi randomizzati documentano che la mastectomia è equivalente alla BCT, che include la BCS con WBRT, per quanto riguarda la OS come trattamento primario per la maggior parte delle pazienti con tumori del seno in stadio I e II (categoria 1).¹¹³⁻¹¹⁷ La scelta dell'intervento chirurgico ottimale si basa su una decisione condivisa tra paziente e medico dopo aver discusso i benefici e i rischi della mastectomia rispetto alla BCT in termini di sopravvivenza a lungo termine, rischio di recidiva locale e impatto sul risultato estetico e sulla QOL complessiva.

Chirurgia conservativa del seno

La BCS permette di preservare il seno senza sacrificare il risultato oncologico. La BCS è controindicata per le pazienti in gravidanza che necessiterebbero di radioterapia durante la gravidanza; che alla mammografia presentano microcalcificazioni diffuse sospette o dall'aspetto maligno; che presentano una malattia diffusa che non può essere incorporata dall'escissione locale di una singola regione o segmento del tessuto mammario con un risultato estetico soddisfacente; che presentano margini patologici diffusamente positivi; o che presentano inattivazione omozigote (biallelica) per la mutazione ATM (categoria 2B). Le controindicazioni relative alla lumpectomia includono precedente RT al seno o alla parete toracica; malattia attiva del tessuto connettivo che coinvolge la pelle (in particolare sclerodermia e lupus); margine patologico persistentemente positivo; pazienti con predisposizione genetica nota o sospetta al cancro del seno che potrebbero avere un rischio aumentato di recidiva mammaria omolaterale o di cancro del seno controlaterale con la BCT o che possono essere prese in considerazione per la mastectomia bilaterale profilattica per la riduzione del rischio secondo i criteri di [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#) o potrebbero avere sindrome di Li-Fraumeni nota o sospetta (categoria 2B).

Diversi studi su pazienti con cancro del seno in stadio iniziale trattate con la BCS hanno identificato la giovane età come un fattore predittivo significativo di una



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

maggior probabilità di IBTR dopo la BCT.¹¹⁸⁻¹²⁰ I fattori di rischio, come anamnesi familiare di cancro del seno o la predisposizione genetica per il cancro del seno (vale a dire, *BRCA1/2* o altre mutazioni predisponenti al cancro), hanno più probabilità di esistere nella popolazione di pazienti giovani con cancro del seno, confondendo in questo modo i contributi indipendenti dell'età e del trattamento al risultato clinico.¹²¹

Per quanto riguarda gli esiti OS nelle giovani pazienti con carcinoma mammario, la BCT o la mastectomia sono simili.^{115,116,122-124} Alcuni studi mostrano una migliore sopravvivenza¹²⁵⁻¹²⁷ e meno complicanze post-chirurgiche¹²⁸ con la BCS.

Mastectomia

La mastectomia è indicata per le pazienti non candidate alla BCS e per quelle che scelgono di sottoporsi a questa procedura e non alla BCS.

Sono disponibili solo dati limitati sull'impatto sulla sopravvivenza della mastectomia controlaterale volta a ridurre il rischio sulla sopravvivenza nelle pazienti con tumore mammario monolaterale.¹²⁹ L'analisi delle pazienti incluse nel database SEER trattate con mastectomia per un tumore mammario unilaterale dal 1998 al 2003 ha mostrato che la mastectomia controlaterale di riduzione del rischio eseguita al momento del trattamento di un cancro unilaterale è associata a una riduzione della mortalità specifica per tumore mammario solo nella popolazione di pazienti giovani (18-49 anni di età) con tumore mammario ER-negativo in stadio I/II (HR, 0,68; IC 95%, 0,53-0,88; $P = 0,004$).¹³⁰ La sopravvivenza a 5 anni del cancro del seno per questo gruppo era solo leggermente migliore con la mastectomia controlaterale di riduzione del rischio rispetto a quella senza (88,5% vs. 83,7%, differenza = 4,8%).¹³⁰ Tali differenze osservate nell'analisi retrospettiva potrebbero essere dovute a bias di selezione tra le pazienti che hanno scelto la mastectomia controlaterale per ridurre il rischio.¹³¹ Una simulazione statistica dei risultati di sopravvivenza dopo la mastectomia controlaterale per la riduzione del rischio tra le pazienti con cancro del seno in stadio I o II senza mutazione *BRCA* ha evidenziato che il beneficio assoluto di sopravvivenza a 20 anni dalla mastectomia controlaterale per la riduzione del rischio <1% tra tutti i gruppi di età, stato ER e stadio del cancro.¹³² I dati di un'altra meta-analisi non hanno riscontrato alcuna riduzione assoluta del rischio di metastasi a distanza con la mastectomia di

riduzione del rischio.¹³³ Inoltre, tra le pazienti con cancro del seno unilaterale che hanno un rischio familiare/genetico aumentato, sebbene sia stata osservata una diminuzione dell'incidenza del carcinoma mammario metastatico controlaterale in quelle che hanno ricevuto una mastectomia controlaterale di riduzione del rischio, sebbene non sia stato osservato alcun miglioramento nella OS di tali pazienti.¹³³

Il Comitato raccomanda che le pazienti con cancro del seno di età <35 anni o in pre-menopausa e portatrici di mutazione *BRCA1/2* nota prendano in considerazione ulteriori strategie di riduzione del rischio dopo un'appropriata valutazione del rischio e consulenza (vedere [NCCN Guidelines for Breast Risk Reduction](#) e [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#)). Questo processo dovrebbe coinvolgere consultazioni multidisciplinari prima dell'intervento e dovrebbe includere una discussione dei rischi associati allo sviluppo di un cancro del seno controlaterale rispetto ai rischi associati alla recidiva del cancro primario. Salvo quanto specificamente indicato in [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#), il Comitato sconsiglia la mastectomia di riduzione del rischio del seno controlaterale a un tumore mammario unilaterale noto trattato con mastectomia o BCT.

Il Comitato NCCN raccomanda di fare riferimento a [NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#) per considerazioni speciali per questa popolazione.

Valutazione dei margini: Dopo la resezione chirurgica, è essenziale un'attenta valutazione istologica dei margini di resezione.. Il Comitato NCCN nota che il beneficio della BCS è subordinato al raggiungimento di margini patologicamente negativi dopo la resezione. Il Comitato NCCN accetta la definizione più recente riportata nelle linee guida stabilite da SSO/ASTRO come standard per i margini chirurgici negativi per i tumori invasivi.¹³⁴

Per le pazienti con tumori invasivi in stadio I o II dopo la BCS, il margine *positivo* è definito come "ink on tumor" (presenza di china sulla lesione) (qualsiasi tumore invasivo o cellule DCIS sulla china). Le pazienti con margini positivi richiedono generalmente ulteriore chirurgia: o una rieссisione per ottenere un margine negativo o una mastectomia. Se la rieссisione è tecnicamente fattibile per ottenere "no ink on tumor" (assenza di china sulla lesione, cioè margini chirurgici non infiltrati



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

dal tumore), questa può essere eseguita con la resezione del margine interessato guidata dall'orientamento del campione di resezione iniziale o con la rieссisione dell'intera cavità di escissione originale. Possono esserci pazienti selezionate con tumori invasivi in stadio III idonei per la BCS. Per tali pazienti, lo stato dei margini è valutabile con definizioni simili. Se i margini rimangono positivi dopo ulteriore rieссisione chirurgica, la mastectomia può essere necessaria per un controllo locale ottimale della malattia.

Al fine di valutare adeguatamente i margini dopo l'intervento chirurgico, il Comitato raccomanda che i campioni chirurgici siano orientati direzionalmente e che il patologo fornisca descrizioni dello stato del margine lordo e microscopico e della distanza, orientamento e tipo di tumore (cancro invasivo o DCIS puro) in relazione al margine più vicino. La marcatura del letto tumorale con clip facilita la pianificazione accurata del campo di irradiazione, laddove opportuno.

Per i tumori mammari invasivi con una componente di DCIS, si deve utilizzare la definizione di margine negativo "no ink on tumor", basata sulla linea guida di consenso SSO/ASTRO sui margini, salvo che non si tratti di DCIS-M, che si comporta più come un DCIS puro e per il quale si raccomandano margini di 2 mm. In tale setting, il criterio "no ink on tumor" è raccomandato sia per il DCIS che per le cellule neoplastiche invasive, principalmente perché la storia naturale, il trattamento e gli esiti di queste lesioni sono più simili al cancro invasivo che al DCIS. Per i casi particolarmente impegnativi, il giudizio clinico e la discussione con il paziente dovrebbero precedere la rieizzazione di routine.

Le stesse raccomandazioni sui margini non possono essere applicate direttamente alle pazienti sottoposte ad APBI dove i dati relativi alla recidiva locale sono più limitati rispetto alla WBRT. Un giudizio clinico individualizzato deve essere applicato caso per caso, utilizzando la mammografia post-operatoria per identificare le calcificazioni residue e i fattori clinico-patologici come l'estensione quantitativa della malattia in prossimità del margine, la presenza di una componente intraduttale estesa (EIC), la giovane età o i margini multipli ravvicinati per aiutare a identificare le pazienti che possono avere un rischio maggiore di recidiva omolaterale e che quindi possono beneficiare di nuova escissione.

Stadiazione ascellare chirurgica

Lo stato ascellare è importante per pianificare il trattamento adiuvante sistematico e la RT. Le vie linfatiche dal seno vanno ai linfonodi ascellari, mammari interni, infraclaveari e/o sopraclaveari.

La ALND tradizionale di livello I e II richiede che almeno 10 linfonodi siano forniti per la valutazione patologica per determinare accuratamente la stadiazione dell'ascella.^{135,136} La ALND dovrebbe essere estesa per includere i linfonodi di livello III solo se la malattia linda è evidente nei linfonodi di livello I e II. In assenza di malattia grave nei linfonodi di livello II, la dissezione linfonodale dovrebbe includere il tessuto inferiore alla vena ascellare dal muscolo grande dorsale lateralmente al bordo mediale del muscolo piccolo pettorale (livelli I e II).

La ALND è stata storicamente lo standard di cura per la stadiazione ascellare.¹³⁷ Tuttavia, la ALND è associata a linfedema e altre morbilità significative.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Oggi tale procedura è quindi ampiamente sostituita dalla SLNB.

Le iniezioni di mappatura SLN possono essere peritumorali, subareolari o sottocutanee. Gli SLN possono essere valutati per la presenza di metastasi sia tramite colorazione con ematossilina ed eosina (EE) che tramite immunoistochimica della citocheratina (IHC). Il significato clinico di un linfonodo negativo alla colorazione EE ma positivo alla citocheratina IHC non è chiaro. Poiché i dati storici e degli studi clinici su cui si fondano le decisioni di trattamento sono basati sulla colorazione EE, il gruppo di esperti non raccomanda l'IHC della citocheratina di routine per definire il coinvolgimento dei linfonodi e ritiene che le decisioni di trattamento debbano essere prese esclusivamente sulla base della colorazione EE. Tale raccomandazione viene ulteriormente supportata da uno studio clinico randomizzato (ACOSOG Z0010) per le pazienti con linfonodi EE negativi in cui un ulteriore esame mediante citocheratina IHC non era associato a un miglioramento della OS su una mediana di 6,3 anni.¹⁴¹ Nella rara situazione in cui la colorazione EE sia equivoca, è opportuno fare affidamento sui risultati della citocheratina IHC.

Due studi randomizzati hanno confrontato la SLNB da sola con la ALND. Lo studio Milano (1998-1999) ha randomizzato 516 pazienti trattati con BCS con tumori



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

≤2 cm in due bracci, uno sottoposto a dissezione ascellare immediata e l'altro a dissezione solo se era coinvolto il linfonodo sentinella. Dopo 79 mesi di follow-up, non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di OS e DFS.

Un altro studio simile, NSABP B-32, condotto tra il 1999 e il 2004, ha randomizzato 5.611 pazienti con carcinoma mammario invasivo ≤2 cm alla sola ALND o alla sola SLNB, con la ALND eseguita solo se il linfonodo sentinella era positivo.¹⁴⁴ Dopo 95,6 mesi di follow-up, OS e DFS erano simili nei due gruppi. I risultati di un'analisi di sottogruppo di tale studio hanno mostrato che le pazienti con ALND avevano una morbilità del braccio significativamente più alta, un'attività lavorativa e sociale sensibilmente più limitata e una QOL compromessa.^{145,146}

Lo studio ALMANAC ha studiato la QOL in pazienti (n = 1.031) con SLNB rispetto alla ALND. Dopo 12 mesi, il linfedema e la perdita sensoriale erano maggiori nel gruppo ALND. La durata dell'intervento, l'uso di drenaggi, l'ospitalizzazione e la ripresa della vita normale sono stati molto più lunghi nel gruppo ALND rispetto al gruppo SLNB. Lo studio SNAC¹⁴⁸ e lo studio DBCCG¹⁴⁹ hanno evidenziato anche una minore morbilità con la SLNB rispetto alla ALND.

I risultati degli studi di cui sopra hanno chiarito che per i linfonodi sentinella negativi la ALND non è necessaria.

Lo studio ACOSOG Z0011 ha affrontato il ruolo della ALND nei pazienti con ascella clinicamente negativa ma linfonodi patologicamente positivi a seguito di SLNB. Tale studio ha randomizzato pazienti di età ≥18 anni con tumori clinici T1/T2, meno di 3 SLN positivi, sottoposti a BCS e WBRT, alla sola SLNB (n = 436) o a ALND di completamento (n = 420). In questo studio, non c'è stata alcuna differenza nella recidiva locale, nella DFS o nella OS tra le pazienti con SLN positivo sottoposte o non sottoposte a ALND completa. Solo lo stato ER-negativo, età <50 anni e la mancanza di terapia sistemica adiuvante erano associati a una OS minore.¹⁵⁰ A un follow-up mediano di 6,3 anni, le recidive locoregionali sono state notate nel 4,1% delle pazienti nel gruppo ALND e nel 2,8% delle pazienti nel gruppo SLNB ($P = 0,11$). La OS media era circa il 92% in ogni gruppo.¹⁵¹ I risultati del follow-up a lungo termine (media di 9,25 anni) dello studio ACOSOG Z0011 non hanno mostrato alcuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza libera da recidiva locale (RFS) tra i bracci dello studio ($P = 0,13$).¹⁵² L'incidenza

cumulativa di recidive ascellari omolaterali a 10 anni è stata dello 0,5% (2 pazienti) in coloro che si sono sottoposti alla dissezione ALND e dell'1,5% (5 pazienti) in coloro che si sono sottoposti alla sola SLNB ($P = 0,28$).¹⁵² L'incidenza cumulativa a 10 anni di recidive locoregionali è stata del 6,2% con la ALND e del 5,3% con la SLNB da sola ($P = 0,36$).¹⁵²

I risultati dello studio ACOSOG Z0011 dimostrano che la ALND non porta alcun beneficio nelle pazienti affette da carcinoma mammario in stadio iniziale che alla SLNB presentano solo una o due metastasi SLN (carico linfonodale minimo) dopo aver ricevuto la WBRT come parte della BCT. Le pazienti sottoposte a mastectomia non sono state arruolate nello studio ACOSOG Z0011, poiché tali pazienti non ricevono abitualmente radioterapia.

Un altro studio randomizzato (IBCSG 23-01) è stato specificamente progettato per confrontare i risultati nelle pazienti con micrometastasi sentinella (≤2 mm) trattate con ALND rispetto a quelle senza ALND.¹⁵³ Mentre lo studio ACOSOG Z0011 era limitato a donne sottoposte alla BCT, questo studio ha incluso pazienti sottoposti a mastectomia (9%).¹⁵³ Tra il gruppo trattato con SLNB più ALND rispetto al gruppo sottoposto a sola SLNB, non sono state rilevate differenze nella DFS a 5 anni (84,4%; IC 95%, 80,7%-88,1% vs. 87,8%; IC 95%, 84,4%-91,2%); incidenza cumulativa di eventi di cancro del seno, tra cui recidiva locale, regionale, mammaria contralaterale e a distanza (10,8%; IC 95%, 7,6-14,0 vs. 10,6%; IC 95%, 7,5-13,8); od OS (97,6%; IC 95%, 96,0%-99,2% vs. 97,5%; IC 95%, 95,8%-99,1%).¹⁵³ La recidiva regionale è stata <1% per coloro che si sono sottoposte alla dissezione ALND e all'1% per coloro che non vi si sono sottoposte.¹⁵³ I risultati di questo studio dimostrano che nelle pazienti con micrometastasi rilevate dalla SLNB, la ALND non è necessaria.

I risultati di uno studio del gruppo europeo EORTC (AMAROS) hanno valutato se la RT ascellare fornisce un controllo regionale con minori effetti collaterali rispetto alla ALND.¹⁵⁴ Questo studio ha incluso pazienti (n = 4.823) con carcinoma mammario T1 o T2 con SLN positivi, randomizzate per ALND o RT ascellare. Millequattrocentoventicinque pazienti avevano SLN positivi (micrometastatici o macrometastatici), inclusa una piccola frazione di pazienti (n = 248) trattate con mastectomia (17%).¹⁵⁴ I risultati non hanno riportato alcuna differenza a 5 anni in



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

termini di OS o DFS per le pazienti randomizzate alla ALND rispetto alla radioterapia ascellare.¹⁵⁴ La DFS a 5 anni era dell'86,9% (IC 95%, 84,1-89,3) nel gruppo ALND e dell'82,7% (79,3-85,5) nel gruppo della RT ascellare. L'OS a 5 anni era del 93,3% (IC 95%, 91,0-95,0) nel gruppo ALND e del 92,5% (90,0-94,4) nel gruppo della RT ascellare.¹⁵⁴ Al termine dei 5 anni, il linfedema era meno frequente nel gruppo trattato con RT ascellare vs. ALND (11% vs. 23%).¹⁵⁴ I risultati del follow-up a 10 anni presentati al SABCS 2021 non hanno mostrato differenze significative tra i due bracci per quanto riguarda OS (84,6% con ALND vs. 81,4% con RT ascellare), sopravvivenza libera da metastasi a distanza (81,7% con ALND vs. 78,2% con RT ascellare) o tasso di recidiva locoregionale (3,59% con ALND vs. 4,07% con RT ascellare). La recidiva ascellare con la RT ascellare è stata dell'1,8% vs. lo 0,93% della ALND.¹⁵⁵

Lo studio OTOASAR è stato disegnato in modo simile allo studio AMAROS; le pazienti ($n = 2.100$) con tumori $\leq 3,0$ cm clinicamente negativi ai linfonodi sono state randomizzate per ricevere ALND o RT ascellare se avevano da 1 a 2 SLN positivi.¹⁵⁶ I risultati non hanno mostrato alcuna differenza nella recidiva ascellare con ALND rispetto a SLNB più RT ascellare.¹⁵⁶

Nel setting della chemioterapia pre-operatoria, si sta valutando se l'ALND possa essere omessa nelle pazienti con risposta patologica completa dopo la terapia pre-operatoria.

Diversi studi prospettici hanno valutato pazienti con linfonodi positivi prima della terapia sistemica pre-operatoria che hanno avuto una risposta clinica completa alla terapia pre-operatoria e sono state sottoposte a SLNB e ALND. I risultati di tali studi hanno dimostrato che nelle pazienti con malattia linfonodale positiva prima della terapia sistemica pre-operatoria, la SLNB ha un tasso di falsi negativi $>10\%$ quando eseguita dopo la terapia sistemica pre-operatoria. Nello studio SENTINA,¹⁵⁷ il tasso complessivo di falsi negativi è stato del 14,2%. Nello studio ACOSOG-Z1071,¹⁵⁸ il tasso di falsi negativi è stato del 12,6% e nello studio SN FNAC¹⁵⁹ del 13,3%.

Le analisi di sottogruppo degli studi hanno dimostrato che 1) l'utilizzo di una mappatura linfatica a doppio agente (radiotraccante e colorante blu); 2) l'identificazione di tre o più SLN; 3) la marcatura del linfonodo metastatico con

clip prima della terapia neoadiuvante e la successiva resezione al momento dell'intervento chirurgico riducono i tassi di falsi negativi a $<10\%$.

Un'analisi di sottogruppo dello studio ACOSOG Z1071 ha mostrato tassi di falsi negativi più bassi nelle pazienti a cui è stata applicata una clip nei linfonodi positivi al momento della biopsia iniziale, seguita dalla rimozione del linfonodo marcato con clip durante la chirurgia SLN dopo la terapia sistemica pre-operatoria.¹⁶⁰ Un altro studio sulla localizzazione selettiva e la rimozione dei 1 linfonodi marcati con clip con la SLNB, nota come dissezione ascellare mirata (TAD), ha mostrato tassi di falsi negativi ridotti a circa il 2% rispetto al 4% con la sola rimozione del linfonodo clippato.¹⁶¹

Diversi studi clinici in corso stanno esaminando un'ulteriore de-escalation della chirurgia ascellare nelle pazienti con linfonodi positivi dopo il trattamento sistemico pre-operatorio. Lo studio Alliance A011202/MAC19 (NCT01901094) sta assegnando in modo casuale pazienti con malattia positiva al linfonodo sentinella dopo chemioterapia neoadiuvante alla ALND rispetto a nessun ulteriore intervento chirurgico ascellare. Entrambi i bracci riceveranno radioterapia nodale regionale. Il solo braccio SLNB includerà la RT ascellare all'ascella non sottoposta a dissezione (livelli I-III), mentre il braccio ALND non includerà la RT ai livelli I o II delle ascelle.

Raccomandazioni NCCN per la stadiazione ascellare chirurgica: Se alla diagnosi gli ALN sono clinicamente negativi (nessun linfonodo palpabile), se ≤ 2 linfonodi sospetti vengono rilevati dalla diagnostica per immagini o se ≤ 2 linfonodi positivi vengono confermati tramite agobiopsia, il Comitato raccomanda la mappatura dei linfonodi ascellari.

Se i linfonodi ascellari sono negativi, in queste pazienti non è necessario alcun ulteriore intervento chirurgico. Se i linfonodi ascellari sono positivi, sulla base dei dati ACOSOG Z 0011, non si raccomanda alcun ulteriore intervento chirurgico solo se sono soddisfatti tutti i seguenti criteri: le pazienti hanno tumori cT1-2, N0, non hanno ricevuto terapia sistemica pre-operatoria, hanno solo 1 o 2 linfonodi ascellari positivi e saranno sottoposte a BCT (BCS + WBRT). Se uno qualsiasi dei criteri di cui sopra non è soddisfatto, il Comitato raccomanda la dissezione ascellare di I e II livello.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Sulla base dei dati degli studi AMAROS e OTASAR, si raccomanda di non ricorrere a ulteriori interventi chirurgici solo se sono soddisfatti tutti i seguenti criteri: le pazienti hanno tumori cT1-2, N0, non hanno ricevuto terapia sistematica pre-operatoria, hanno da 1 a 2 linfonodi ascellari positivi e saranno sottoposte a lumpectomia o mastectomia insieme a RT adiuvante con inclusione *intenzionale* dell'ascella non dissezionata a rischio. Se uno qualsiasi dei criteri di cui sopra non è soddisfatto, il Comitato raccomanda la dissezione ascellare di I e II livello. In pazienti selezionate sottoposte a mastectomia con ascelle clinicamente negative ma con 1 o 2 SLN positivi, il Comitato osserva che la radioterapia ascellare può sostituire la ALND per il controllo regionale della malattia. Sulla base dei risultati dello studio IBCSG 23-01, il Comitato NCCN raccomanda di non sottoporre a ALND le pazienti con linfonodi ascellari positivi quando la malattia è limitata al solo livello micrometastatico. Secondo la stadiazione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC), l'interessamento linfonodale micrometastatico è definito come un deposito metastatico $>0,2$ mm ma $\leq 2,0$ mm.¹⁶²

Nelle pazienti con linfonodi clinicamente sospetti (palpabili) o con 3 o più linfonodi sospetti alla diagnostica per immagini, o se si sta prendendo in considerazione la terapia sistematica pre-operatoria per le pazienti con linfonodi sospetti all'esame o alla diagnostica per immagini, il Comitato raccomanda la conferma patologica della malignità mediante agoaspirato (FNA) ecoguidato¹⁶³ o agobiopsia dei linfonodi sospetti con posizionamento di clip.

Secondo il Comitato NCCN, la raccomandazione per l'ALND dei linfonodi di livello I e II è limitata alle pazienti con metastasi ascellari accertate da biopsia (nelle pazienti non sottoposte a terapia sistematica pre-operatoria) o che presentano malattia residua dopo la chemioterapia pre-operatoria. Pazienti altamente selezionate con metastasi ascellari accertate da biopsia, poi convertite in linfonodi clinicamente negativi *dopo* terapia sistematica pre-operatoria, possono sottoporsi a SLNB con rimozione del linfonodo clippato. Questa è attualmente una raccomandazione di categoria 2B, poiché il tasso di falsi negativi è elevato quando la SLN viene eseguita dopo la terapia sistematica pre-operatoria.

Secondo il Comitato NCCN, sulla base dei dati disponibili, il tasso di falsi negativi può essere ridotto marcando i linfonodi sottoposti a biopsia per documentarne la

rimozione, utilizzando un doppio tracciante e rimuovendo 3 o più linfonodi sentinella (ALND mirata). Quando i linfonodi sentinella *non* vengono identificati con successo, il Comitato raccomanda di eseguire una dissezione ascellare di I e II livello per la stadiazione ascellare.

Radioterapia (RT)

Principi di radioterapia

È importante personalizzare la pianificazione e la somministrazione della RT. La pianificazione del trattamento basata sulla TC è incoraggiata per delineare i volumi bersaglio e gli organi adiacenti a rischio. È possibile ottenere una maggiore omogeneità della dose al bersaglio e ottimizzare la conservazione dei tessuti normali utilizzando compensatori come cunei, pianificazione diretta (Forward Planning) con utilizzo di segmenti e la RT a intensità modulata (IMRT). Le tecniche di controllo respiratorio come l'inspirazione profonda-apnea e il posizionamento prone possono essere utilizzati per cercare di ridurre ulteriormente la dose ai tessuti normali adiacenti, in particolare cuore e polmoni.¹⁶⁴ La verifica della coerenza del setting del trattamento avviene tramite imaging settimanale. Quando si usano certe tecniche (ad es., seno prone), può essere appropriata una maggiore frequenza della diagnostica per immagini. L'utilizzo standard della diagnostica per immagini giornaliera non è raccomandato. L'irradiazione della parete del seno/torace e alle regioni nodali avviene generalmente con fotoni a energia singola o mista, con o senza elettroni. Gli istogrammi dose-volume (DVH) devono essere utilizzati per valutare i vincoli di dose, la dose ai tessuti normali (cioè, cuore, polmone) e garantire un'adeguata copertura dei volumi bersaglio pianificati (PTV) previsti, tra cui la parete di seno/torace, la fossa sopracleavare, i livelli ascellari I-III e i linfonodi mammari interni.

Radioterapia del seno intero (WBRT)

La WBRT dell'intera mammella riduce il rischio di recidiva locale e ha dimostrato di avere un effetto benefico sulla sopravvivenza.^{114,117} Studi randomizzati hanno dimostrato una diminuzione delle recidive al seno con una dose aggiuntiva di radiazioni (tramite fotoni, brachiterapia o fascio di elettroni) sul letto tumorale.^{165,166} È possibile ottenere una migliore omogeneità della dose al bersaglio e ottimizzare



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

la conservazione dei tessuti normali utilizzando compensatori come cunei, pianificazione diretta (Forward Planning) con utilizzo di segmenti e IMRT.^{167,168}

Quattro studi clinici randomizzati hanno studiato programmi di regimi di WBRT ipofrazionata (39-42,9 Gy in singole frazioni di 2,6-3,3 Gy) rispetto ai 50 Gy standard in singole frazioni di 2 Gy.¹⁶⁹⁻¹⁷² I dati di follow-up a 10 anni degli studi START¹⁷³ sono coerenti con i risultati a 10 anni dello studio canadese,¹⁷² che ha riportato che il controllo locale del tumore e l'aspetto estetico del seno erano simili con un regime di 42,5 Gy in 16 frazioni in 3,2 settimane rispetto alla dose standard di 50 Gy in 25 frazioni in 5 settimane.¹⁷² Gli studi START hanno segnalato che gli effetti correlati alle radiazioni sul tessuto mammario normale, come restringimento del seno, teleangectasia ed edema mammario, sono meno comuni con il regime di ipofrazionato.¹⁷³

Un altro studio randomizzato ha mostrato esiti simili tra le pazienti che hanno ricevuto un programma ipofrazionato (40 Gy in 15 frazioni) rispetto al frazionamento standard (50 Gy in 25 frazioni) in pazienti (n = 1.854) con carcinoma mammario con linfonodi negativi (n = 1.608) o DCIS (n = 246).¹⁷⁴ Il rischio di recidiva locoregionale a 9 anni è stato del 3,3% nel gruppo da 50 Gy e del 3,0% nel gruppo da 40 Gy. La OS a 9 anni era del 93,4% nel gruppo da 50 Gy e del 93,4% nel gruppo da 40 Gy. Le malattie cardiache e polmonari associate alle radiazioni erano comparabili tra i gruppi.

Sono stati studiati anche altri programmi di somministrazione della WBRT più brevi, con risultati simili. Lo studio FAST ha confrontato pazienti di età >50 anni con carcinoma mammario invasivo a basso rischio (pT1-2, pN0) assegnate in modo casuale al programma standard di 50 Gy in 25 frazioni in 5 settimane o a 30 Gy o 28,5 Gy in 5 frazioni una volta a settimana. Dopo un follow-up di 10 anni, non sono state riportate differenze significative negli effetti sui tessuti normali per il programma standard di 50 Gy in 25 frazioni rispetto a programma una volta alla settimana per 5 settimane per un totale di 28,5 Gy, ma gli effetti sui tessuti normali sono stati maggiori con un programma settimanale per 5 settimane per un totale di 30 Gy.¹⁷⁵

Lo studio FAST Forward ha randomizzato pazienti con carcinoma mammario non metastatico (n = 4.096) dopo BCS o mastectomia a uno dei seguenti trattamenti:

40 Gy in 15 frazioni in 3 settimane; 27 Gy in 5 frazioni in 1 settimana; o 26 Gy in 5 frazioni in 1 settimana a tutta la mammella o alla parete toracica.¹⁷⁶ L'incidenza a 5 anni di recidiva del tumore mammario omolaterale è stata del 2,1% con la dose standard di 40 Gy in 15 frazioni in 3 settimane rispetto all'1,7% con 27 Gy in 5 frazioni in 1 settimana (5,4 Gy per frazione; HR, 0,86; IC 95%, 0,51-1,44) e all'1,4% con 26 Gy in 5 frazioni in 1 settimana (5,2 Gy per frazione; HR, 0,67; IC 95%, 0,38-1,16).¹⁷⁶ Gli effetti tissutali moderati o marcati nella mammella o nella parete toracica sono stati del 15% con 27 Gy, del 12% con 26 Gy e del 10% con 40 Gy, tuttavia le differenze tra i gruppi 40 Gy e 26 Gy non erano statisticamente differenti.¹⁷⁶

Boost RT al letto tumorale: Nelle pazienti con caratteristiche di rischio più elevate (come età <50 anni, malattia di alto grado o margini focalmente positivi) è stato dimostrato che un boost di RT riduce la recidiva locale.^{30,32,166,173,177-179} Il trattamento di boost di RT nel setting della conservazione della mammella può essere somministrato usando elettroni orizzontali (en-face), fotoni o brachiterapia.¹⁸⁰

Raccomandazioni NCCN per la WBRT: Il Comitato ha definito come bersaglio il tessuto mammario a rischio. Il Comitato NCCN raccomanda una dose da 40 a 42,5 Gy in 15-16 frazioni per tutte le pazienti sottoposte a irradiazione della mammella intera senza radioterapia dei linfonodi regionali, in base alla sua equivalenza in termini di efficacia e tossicità dimostrata negli studi moderatamente ipofrazionati.¹⁷³ Sebbene questi cicli abbreviati di RT da 40 a 42,5 Gy in 15-16 frazioni siano il programma di frazionamento preferito dal Comitato NCCN per la radioterapia della mammella intera, il regime convenzionalmente frazionato da 46 a 50 Gy in 23-25 frazioni può essere utilizzato in pazienti selezionate. Le dosi di boost RT destinate a ridurre il tasso di recidiva locale sono comprese tra 10 e 16 Gy in 4-8 frazioni.

La WBRT ultra-ipofrazionata di 28,5 Gy erogata in 5 frazioni (una volta a settimana) può essere presa in considerazione in pazienti selezionate con pTis/T1/T2/N0 di età >50 anni dopo la BCS, sebbene il frazionamento ottimale per la somministrazione del boost non sia noto per questo regime. In alternativa, si può prendere in considerazione la somministrazione di 26 Gy in 5 frazioni giornaliere



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

nell'arco di una settimana, anche se i dati oltre i 5 anni per recidiva locale e tossicità non sono ancora disponibili per questo regime e tali dati devono essere discussi con le pazienti prima del suo utilizzo. Il Comitato osserva inoltre che quando si utilizza un dosaggio ultra-ipofrazionario, è essenziale ricorrere alla pianificazione 3D per ridurre al minimo la disomogeneità e l'esposizione di cuore e polmoni.

Irradiazione della parete toracica

L'obiettivo include la parete toracica omolaterale, la cicatrice della mastectomia e i siti di drenaggio quando indicato. A seconda che la paziente abbia ricevuto o meno la ricostruzione del seno, diverse tecniche che utilizzano fotoni e/o elettroni sono appropriate. Il boost della cicatrice della parete toracica può essere fornito con o senza bolo usando elettroni o fotoni.

Raccomandazioni NCCN per l'irradiazione della parete toracica: Il Comitato NCCN raccomanda una dose di 45-50,4 Gy in 25-28 frazioni alla parete toracica. Un boost alla cicatrice alla dose di 1,8-2 Gy per frazione per una dose totale di circa 60-66 Gy può essere valutata in alcuni casi in base al rischio. Occorre prestare particolare attenzione all'uso di materiale in bolo per garantire che la dose cutanea sia adeguata, in particolare nel caso di IBC.

Irradiazione nodale regionale

Due studi, MA.20 e EORTC 22922/10925 hanno valutato l'aggiunta dell'irradiazione linfonodale regionale (RNI) ai linfonodi mammari interni e ai linfonodi ascellari superiori, compresa la regione sopraclavicolare, in aggiunta alla WBRT o all'irradiazione della parete toracica dopo la BCS o la mastectomia, rispettivamente. In MA.20, le recidive regionali sono state ridotte dal 2,7% con la sola irradiazione del seno e allo 0,7% con l'aggiunta dell'irradiazione nodale.¹⁸¹ Le recidive a distanza sono state ridotte dal 17,3% al 13,4%.¹⁸¹ È stato osservato nella DFS che è passata da 77% a 82% a 10 anni in coloro che hanno ricevuto la RNI rispetto a coloro che non l'hanno ricevuta.¹⁸¹ In EORTC 22922/10925, la RT regionale ha ridotto l'incidenza delle recidive regionali dal 4,2% al 2,7% e ha diminuito il tasso di metastasi a distanza dal 19,6% al 15,9% al follow-up mediano a 10,9 anni.¹⁸² I risultati del follow-up a 15,7 anni hanno mostrato che la mortalità per cancro del seno (19,8% vs. 16%; CI 95%, 0,70-0,94) e la recidiva di cancro del

seno (27,1% vs. 24,5%; IC 95%, 0,77%-0,98%) sono state ridotte con RT mammaria interna e sopraclavare mediale.¹⁸³

Il contributo indipendente della RT nodale mammaria interna come componente della RNI continua a essere dibattuto in quanto è associato a un rischio più elevato di tossicità cardiaca e polmonare e i dati sui suoi benefici sono contrastanti (discussi in dettaglio di seguito).

Raccomandazioni NCCN per la RNI: Quando si considera la RNI, le variazioni anatomiche tra le pazienti comportano differenze significative nella profondità di prescrizione e nel disegno del campo radioterapico. Il Comitato NCCN raccomanda pertanto di contornare i singoli bacini linfonodali a rischio servendosi come riferimento di uno dei vari atlanti mammari, per garantire adeguata copertura alla RT.^{184,185}

La dose raccomandata per la RNI è di 45-50,4 Gy in 25-28 frazioni nelle stazioni linfonodali regionali. Un boost RT supplementare può essere somministrato a linfonodi grossolanamente coinvolti o ingrossati (vale a dire mammari interni o clavicolari) che non sono stati trattati chirurgicamente.

Irradiazione parziale accelerata della mammella

Sono stati pubblicati diversi ampi studi randomizzati che hanno utilizzato varie forme di APBI piuttosto che la WBRT dopo la BCS. La maggior parte di tali studi ha riscontrato che i tassi di controllo locale in pazienti selezionate, con carcinoma mammario in fase iniziale e basso rischio di recidiva, sono uguali a quelli del trattamento con la WBRT.^{44,46,186-188} Nello studio NSABP B-39, l'incidenza cumulativa a 10 anni di IBTR con APBI è stata del 4,6% rispetto al 3,9% con la WBRT, producendo una differenza assoluta dello 0,7% con un HR di 1,22 (90% CI, 0,94-1,58) che non ha soddisfatto i criteri pre-specificati di equivalenza.⁴³ Tuttavia, data la piccola entità delle differenze di IBTR tra WBRT e APBI, è improbabile che abbia rilevanza clinica in pazienti opportunamente selezionate.

La QOL, la tossicità e gli esiti estetici sono stati generalmente comparabili o hanno leggermente favorito l'APBI in studi randomizzati. Per esempio, lo studio IMPORT-LOW ha confrontato la WBRT con l'irradiazione parziale del seno somministrata con 40 Gy in 15 frazioni una volta al giorno utilizzando tangenti mammarie di



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

dimensioni ridotte e ha riscontrato una minore compattezza del seno, un minore cambiamento nell'aspetto del seno e un numero medio inferiore di eventi avversi per persona con l'irradiazione parziale del seno.^{186,189} L'Università di Firenze ha confrontato WBRT e APBI a intensità modulata (30 Gy in 5 frazioni, erogate a giorni alterni) e i risultati a 10 anni hanno dimostrato che l'APBI ha prodotto una minore tossicità acuta e tardiva e migliori risultati estetici.¹⁸⁷ Tuttavia, lo studio RAPID ha riscontrato tassi significativamente più elevati di risultati estetici discreti/scarsi con APBI conformazionale 3D a 38,5 Gy in 10 frazioni due volte al giorno.^{44,190} La maggior parte delle pazienti APBI nello studio NSABP B-39 è stata trattata con lo stesso regime di fasci esterni e le tossicità correlate al trattamento non sono risultate diverse per l'APBI rispetto alla WBRT, come attualmente riportato.⁴³ L'analisi degli esiti estetici, tuttavia, è ancora in corso.

Raccomandazioni NCCN per la APBI: Il Comitato accetta la dichiarazione di consenso ASTRO APBI aggiornata come linea guida per l'APBI.¹⁹¹ Il Comitato NCCN raccomanda l'APBI per tutte le pazienti con negatività BRCA che soddisfano i criteri di "idoneità" ASTRO 2016 definiti come età >50 anni, carcinoma duttale invasivo ER-positivo di ≤2 cm (malattia pT1) con margini negativi di larghezza ≥2 mm e assenza di invasione linfovascolare (LVI) e consente inoltre l'APBI nelle pazienti di età >50 anni con DCIS di grado basso o intermedio individuato tramite screening e dimensioni ≤2,5 cm, resecato con margini ≥3 mm. Il Comitato preferisce il metodo e il regime APBI applicati nella sperimentazione dell'Università di Firenze (30 Gy/5 frazioni a giorni alterni somministrati tramite IMRT).¹⁸⁷ Il Comitato incoraggia la partecipazione alle sperimentazioni cliniche per le pazienti che non soddisfano i criteri di cui sopra.

Radioterapia adiuvante dopo la BCS

Le pazienti con linfonodi positivi hanno un elevato rischio di recidiva. Pertanto, dopo la BCS, la WBRT è fortemente raccomandata con o senza boost al letto tumorale per la malattia con linfonodi positivi (categoria 1 per malattia con linfonodi positivi; categoria 2A per quella con linfonodi ascellari negativi). Tale raccomandazione è supportata dai risultati di una meta-analisi dell'EBCTCG che mostra una riduzione del rischio di recidiva a 10 anni nelle pazienti che hanno ricevuto la WBRT rispetto a quelle che non l'hanno ricevuta (19% vs. 35%; RR, 0,52; IC 95%, 0,48-0,56).¹¹⁷

Inoltre, è stata osservata anche una riduzione significativa del rischio di decesso per cancro del seno a 15 anni (21% vs. 25%; RR 0,82; IC 95%, 0,75-0,90).

Per le pazienti con margine focalmente positivo confermato patologicamente senza EIC, non sottoposte a nuova escissione dopo la BCS, si può prendere in considerazione l'uso di una dose di boost di radiazioni più elevata sul letto tumorale, poiché in genere un boost sul letto tumorale è raccomandato per le pazienti a più alto rischio di recidiva.

Irradiazione nodale regionale dopo la BCS

La riduzione del rischio di recidiva locoregionale e a distanza e il miglioramento della DFS osservati negli studi MA.20 e EORTC 22922/10925,^{181,182} nonché la riduzione della mortalità per tumore mammario con un follow-up a 15 anni delle pazienti dello studio EORTC 22922,¹⁸³ supportano l'importanza della RNI dopo la BCS.

Come accennato in precedenza, l'inclusione di routine dei linfonodi mammari interni come componente della RNI rimane in qualche modo controversa a causa delle tossicità cardiache e polmonari associate. Lo studio coreano KROG 08-06 ha analizzato l'effetto indipendente sulla DFS della RT sui linfonodi mammari interni dopo BCS o mastectomia per malattia con linfonodi positivi,¹⁹² randomizzando le pazienti a RNI con RT mammaria interna rispetto a RNI senza RT mammaria interna. La radioterapia sui linfonodi mammari interni non ha migliorato significativamente la DFS nelle pazienti con cancro del seno con linfonodi positivi. Tuttavia, è stato riscontrato un beneficio statisticamente significativo negli esiti ottenuti con la RT nei linfonodi mammari interni nelle pazienti con tumori localizzati medialmente o centralmente.¹⁹² Dati contrastanti sono emersi dal Danish Breast Cancer Cooperative Group, che recentemente ha riportato un follow-up a 15 anni del loro studio sulla RT dei linfonodi mammari interni in pazienti (n = 3.089) con linfonodi positivi e tumore mammario allo stadio iniziale.¹⁹³ In questo studio, la RT ai linfonodi mammari interni è stata somministrata alle pazienti del lato destro (n = 1.491), mentre nessuna RT ai linfonodi mammari interni è stata somministrata a quelle del lato sinistro (n = 1.598). Lo studio ha riportato un tasso di OS migliorato a 15 anni del 60,1% con RT ai linfonodi mammari interni rispetto al 55,4% senza RT ai linfonodi mammari interni. Miglioramenti a favore della RT ai linfonodi



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

mammari interni sono stati osservati anche per quanto riguarda il rischio di recidiva a distanza e mortalità specifica per cancro del seno.¹⁹³

Un giudizio clinico risulta necessario per determinare l'inclusione dei linfonodi mammari interni durante la RNI. Pertanto, il Comitato NCCN non specifica più i campi da includere nella RNI e si riferisce alla stessa come RNI completa. Il Comitato ritiene che la selezione dei pazienti debba tenere conto del rapporto rischi/benefici, comprese le tossicità a lungo termine per gli organi (cuore e polmoni), le comorbidità del paziente, l'età e l'aspettativa di vita. Una pianificazione meticolosa del trattamento con vincoli di dose ai tessuti normali è obbligatoria quando si include la RT ai linfonodi mammari interni.

RNI dopo BCS per la malattia con linfonodi negativi: Il Comitato NCCN raccomanda di prendere in considerazione la RNI completa nelle pazienti con tumori centrali/mediari (secondo i criteri dello studio EORTC 22922) e in conformità con i criteri MA.20: 3 tumori, nonché pazienti con tumori T2 sottoposte a dissezione ascellare limitata (<10 linfonodi) e hanno anche altri fattori di rischio, tra cui istologia di alto grado, malattia ER-negativa o LVI.

RNI dopo BCS per la malattia con linfonodi positivi: Per i casi con 1-3 linfonodi positivi, se la paziente soddisfa tutti i seguenti criteri: cT1-T2, cN0; non sottoposta a chemioterapia pre-operatoria; e 1-2 SLN positivi: l'uso di RNI completa con o senza l'inclusione intenzionale dell'ascella rimane a discrezione del radioterapista oncologo. Se le pazienti non soddisfano tutti i criteri elencati, il Comitato NCCN raccomanda la WBRT con inclusione di qualsiasi porzione dell'ascella a rischio non sottoposta a dissezione (categoria 1), con forte considerazione per la RNI completa.

Per i casi con 4 o più linfonodi positivi, il Comitato NCCN raccomanda RNI completa con inclusione di qualsiasi porzione dell'ascella a rischio non sottoposta a dissezione (categoria 1).

Radioterapia dopo la BCS nelle pazienti anziane con tumori ER-positivi

La WBRT come componente della BCT non influisce sulla sopravvivenza specifica del tumore mammario nelle pazienti selezionate di età >70 anni con malattia più indolente. In uno studio di pazienti con cancro del seno ER-positivo di studio clinico

I di età ≥70 anni alla diagnosi, le pazienti sono state randomizzate per ricevere BCS con WBRT o BCS, in entrambi i casi con tamoxifene per cinque anni. I tassi di recidiva locoregionale sono stati dell'1% nel braccio della BCS, radioterapia e tamoxifene e del 4% nel braccio della BCS più tamoxifene. Non ci sono state differenze in termini di OS, DFS o di necessità di mastectomia.¹⁹⁴ Tali risultati sono stati confermati in un'analisi aggiornata di questo studio con un follow-up mediano di 12,6 anni.¹⁹⁵ A 10 anni, una riduzione statisticamente significativa dell'IBTR è stata osservata con la RT nel 90% delle pazienti nel braccio BCS e tamoxifene rispetto al 98% delle pazienti nel braccio BCS più radioterapia e tamoxifene.¹⁹⁵ Risultati concordanti sono stati dimostrati in altri studi a progettazione simile.^{196,197} Se l'aumento di recidiva locale senza RT è rilevante per una singola paziente deve essere valutato individualmente dopo una discussione dei rischi e dei benefici della RT e dell'impegno della paziente a 5 anni di terapia endocrina, se si prende in considerazione l'omissione della RT.

Le linee guida NCCN consentono il ricorso alla BCS (è richiesto un margine patologicamente negativo) con 5 anni di tamoxifene o un AI, senza radioterapia mammaria, per le pazienti di età >70 anni con tumori mammari T1, ER-positivi e linfonodi clinicamente negativi (categoria 1).

Radioterapia adiuvante dopo la mastectomia

RT post-mastectomia per malattia con linfonodi positivi

Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che l'irradiazione della parete toracica e dei linfonodi regionali in pazienti con ALND positivi dopo mastectomia e ALN conferisce un vantaggio in termini di DFS e OS.¹⁹⁸⁻²⁰² In questi studi sono stati irradiati la parete toracica omolaterale e i linfonodi locoregionali omolaterali. I risultati delle meta-analisi EBCTCG mostrano che la RT dopo la mastectomia e la dissezione dei linfonodi ascellari ha ridotto sia la recidiva che la mortalità per cancro del seno nelle pazienti con 1-3 linfonodi positivi anche quando veniva somministrata una terapia sistemica.^{182,203} Il Comitato NCCN raccomanda la radioterapia post-mastectomia della parete toracica in tutte queste pazienti (categoria 1). I dati dello studio EORTC 22922/10925 supportano l'inclusione della RNI nelle pazienti sottoposte a radioterapia post-mastectomia. Lo studio ha valutato gli effetti indipendenti dell'inclusione della RNI rispetto a nessuna RNI nel



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

trattamento della parete toracica dopo la mastectomia. Sulla base dei benefici dimostrati in questo studio, il Comitato NCCN raccomanda una RNI completa estesa alle ascelle a rischio non sottoposte a dissezione (categoria 1 per 1 o più linfonodi positivi).

RT post-mastectomia per malattia con linfonodi negativi:

Nelle pazienti con linfonodi negativi, tumore ≤5 cm e margini puliti (≥1 mm), la RT post-mastectomia (PMRT) non è in genere raccomandata. Il Comitato ha tuttavia osservato che può essere presa in considerazione in sottogruppi di pazienti con caratteristiche ad alto rischio. Sulla base dei criteri di inclusione delle pazienti con linfonodi negativi arruolate negli studi RNI (MA-20 ed EORTC 22922), tutte le pazienti con le seguenti caratteristiche ad alto rischio, tra cui tumori centrali/mediali, tumori T3 o tumori ≥2 cm con <10 linfonodi ascellari rimossi e almeno una delle seguenti condizioni: grado 3, ER-negativo o LVI, devono essere prese in considerazione per PMRT con RNI e inclusione delle ascelle a rischio non sottoposte a dissezione. Le caratteristiche dei tumori con linfonodi negativi che predicono un alto tasso di recidiva locale includono tumori primari >5 cm o margini patologici positivi.

Nelle pazienti con margine patologico positivo, se la resezione a margini negativi non è possibile, il Comitato raccomanda fortemente di prendere in considerazione l'irradiazione della parete toracica con l'aggiunta di RNI completa, inclusa qualsiasi parte dell'ascella a rischio. L'irradiazione della parete toracica deve essere presa in considerazione con l'aggiunta di RNI completa, che include qualsiasi parte dell'ascella a rischio nelle pazienti con tumori >5 cm. Nelle pazienti con tumori ≤5 cm e margini negativi ≤1 mm, l'irradiazione della parete toracica deve essere presa in considerazione con l'aggiunta di RNI completa che include qualsiasi porzione di ascella non sottoposta a dissezione che sia a rischio solo nelle pazienti con caratteristiche ad alto rischio.

Considerazioni per la RT nelle pazienti che ricevono una terapia sistemica pre-operatoria

Il Comitato raccomanda che le decisioni relative alla somministrazione di RT adiuvante per le pazienti sottoposte a chemioterapia sistemica pre-operatoria siano prese in base allo stadio massimo (cioè stadio clinico/anatomico, caratteristiche del

tumore) alla diagnosi (prima della terapia sistemica pre-operatoria) e allo stadio patologico alla chirurgia definitiva (dopo la terapia sistemica pre-operatoria). I dati di numerosi studi condotti su pazienti con malattia in stadio III suggeriscono che la RT post-operatoria migliora il controllo locale anche nelle pazienti che hanno ottenuto una risposta patologica completa (pCR) alla chemioterapia neoadiuvante.²⁰⁵⁻²⁰⁸

RT dopo terapia pre-operatoria e BCS:

Le pazienti con linfonodi clinicamente negativi alla diagnosi, che rimangono patologicamente negativi alla chirurgia definitiva (dopo la terapia sistemica), dovrebbero ricevere RT adiuvante a all'intera mammella con l'aggiunta di un boost sul letto tumorale dopo la SLNB.

Le pazienti con linfonodi clinicamente/radiograficamente positivi alla diagnosi che diventano linfonodi clinicamente/radiograficamente negativi dopo la chemioterapia pre-operatoria sono candidate allo studio NSABP B-51 che valuta il beneficio della RNI. Finché non saranno disponibili i risultati di questo studio, i dati esistenti suggeriscono che la malattia con linfonodi positivi alla presentazione è ad alto rischio di recidiva locoregionale e dovrebbe essere presa in considerazione per RNI completa con inclusione di qualsiasi porzione di ascella a rischio non sottoposta a dissezione.

Le pazienti con linfonodi clinicamente/radiograficamente positivi alla diagnosi che si convertono in linfonodi clinicamente/radiograficamente negativi dopo la chemioterapia pre-operatoria, ma che alla SLNB risultano avere una malattia linfonodale persistente, sono candidate per lo studio ALLIANCE 11202 che valuta se l'ALND possa essere sostituita in modo sicuro dalla RT ascellare. L'ALND è il braccio standard di tale studio; tuttavia, nel caso in cui una paziente in terapia neoadiuvante con malattia con linfonodi positivi (ypN1+) non si sottponga a dissezione ascellare completa, tutti i livelli dell'ascella non sottoposta a dissezione devono essere inclusi nel trattamento radioterapico.

RT dopo terapia pre-operatoria e mastectomia:

Le pazienti che presentano linfonodi clinicamente positivi alla diagnosi che rispondono alla terapia sistemica pre-operatoria e diventano linfonodi negativi dovrebbero essere fortemente prese in considerazione per ricevere RT alla parete



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

toracica e RNI completa con inclusione di qualsiasi porzione di ascella a rischio non sottoposta a dissezione in base alla discussione di cui sopra.

Per le pazienti con linfonodi positivi (ypN1+) dopo la terapia sistematica pre-operatoria, la dissezione ascellare è il braccio di trattamento standard dello studio Alliance 11202 in corso; tuttavia, se la RT è indicata, questa deve includere la parete toracica insieme a RNI completa con inclusione di qualsiasi parte dell'ascella a rischio non sottoposta a dissezione.

Le pazienti con malattia con linfonodi negativi alla diagnosi e dopo la terapia sistematica pre-operatoria e con ascella valutata mediante SLNB o dissezione dei linfonodi ascellari possono rinunciare alla RT.

Sono in corso due studi prospettici che valuteranno in modo prospettico il beneficio della RT nelle pazienti trattate con terapia neoadiuvante (NSABP B-51/RTOG 1304 [NCT01872975] e Alliance A011202/MAC19 [NCT01901094]).

Sequenziamento della RT e terapia sistematica

Se dopo l'intervento chirurgico sono indicate chemioterapia e radioterapia, la radioterapia adiuvante viene in genere somministrata dopo il completamento della chemioterapia.^{209,210} Tale raccomandazione si basa sui risultati dello studio "Upfront-Outback" in cui le pazienti sottoposte a BCS e dissezione ascellare sono state assegnate in modo casuale per essere sottoposte a chemioterapia dopo la RT o a RT dopo la chemioterapia. Gli esiti iniziali hanno mostrato un aumento del tasso di recidiva locale nel gruppo con RT ritardata al follow-up mediano di 58 mesi;²¹⁰ tuttavia, le differenze nei tassi di recidiva a distanza o locale non erano statisticamente significative quando i due bracci sono stati confrontati a 135 mesi di follow-up.²⁰⁹ Sebbene sia comune che la RT seguì la chemioterapia quando la chemioterapia è indicata, sulla base dei dati di studi prospettici e retrospettivi, il regime CMF (ciclofosfamide/metotrexato/fluorouracile) e la RT possono essere somministrate contemporaneamente.

I dati provenienti da diversi studi su pazienti trattate con terapia endocrina prima, durante o dopo la RT non suggeriscono alcuna differenza negli esiti o nella tossicità.²¹¹⁻²¹⁴ Il Comitato NCCN ritiene pertanto accettabile la terapia endocrina

sequenziale o concomitante con la RT. Tuttavia, a causa della combinazione degli effetti collaterali, può essere preferibile iniziare la terapia endocrina al termine della RT.

Quando la capecitabina è indicata²¹⁵ come adiuvante, poiché si tratta di un un noto agente radiosensibilizzante che può potenzialmente aumentare la tossicità per i tessuti normali, questa va somministrata dopo il completamento della RT adiuvante.

Quando olaparib viene somministrato come adiuvante, il Comitato ne raccomanda la somministrazione dopo il completamento della RT. Nello studio OlympiA,²¹⁶ olaparib non è stato somministrato contemporaneamente alla RT e ci sono dati limitati sulla sicurezza della somministrazione concomitante.

La terapia adiuvante mirata a HER2 può essere somministrata in concomitanza con la RT. I dati degli studi clinici in ambito adiuvante non suggeriscono un aumento del tasso di complicanze con la somministrazione concomitante di terapie mirate a HER2 e RT adiuvante.²¹⁷



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Ricostruzione del seno

La ricostruzione del seno può essere un'opzione per chiunque riceva un trattamento chirurgico per il cancro del seno. Pertanto, tutte le pazienti che si sottopongono al trattamento del cancro del seno dovrebbero essere istruite sulle opzioni di ricostruzione compatibili con la propria situazione clinica individuale e dovrebbero avere l'opportunità di consultare un chirurgo plastico ricostruttivo. La ricostruzione del seno non deve interferire con la gestione chirurgica appropriata. Ciò può aumentare il rischio complessivo di decesso generale e correlato al cancro, soprattutto in caso di malattia in fase avanzata.²¹⁸ Il coordinamento della consultazione e del trattamento chirurgico con un chirurgo ricostruttivo dovrebbe avere luogo entro un lasso di tempo ragionevole.

Diversi approcci ricostruttivi vengono riassunti per queste pazienti in [NCCN Guidelines for Breast Cancer](#) sotto *Principles of Breast Reconstruction Following Surgery (Principi di ricostruzione del seno dopo la chirurgia)*.

La decisione riguardante il tipo di ricostruzione include le preferenze della paziente, le abitudini corporee, un eventuale passato da fumatrice, le comorbidità, i piani di irradiazione e la competenza e l'esperienza del team di ricostruzione. Fumo e obesità aumentano il rischio di complicanze per tutti i tipi di ricostruzione del seno, sia con protesi che con lembo.²¹⁹⁻²²³ Il Comitato NCCN ritiene quindi fumo e obesità dei fattori di controindicazione con riferimento alla ricostruzione del seno. Le pazienti devono essere informate dell'aumento dei tassi di complicanze nella guarigione della ferita e di fallimento parziale o completo del lembo tra le pazienti fumatrici e con obesità.

La ricostruzione è una procedura facoltativa che non influisce sulla probabilità di recidiva o decesso, ma è associata a una migliore QOL per molte pazienti. A volte è necessario eseguire un intervento chirurgico sul seno controlaterale (cioè, riduzione del seno, protesi) per ottenere una simmetria ottimale tra il seno ricostruito omolaterale e il controlaterale.

Ricostruzione del seno dopo la mastectomia

La mastectomia comporta la perdita del seno per l'allattamento, la perdita di sensibilità nella pelle del seno e del complesso areola-capezzolo (NAC) oltre alla perdita del seno a fini scopi estetici, di immagine corporea e di benessere psicosociale. La perdita del seno per questioni cosmetiche, di immagine corporea e benessere psicosociale può essere parzialmente superata attraverso la ricostruzione del seno con o senza ricostruzione del NAC.

Alle pazienti che si sottopongono a mastectomia deve essere offerta una consultazione riguardo alle opzioni e ai tempi della ricostruzione del seno.

Molti fattori devono essere tenuti in considerazione quando si decide se procedere alla ricostruzione del seno. Esistono diversi tipi di ricostruzione del seno che includono l'uso di protesi, tessuti autogeni o di entrambi.²²⁴⁻²²⁶ La ricostruzione con protesi può essere eseguita mediante posizionamento immediato di una protesi sottopettoriale permanente o con il posizionamento iniziale di un espansore sottopettoriale seguito da espansione graduale dell'involucro implantare con allungamento del muscolo grande pettorale e della cute sovrastante seguita dalla sostituzione dell'espansore con una protesi permanente. È disponibile un'ampia varietà di protesi contenenti soluzione fisiologica, gel di silicone o una combinazione di soluzione fisiologica e gel di silicone all'interno di un involucro di silicone solido.

I metodi di ricostruzione con tessuto autogeno utilizzano varie combinazioni di grasso, muscolo, pelle e vascolatura da siti donatori (vale a dire addome, natica, schiena) che possono essere portati alla parete toracica con un apporto di sangue originale (lembo peduncolare) o come lembo libero con anastomosi microvascolari per fornire sangue dal torace/parete toracica.²²⁷ Sono disponibili diverse procedure che utilizzano tessuto autologo, tra cui il lembo miocutaneo del retto addominale trasverso, il lembo gran dorsale e la ricostruzione con lembo miocutaneo del gluteo massimo.

Le tecniche di ricostruzione composita utilizzano le protesi in combinazione con la ricostruzione del tessuto autogeno per fornire volume e simmetria. Le pazienti affette da diabete sottostante o che sono fumatrici presentano un tasso maggiore



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

di complicanze a seguito della ricostruzione del seno con tessuto autogeno, presumibilmente a causa della sottostante malattia microvascolare.

La ricostruzione può essere eseguita sia al momento della mastectomia, nota come "ricostruzione immediata del seno" e sotto la stessa anestesia, sia in modo differente in qualsiasi momento, nota come "ricostruzione ritardata del seno". In molti casi, la ricostruzione del seno comporta un approccio graduale che richiede più di una procedura, come la chirurgia sul seno contralaterale per migliorare la simmetria, la chirurgia di revisione che coinvolge il seno e/o il sito donatore e/o la ricostruzione di capezzolo e areola e la dermopigmentazione.

I piani per la RT post-mastectomia possono influire sulle decisioni riguardanti la ricostruzione del seno, poiché esiste un rischio significativamente maggiore di contrattura capsulare della protesi a seguito dell'irradiazione di una protesi. Inoltre, l'irradiazione post-mastectomia può avere un impatto negativo sulla cosmesi del seno quando il tessuto autologo viene utilizzato nella ricostruzione mammaria immediata e può interferire con la somministrazione mirata di radiazioni quando la ricostruzione immediata viene eseguita utilizzando sia il tessuto autologo che le protesi mammarie.^{228,229} Alcuni studi, tuttavia, non hanno rilevato una compromissione significativa dell'estetica della ricostruzione dopo la radioterapia.²³⁰ L'approccio preferito alla ricostruzione del seno per le pazienti irradiate è stato oggetto di controversia per il Comitato. Mentre alcuni team esperti di cancro del seno hanno impiegato protocolli in cui le ricostruzioni tessutali immediate sono seguite da RT, generalmente si preferisce che la radioterapia preceda la ricostruzione autologa a causa della perdita riportata nella cosmesi della ricostruzione (categoria 2B). Quando la ricostruzione implantare è pianificata in una paziente post-mastectomia che necessita di RT, il Comitato NCCN preferisce un approccio graduale con il posizionamento immediato dell'espansore tissutale seguito dal posizionamento della protesi. Il posizionamento immediato di una protesi in pazienti che necessitano di radiazioni post-operatorie mostra un tasso superiore di contrattura capsulare, malposizionamento, scarsa cosmesi ed esposizione della protesi. L'intervento chirurgico per la sostituzione degli espansori tissutali con protesi permanenti può essere eseguito prima o al completamento della RT.

Nelle pazienti precedentemente irradiate, l'uso di espansori/protesi tissutali è relativamente controindicato.²³¹ L'espansione tissutale della pelle irradiata può comportare un rischio sensibilmente maggiore di contrattura capsulare, malposizionamento, scarsa cosmesi, esposizione della protesi e mancato successo della ricostruzione.^{232,233} Se la paziente è stata sottoposta in precedenza alla radioterapia al seno, la ricostruzione autologa dei tessuti è il metodo preferito per la ricostruzione.

Mastectomy skin-sparing

Le procedure di mastectomia skin-sparing, cioè con risparmio di cute, sono appropriate per alcune pazienti e comportano la rimozione del parenchima del seno, incluso il complesso areola-capezzolo (NAC), preservando la maggior parte dell'involucro cutaneo originale e sono seguite da una ricostruzione immediata con tessuto autogeno, impianto protesico o un composto di tessuto autogeno e protesi. La mastectomia skin-sparing che comporta la conservazione della pelle del complesso NAC è diventata oggetto di crescente attenzione. I possibili vantaggi di tale procedura includono miglioramenti nella cosmesi del seno, nell'immagine del corpo e nella sensazione del capezzolo dopo la mastectomia, anche se l'impatto di questa procedura su questi fattori della qualità di vita non è stato ben studiato.²³⁴⁻²³⁶ Ci sono dati limitati da serie chirurgiche, con un breve follow-up, che suggeriscono che l'esecuzione della mastectomia NAC con risparmio di cute in pazienti selezionate è associata a bassi tassi di coinvolgimento occulto della NAC con cancro del seno e recidiva locale della malattia.^{235,237,238} Le procedure di risparmio del NAC possono essere un'opzione per pazienti accuratamente selezionate da team multidisciplinari esperti. Secondo il Comitato NCCN, la valutazione dei margini del capezzolo è obbligatoria quando si prende in considerazione una procedura con risparmio del NAC. I dati retrospettivi supportano l'uso delle procedure con risparmio del NAC per le pazienti con carcinoma mammario con bassi tassi di coinvolgimento del capezzolo e bassi tassi di recidiva locale in presenza di tumori invasivi e/o DCIS in stadio precoce, biologicamente favorevoli (vale a dire Nottingham grado 1 o 2, linfonodi negativi, HER2-negativi, no LVI) localizzati perifericamente nel seno (>2 cm dal capezzolo).^{239,240} Le controindicazioni per il risparmio del capezzolo includono l'evidenza di un coinvolgimento del capezzolo come la malattia di Paget o altre perdite del capezzolo associate a malignità e/o risultati di imaging che suggeriscono un



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

coinvolgimento maligno del capezzolo e dei tessuti subareolari. Diversi studi prospettici sono in corso per valutare la mastectomia con risparmio del NAC nel setting del cancro e l'iscrizione a tali studi è incoraggiata.

I vantaggi della procedura di mastectomia skin-sparing includono un miglior risultato estetico con una riduzione della dimensione della cicatrice della mastectomia e una forma del seno più naturale, in particolare in caso di utilizzo per la ricostruzione del tessuto autologo²⁴¹ e per la possibilità di eseguire una ricostruzione immediata. Sebbene non siano stati condotti studi randomizzati, i risultati di diversi studi per lo più retrospettivi indicano che il rischio di recidiva locale non aumenta quando le pazienti che ricevono la mastectomia con risparmio di cute vengono confrontate con quelle che si sottopongono a procedure senza risparmio di cute. Tuttavia, esistono quasi certamente forti distorsioni nella scelta dell'identificazione delle pazienti adeguate per le procedure di risparmio di cute.²⁴²⁻²⁴⁶ La ricostruzione del NAC può anche essere eseguita in modo ritardato, se la paziente lo desidera. I capezzoli ricostruiti sono privi di sensibilità. Secondo il Comitato NCCN, la mastectomia skin-sparing dovrebbe essere eseguita da un team esperto di chirurgia mammaria operante in modo coordinato e multidisciplinare per guidare correttamente la paziente nella scelta della mastectomia skin-sparing, determinare la sequenza ottimale della o delle procedure ricostruttive in relazione alle terapie adiuvanti ed eseguire una resezione che raggiunga margini chirurgici adeguati. La radioterapia post-mastectomia deve comunque essere applicata anche nei casi trattati con mastectomia skin-sparing seguendo gli stessi criteri di selezione della mastectomia standard.

Ricostruzione del seno dopo la lumpectomia

Le questioni relative alla ricostruzione del seno riguardano anche le pazienti che subiscono o hanno subito una lumpectomia, in particolare in situazioni in cui il difetto chirurgico è grande e/o si prevede che sia esteticamente insoddisfacente. La valutazione del probabile risultato cosmetico della lumpectomia deve precedere l'intervento. Le tecniche oncoplastiche per la conservazione del seno possono estendere le opzioni chirurgiche di conservazione alle situazioni dove la sola resezione darebbe probabilmente un risultato cosmetico non accettabile.²⁴⁷ Il campo in evoluzione della chirurgia oncoplastica include l'uso di tecniche di "volume displacement" (spostamento del volume) eseguite in combinazione con

una grande mastectomia parziale.²⁴⁸ Le procedure oncoplastiche di spostamento del volume combinano la rimozione di generose regioni di tessuto mammario (in genere in modo da conformarsi al cancro segmentale della mammella) con tecniche di "mastopessi" in cui i restanti tessuti mammari vengono spostati insieme all'interno dell'involucro mammario per riempire il difetto chirurgico risultante e quindi evitare la creazione di deformità mammarie significative. Le tecniche di spostamento di volume sono generalmente eseguite durante lo stesso setting operativo della lumpectomia conservativa del seno dallo stesso chirurgo che esegue la resezione del cancro.^{248,249}

Le tecniche oncoplastiche di spostamento del volume offrono il vantaggio di consentire la rimozione di regioni più ampie di tessuto mammario, ottenendo così margini chirurgici maggiori attorno al cancro e allo stesso tempo preservano meglio la forma naturale e l'aspetto del seno rispetto alle resezioni mammarie standard.²⁵⁰

I limiti delle tecniche oncoplastiche di spostamento del volume includono la mancanza di standardizzazione tra i centri, la disponibilità della procedura solo in un numero limitato di siti negli Stati Uniti e la possibile necessità di mastectomia successiva se i margini patologici sono positivi quando ulteriori tentativi di conservazione del seno sono considerati impraticabili o non realistici. Tuttavia, il Comitato è concorde nel ritenere che tali problematiche debbano essere valutate prima dell'intervento chirurgico per le pazienti che potrebbero verosimilmente presentare un difetto chirurgico esteticamente insoddisfacente. Alle pazienti che si sottopongono a lumpectomia e sono insoddisfatte del risultato estetico dopo il trattamento dovrebbe essere offerto un consulto con un chirurgo plastico per affrontare la riparazione dei difetti mammari risultanti. Le pazienti dovrebbero essere informate della possibilità di margini positivi e della potenziale necessità di un intervento chirurgico secondario, che potrebbe richiedere riescisione segmentaria o mastectomia con o senza perdita del capezzolo. Le procedure oncoplastiche possono essere combinate con la chirurgia sul seno controlaterale non colpito per minimizzare l'asimmetria a lungo termine.

Infine, le decisioni riguardanti la ricostruzione del seno dovrebbero concentrarsi principalmente sul trattamento del tumore e tale trattamento non va compromesso.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Terapie sistemiche (pre-operatorie e adiuvanti)

Questa sezione relativa alle terapie sistemiche (pre-operatorie e adiuvanti) è stata aggiornata il 7 giugno 2024.

Terapia sistemica pre-operatoria

Il Comitato NCCN ha delineato uno schema razionale per la selezione delle pazienti e la valutazione della risposta della terapia sistemica pre-operatoria in una nuova sezione intitolata *Principi della chemioterapia pre-operatoria*.

Studi clinici randomizzati non hanno trovato differenze significative nei risultati a lungo termine quando la chemioterapia sistemica viene somministrata prima o dopo l'intervento.^{251,252} Storicamente, un vantaggio primario della somministrazione della terapia sistemica pre-operatoria è stato il miglioramento dei risultati chirurgici. La terapia sistemica pre-operatoria può convertire i tumori da inoperabili a operabili e anche favorire il downstage di un numero significativo di pazienti con carcinoma mammario operabile e consentire in questo modo procedure di conservazione del seno più limitate.²⁵³ I risultati di grandi studi clinici e di revisioni retrospettive indicano che i tassi di conservazione del seno migliorano con la terapia sistemica pre-operatoria.^{252,254} I medici devono valutare attentamente l'estensione della malattia nel seno, la biologia del tumore e la probabilità di un'adeguata risposta tumorale prima di raccomandare una terapia sistemica pre-operatoria per migliorare la probabilità di successo della conservazione del seno.

Inoltre, l'uso della terapia sistemica pre-operatoria può fornire importanti informazioni prognostiche basate sulla risposta alla terapia. Il raggiungimento di una risposta patologica completa (pCR) alla terapia neoadiuvante è associato a OS e sopravvivenza libera dalla malattia favorevoli nel cancro del seno in fase precoce. La correlazione tra la risposta patologica e gli esiti a lungo termine nelle pazienti con cancro del seno allo stadio iniziale è più forte per le pazienti con cancro del seno triplo negativo, meno per la malattia HER2-positiva e ancor meno per la malattia ormonale-positiva.²⁵⁵⁻²⁵⁷

Altri benefici della terapia sistemica pre-operatoria includono la possibilità di avere il tempo necessario per i test genetici appropriati e per pianificare l'eventuale

ricostruzione del seno nelle pazienti che procedono con la mastectomia. Per le pazienti con malattia residua significativa dopo la terapia sistemica pre-operatoria standard, può offrire l'opportunità di identificare le pazienti che potrebbero trarre beneficio da un'ulteriore terapia adiuvante dopo la chirurgia. Può consentire la sola biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) o permettere campi di irradiazione limitati se la malattia clinicamente positiva ai linfonodi diventa clinicamente negativa dopo la terapia sistemica pre-operatoria. Inoltre, la terapia sistemica pre-operatoria serve anche come eccellente piattaforma di ricerca per testare nuove terapie e biomarcatori predittivi, fornendo campioni di tumore e di sangue prima e durante il trattamento sistemico.

Selezione delle pazienti per la terapia pre-operatoria

Non tutte le pazienti sono candidate adeguate per la terapia sistemica pre-operatoria. Secondo il Comitato NCCN, tra le pazienti con tumore mammario inoperabile, la terapia sistemica pre-operatoria è indicata in caso di cancro mammario localmente avanzato o inoperabile, compresi i casi di tumore mammario infiammatorio; quelli con linfonodi ascellari cN2 bulky o opachi; di malattia linfonodale regionale cN3; e dei tumori T4.

Nelle pazienti con tumori operabili, la terapia sistemica pre-operatoria è l'approccio preferito nei seguenti casi: per le pazienti con tumore mammario TNBC e HER2+ con stadio clinico T2N0 o superiore o con linfonodi clinicamente positivi; se il sottotipo di cancro del seno della paziente è associato a un'alta probabilità di risposta; o se la paziente desidera una BCS e le dimensioni del tumore sono grandi rispetto a quelle del seno.

Quando la terapia sistemica pre-operatoria viene utilizzata per migliorare la probabilità di successo della conservazione del seno, il piano chirurgico deve considerare la possibilità che non sempre si possano ottenere margini chirurgici netti e che possa essere necessaria una mastectomia di follow-up, con o senza ricostruzione del seno. Questa considerazione è particolarmente importante quando alla chirurgia conservativa del seno vengono aggiunte tecniche di riduzione oncoplastica del seno o procedure di simmetria mammaria controlaterale per ottenere risultati estetici ottimali.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Il Comitato NCCN avverte che la terapia sistemica pre-operatoria non è appropriata per alcune pazienti. La terapia sistemica pre-operatoria non deve essere proposta alle pazienti con malattia in situ estesa quando è possibile definire l'estensione della malattia invasiva; alle pazienti in cui l'estensione del tumore è scarsamente delineata; o a quelle i cui tumori non sono valutabili clinicamente. La decisione di utilizzare la terapia pre-operatoria dovrebbe essere presa nell'ambito di un team multidisciplinare coordinato e collaborativo.

Per predire la risposta alla terapia endocrina pre-operatoria per le pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario ER-positivo, HER2-negativo, cN0, i dati dello studio TransNEOS dimostrano una correlazione significativa tra il punteggio di recidiva del test a 21 geni e la risposta clinica al letrozolo pre-operatorio. Le pazienti con tumore con punteggio di recidiva tra 0 e 17 avevano una probabilità significativamente più probabilità di rispondere al letrozolo pre-operatorio rispetto a quelle con punteggio di recidiva di 31-100.²⁵⁸

Per prevedere la risposta alla chemioterapia pre-operatoria per le pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario T1/T2, ER-positivo, HER2-negativo e linfonodi negativi, un altro studio ha valutato il ruolo del punteggio di recidiva con i tassi di risposta patologica dopo la terapia sistemica pre-operatoria. I risultati suggeriscono che punteggi di recidiva elevati sono associati a una maggiore probabilità di pCR dopo chemioterapia pre-operatoria.²⁵⁹

Sulla base dei due studi sopra citati che hanno dimostrato l'uso del punteggio di recidiva a 21 geni nel predire la risposta alla chemioterapia pre-operatoria,^{258,259} il Comitato NCCN ha aggiunto una nota a piè di pagina per valutare l'uso di un test di espressione genica durante l'iter diagnostico quando si contempla la terapia endocrina o sistemica pre-operatoria per le pazienti in post-menopausa con malattia cN0, operabile, ER-positiva e HER2-negativa, per agevolare la previsione della risposta alla terapia pre-operatoria.

Opzioni terapeutiche pre-operatorie:

Chemioterapia: Diversi regimi di chemioterapia sono attivi nel setting pre-operatorio. Secondo il Comitato NCCN, i regimi raccomandati nel setting adiuvante possono essere considerati per il setting pre-operatorio. L'obiettivo di fondo rimane

lo stesso in entrambi i setting: eradicare o controllare le metastasi a distanza non scoperte.

Terapia endocrina: La terapia endocrina pre-operatoria può essere valutata come monoterapia per le pazienti con tumori fortemente HR-positivi in base alle comorbidità o biologia luminale a basso rischio sulla base di caratteristiche cliniche e/o firme genomiche (fino al raggiungimento dell'effetto desiderato).²⁶⁰⁻²⁶⁷ I risultati dello studio ACOSOG Z1031 dimostrano che la terapia endocrina pre-operatoria è efficace nel ridurre la malattia residua e nel consentire la BCS per molte pazienti con bassi tassi di recidiva loco-regionale dopo l'intervento.

Secondo il Comitato NCCN, le opzioni di terapia endocrina comprendono un inibitore dell'aromatasi (con soppressione della funzionalità ovarica (OFS) per le pazienti in pre-menopausa) o tamoxifene (con o senza OFS per le pazienti in pre-menopausa). L'opzione terapeutica endocrina preferita per le pazienti in post-menopausa è un inibitore dell'aromatasi. Il Comitato ha aggiunto un commento secondo cui, sulla base degli studi sopra citati, la risposta ottimale alla terapia endocrina, se raggiunta, è compresa tra 4 e 6 mesi.

Terapia mirata a HER2: Per le pazienti affette da cancro del seno HER2-positivo candidate alla terapia sistemica pre-operatoria, si raccomanda la chemioterapia e la terapia basata su trastuzumab.²⁶⁹ La chemioterapia e il doppio blocco anti-HER2 associato a trastuzumab più pertuzumab hanno mostrato miglioramenti significativi nel tasso di pCR rispetto alla chemioterapia e trastuzumab nel setting pre-operatorio.

Nello studio TRYPHAENA, la terapia pre-operatoria con pertuzumab e trastuzumab somministrata insieme a regimi di chemioterapia standard contenenti antracicline o privi di antracicline a pazienti con cancro del seno operabile, localmente avanzato o infiammatorio HER2-positivo ha mostrato tassi di pCR in tutti i bracci di trattamento che vanno dal 57% al 66%.²⁷⁰ Nello studio Neosphere, laggiunta di pertuzumab a trastuzumab e docetaxel in fase pre-operatoria ha portato a un aumento statisticamente significativo della pCR nella mammella, che a sua volta ha migliorato gli esiti nelle pazienti con malattia nodale positiva. Il Comitato NCCN sostiene l'indicazione approvata dalla FDA secondo cui un regime contenente



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

pertuzumab può essere somministrato in via pre-operatoria a pazienti con tumore mammario in stadio iniziale superiore o uguale a cT2 o superiore o uguale a cN1, HER2-positivo.

Immunoterapia: Lo studio randomizzato di fase III multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo (KEYNOTE-522) ha confrontato carboplatino e paclitaxel in terapia pre-operatoria seguiti da doxorubicina o epirubicina e ciclofosfamide in combinazione con pembrolizumab (n = 784) o placebo (n = 390), seguiti da pembrolizumab o placebo somministrati ogni 3 settimane per un massimo di nove cicli dopo l'intervento chirurgico, in pazienti con TNBC di stadio II-III precedentemente non trattate.²⁷³ Dopo un follow-up mediano di 39,1 mesi, è stato osservato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da eventi con l'aggiunta di pembrolizumab rispetto a placebo più chemioterapia. I tassi di sopravvivenza liberi da eventi a 3 anni erano rispettivamente dell'84,5% e del 76,8% (HR = 0,63, IC 95% = 0,48-0,82; p < 0,001).²⁷³

Il follow-up a 5 anni dei risultati dello studio KEYNOTE-522 ha mostrato un miglioramento del tasso di EFS nelle pazienti trattate con chemioterapia più pembrolizumab rispetto al braccio placebo (81,3% vs. 72,3%), con una riduzione del rischio di recidiva, progressione, complicazioni o decesso del 37% (HR, 0,63; IC 95%, 0,49-0,81). Tra le pazienti dello studio che hanno avuto la pCR e hanno ricevuto pembrolizumab adiuvante, il tasso di EFS a 5 anni è stato del 92,2% rispetto all'88,2% delle pazienti sottoposte alla sola chemioterapia.²⁷⁴ Non ci sono dati che confrontino pembrolizumab adiuvante con altre terapie adiuvanti più recenti, come capecitabina adiuvante e/o olaparib in pazienti che soddisfano i criteri per il trattamento con uno o più di questi agenti.

Valutazione della risposta durante la chemioterapia pre-operatoria

Il Comitato NCCN raccomanda che la risposta del tumore sia valutata di routine tramite esame clinico durante la somministrazione della terapia sistemica pre-operatoria. Le pazienti con cancro del seno operabile che sperimentano una progressione della malattia mentre sono sottoposte a terapia sistemica pre-operatoria dovrebbero essere sottoposte prontamente a chirurgia. L'imaging durante la terapia sistemica pre-operatoria non dovrebbe essere eseguito di routine, tuttavia può essere considerato se si sospetta una progressione del

tumore. L'imaging prima dell'intervento chirurgico deve essere determinato da un team multidisciplinare.

In un'analisi multicentrica di pazienti (n = 5.161), il carico tumorale residuo (RCB) dopo la chemioterapia pre-operatoria è stato considerato come prognostico all'interno di ciascun sottotipo di cancro del seno.²⁷⁵ Punteggi RCB più alti erano significativamente associati a una sopravvivenza libera da eventi peggiore, con Hazard Ratio compresi tra 1,55 a 2,16 nei diversi sottotipi di cancro del seno.

Questo studio evidenzia l'RCB come fattore prognostico per gli esiti nelle pazienti con carcinoma mammario sottoposte a chemioterapia pre-operatoria.²⁷⁵

Come indicato nella sezione di controllo, al fine di avere un metodo standardizzato di refertazione della patologia, NCCN approva il protocollo di refertazione CAP per tutti i carcinomi invasivi e non invasivi del seno. Alla pagina Principles of Preoperative Therapy (Principi della terapia pre-operatoria), il Comitato raccomanda l'inclusione nel referto patologico redatto dopo l'intervento chirurgico definitivo dopo la terapia sistematica pre-operatoria di tutti gli elementi di refertazione e campionamento tissutale standardizzati del carico tumorale residuo (RCB). Tuttavia, poiché la refertazione dell'RCB non è attualmente obbligatoria, dato il suo scopo principale solamente prognostico, essa viene condotta in modo incoerente tra le varie istituzioni e il Comitato non è giunto a una posizione comune sulla necessità di inserire l'RCB nel referto patologico, il che lo rende una raccomandazione di categoria 2B.

Terapia sistemica adiuvante

Dopo il trattamento chirurgico, dovrebbe essere presa in considerazione una terapia sistemica adiuvante. Nelle pazienti con cancro del seno in stadio iniziale, la terapia sistemica adiuvante viene somministrata per ridurre il rischio di recidiva. La decisione spesso si basa sul rischio individuale di ricaduta e sulla sensibilità prevista a un particolare trattamento (ad es., lo stato ER/PR e HER2). La decisione di utilizzare la terapia adiuvante sistemica richiede di considerare e bilanciare il rischio di recidiva di malattia con la sola terapia locale, l'entità del beneficio derivante dall'applicazione della terapia adiuvante, la tossicità della terapia e la



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

comorbidità. Il processo decisionale richiede la collaborazione tra il team sanitario e il paziente.

Stratificazione per la terapia adiuvante sistemica

Le linee guida NCCN stratificano le pazienti con cancro del seno in base allo stato HR- e all'espressione di HER2. Le pazienti sono poi ulteriormente stratificate in considerazione del rischio di recidiva sulla base di caratteristiche anatomiche e patologiche (cioè, grado del tumore, dimensioni del tumore, stato ALN, invasione angiologinfatica).

Terapia sistemica adiuvante per tumori HR-positivi, HER2-negativi

Le pazienti con tumori HR-positivi, HER2-negativi, vengono sottoposte a una terapia endocrina adiuvante per ridurre il rischio di recidiva e quelle considerate ad alto rischio di recidiva a distanza nonostante la terapia endocrina adiuvante, ricevono una chemioterapia adiuvante. Le NCCN Guidelines richiedono la determinazione del contenuto di ER e PR in tutti i tumori mammari invasivi primari per determinare la candidabilità di una paziente alle terapie endocrine. Le pazienti con tumori con colorazione ER IHC tra 1% e 100% sono considerate ER+ e idonee per le terapie endocrine. Vista la limitatezza dei dati sull'efficacia del gruppo ER-basso-positivo (1%-10%) e considerato che le pazienti ER-basso-positive sono un gruppo eterogeneo con una storia naturale / comportamento biologico spesso simile a quello dei tumori ER-negativi, il processo decisionale deve includere la valutazione individualizzata dei rischi e dei benefici della terapia endocrina e di ulteriori terapie adiuvanti. Anche le pazienti con tumori ER-negativi e PR-positivi possono essere prese in considerazione per le terapie endocrine, tuttavia i dati di efficacia su questo gruppo sono limitati. Si applicano gli stessi principi di interpretazione generale, tuttavia il PR dovrebbe essere interpretato come positivo (se l'1%-100% delle cellule mostra colorazione del nucleo) o negativo (se <1% o 0% delle cellule mostra colorazione del nucleo). Ai fini delle presenti linee guida, qualsiasi tumore ER e/o PR-positivo è definito come "recettore ormonale (HR)-positivo", dato che la maggior parte di tutti i tumori al seno sono ER-positivi o ER e PR-positivi e il sottogruppo di tumori ER negativi/PR-positivi è relativamente raro.

L'entità della riduzione del rischio derivante dalla terapia endocrina adiuvante dipende dal livello di espressione ER e dal punteggio di recidiva (RS) dei risultati del test di espressione genica. Un basso livello di espressione ER ha meno probabilità di trarre beneficio dalla terapia endocrina e un alto RS otterrà meno benefici dalla sola terapia endocrina rispetto alle pazienti con RS basso.

Le pazienti con tumori invasivi della mammella che sono HR- positivi dovrebbero essere considerate per la terapia endocrina adiuvante, indipendentemente dall'età della paziente, dallo stato dei linfonodi o dalla somministrazione di una chemioterapia adiuvante.²⁷⁷ Alcuni studi selezionati suggeriscono che i tumori al seno HER2-positivi possono essere meno sensibili ad alcune terapie endocrine, anche se altri studi non hanno confermato tale scoperta.²⁷⁸⁻²⁸⁶ Un'analisi retrospettiva dei blocchi tumorali raccolti nello studio ATAC ha indicato che l'amplificazione HER2 è un marcitore di resistenza endocrina relativa indipendente dal tipo di terapia endocrina.²⁸⁷ Tuttavia, dato il profilo di tossicità favorevole delle terapie endocrine disponibili, il Comitato raccomanda l'uso della terapia endocrina adiuvante nella maggior parte delle pazienti con cancro del seno HR-positivo, indipendentemente dallo stato della menopausa, dall'età o dallo stato HER2 del tumore.

Tamoxifene: La terapia endocrina adiuvante più consolidata è il tamoxifene per le pazienti sia in pre-menopausa che in post-menopausa.⁵⁹ Nelle pazienti con cancro del seno ER-positivo, il tamoxifene adiuvante riduce le probabilità annuali di recidiva del 41% e le probabilità annuali di decesso del 31%, indipendentemente dall'uso della chemioterapia, dall'età della paziente, dallo stato della menopausa o dallo stato ALN.⁵⁹ Nelle pazienti che ricevono sia il tamoxifene che la chemioterapia, la chemioterapia dovrebbe essere somministrata per prima, seguita dal tamoxifene in sequenza.²⁸⁸ Studi prospettici randomizzati hanno dimostrato che 5 anni di tamoxifene sono più efficaci di 1 o 2 anni di tamoxifene.^{289,290}

Lo studio ATLAS ha assegnato in modo casuale pazienti in pre- e post-menopausa a 5 o 10 anni (terapia estesa) di tamoxifene. Le analisi dei risultati di 6.846 pazienti con malattia ER-positiva hanno mostrato che estendendo il trattamento adiuvante a 10 anni, il rischio di recidiva e di mortalità legata al cancro del seno era ridotto.²⁹¹ Il rischio di recidiva durante gli anni da 5 a 14 era del 21,4% per le pazienti che



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

ricevevano tamoxifene vs. il 25,1% dei soggetti di controllo (riduzione assoluta di recidiva del 3,7%). Le pazienti cui è stato somministrato il tamoxifene per 10 anni hanno avuto una maggiore riduzione del rischio di progressione, forse a causa di un effetto "carryover". La riduzione del rischio di recidiva era 0,90 (IC 95%, 0,79-1,02) durante i 5-9 anni di trattamento con tamoxifene e 0,75 (0,62-0,90) dopo 10 anni di trattamento. Sono state anche registrate riduzioni nell'incidenza del carcinoma mammario contralaterale. Inoltre, una riduzione della mortalità era evidente anche dopo il completamento di 10 anni di trattamento con tamoxifene. Per quanto riguarda la tossicità, gli effetti avversi più importanti notati in tutte le pazienti nello studio ATLAS dopo 10 anni di trattamento con tamoxifene sono stati un aumento del rischio di tumore endometriale e di embolia polmonare.²⁹¹ I risultati dello studio aTTom confermano la riduzione significativa di recidiva e decesso per cancro del seno osservata nello studio ATLAS con 10 vs. 5 anni di terapia con tamoxifene.²⁹²

Inibitori dell'aromatasi: diversi studi hanno valutato gli inibitori dell'aromatasi (AI) nel trattamento delle pazienti in post-menopausa con cancro del seno allo stadio iniziale. Questi studi hanno utilizzato gli AI come terapia adiuvante iniziale, come terapia sequenziale dopo 2 o 3 anni di tamoxifene o come terapia estesa dopo 4,5-6 anni di tamoxifene. Gli AI non sono attivi nel trattamento delle pazienti con ovaie funzionanti e non devono essere usati nelle pazienti la cui funzione ovarica non può essere valutata in modo affidabile a causa dell'amenorrea indotta dal trattamento.

I risultati di due studi clinici prospettici e randomizzati hanno fornito l'evidenza di un beneficio in termini di OS per le pazienti con carcinoma mammario allo stadio iniziale che vengono sottoposte a una terapia endocrina iniziale con tamoxifene seguita sequenzialmente da anastrozolo (HR, 0,53; IC 95%, 0,28-0,99; $P = 0,045$) o exemestane (HR, 0,83; IC 95%, 0,69-1,00; $P = 0,05$ [escluse le pazienti con malattia ER-negativa]) rispetto al tamoxifene come unica terapia endocrina.^{293,294} Inoltre, lo studio NCIC-CTG MA-17 ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza con una terapia estesa con letrozolo rispetto al placebo nelle pazienti con cancro del seno ALN-positivo (ma non linfonodo negativo), ER-positivo.²⁹⁵ Il tamoxifene e gli inibitori dell'aromatasi hanno profili di effetti collaterali diversi. Entrambi contribuiscono alle vampate di calore e alla sudorazione notturna e possono

causare seccachezza vaginale. Gli AI sono più comunemente associati a sintomi muscoloscheletrici, osteoporosi e aumento del tasso di fratture ossee, mentre il tamoxifene è associato a un aumento del rischio di cancro uterino e di trombosi venosa profonda.

Due studi hanno esaminato il trattamento endocrino adiuvante iniziale con tamoxifene o un AI. Lo studio ATAC ha dimostrato che l'anastrozolo è superiore al tamoxifene o alla combinazione di tamoxifene e anastrozolo nella terapia endocrina adiuvante delle pazienti in post-menopausa con cancro del seno HR-positivo.^{296,297} Con una mediana di 100 mesi di follow-up, i risultati in 5.216 pazienti in post-menopausa con cancro del seno HR-positivo allo stadio iniziale arruolate nel trial ATAC hanno dimostrato meno recidive (HR per DFS, 0,85; IC 95%, 0,76-0,94; $P = 0,003$) con anastrozolo rispetto al tamoxifene.²⁹⁸ Non è stata osservata alcuna differenza nella sopravvivenza (HR, 0,90; IC 95%, 0,75-1,07; $P = 0,2$). Le pazienti nel gruppo combinato tamoxifene e anastrozolo non hanno ottenuto alcun beneficio rispetto a quelle nel gruppo tamoxifene, suggerendo un possibile effetto deleterio dal debole effetto estrogenico del tamoxifene nelle pazienti con eliminazione quasi completa dei livelli di estrogeni endogeni.²⁹⁷ I sotto-protocolli dello studio ATAC mostrano un effetto minore dell'anastrozolo rispetto al tamoxifene sul tessuto endometriale;²⁹⁹ effetti simili di anastrozolo e tamoxifene sulla qualità della vita, con la maggior parte delle pazienti che riferisce che la qualità generale della vita non è stata significativamente compromessa;³⁰⁰ una maggiore perdita di densità minerale ossea con l'anastrozolo;³⁰¹ una piccola interferenza farmacocinetica dell'anastrozolo in presenza di tamoxifene di significato non chiaro;³⁰² e nessuna prova di interazione tra la chemioterapia precedente e l'anastrozolo.³⁰³

BIG 1-98 è uno studio randomizzato che sta sottoponendo a test l'uso di tamoxifene da solo per 5 anni, letrozolo da solo per 5 anni o tamoxifene per 2 anni seguito in sequenza da letrozolo per 3 anni o letrozolo per 2 anni seguito in sequenza da tamoxifene per 3 anni. Una prima analisi ha confrontato il tamoxifene da solo vs. il letrozolo da solo, includendo le pazienti nei bracci sequenziali durante i primi 2 anni di trattamento.³⁰⁴ Con 8.010 pazienti incluse nell'analisi, la DFS è stata superiore nelle pazienti trattate con letrozolo (HR, 0,81; IC 95%, 0,70-0,93; log rank $P = 0,003$). Non è stata osservata alcuna interazione tra l'espressione di PR e il beneficio. Non è stata osservata alcuna differenza nella OS. Un confronto degli



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

effetti collaterali cardiovascolari nei bracci di tamoxifene e letrozolo dello studio BIG 1-98 ha mostrato che l'incidenza complessiva degli eventi avversi cardiaci era simile (letrozolo, 4,8%; tamoxifene, 4,7%). Tuttavia, l'incidenza di eventi avversi cardiaci di grado 3-5 era significativamente più alta nel braccio di letrozolo e sia l'incidenza complessiva che l'incidenza di eventi tromboembolici di grado 3-5 era significativamente più alta nel braccio di tamoxifene.³⁰⁵ Inoltre, è stata osservata una maggiore incidenza di fratture ossee per le pazienti nel braccio letrozolo rispetto a quelle nel braccio tamoxifene (9,5% vs. 6,5%).³⁰⁶ Dopo un follow-up più lungo (mediana 71 mesi) non è stato notato alcun miglioramento significativo nella DFS con tamoxifene seguito da letrozolo o la sequenza inversa rispetto al solo letrozolo (HR per tamoxifene seguito da letrozolo, 1,05; 99% CI, 0,84-1,32; HR per letrozolo seguito da tamoxifene, 0,96; 99% CI, 0,76-1,21).³⁰⁷

Cinque trial hanno studiato l'uso del tamoxifene per 2 o 3 anni seguito in sequenza da un AI di terza generazione rispetto al tamoxifene continuato nelle pazienti in post-menopausa. Lo studio Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) ha randomizzato 426 pazienti in post-menopausa con cancro del seno che avevano completato 2 o 3 anni di tamoxifene suddividendole tra il proseguimento con tamoxifene e il passaggio ad anastrozolo per completare un totale di 5 anni di terapia endocrina.³⁰⁸ L'HR per la ricaduta ha fortemente favorito il trattamento sequenziale con anastrozolo (HR, 0,35; IC 95%, 0,18-0,68; $P = 0,001$) con una tendenza verso un minor numero di decessi ($P = 0,10$).³⁰⁸ I risultati aggiornati di questo studio mostrano un HR per la sopravvivenza libera da recidiva di 0,56 (IC 95%, 0,35-0,89; $P = 0,01$); il valore P per l'analisi OS è rimasto a 0,1.³⁰⁹ Lo studio IES ha randomizzato 4.742 pazienti in post-menopausa con cancro del seno che avevano completato un totale di 2 o 3 anni di tamoxifene suddividendole tra il proseguimento di tamoxifene e il passaggio a exemestane per completare un totale di 5 anni di terapia endocrina.³¹⁰ I risultati a una mediana di 55,7 mesi di follow-up hanno dimostrato la superiorità di exemestane sequenziale in termini di DFS (HR, 0,76; IC 95%, 0,66-0,88; $P = 0,0001$) con una differenza significativa in OS solo in pazienti con tumori ER-positivi (HR, 0,83; IC 95%, 0,69-1,00; log rank $P = 0,05$). È stata anche riportata un'analisi combinata, pianificata prospetticamente, di 3.224 pazienti arruolate nello studio ABCSG 8 e nello studio ARNO 95.³¹¹ Le pazienti in questa analisi combinata sono state randomizzate dopo 2 anni di tamoxifene per completare 5 anni di tamoxifene adiuvante o 3 anni di anastrozolo.

Con 28 mesi di follow-mediano disponibile, la sopravvivenza libera da eventi era superiore con il crossover all'anastrozolo (HR, 0,60; IC 95%, 0,44-0,81; $P = 0,0009$). Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza. Un'analisi del solo studio ARNO 95 dopo 58 mesi di follow-up mediano ha dimostrato che il passaggio da tamoxifene ad anastrozolo era associato ad aumenti significativi sia nella DFS (HR, 0,66; IC 95%, 0,44-1,00; $P = 0,049$) che nella OS (HR, 0,53; IC 95%, 0,28-0,99; $P = 0,045$).²⁹⁴ Una meta-analisi degli studi ABCSG 8, ARNO 95 e ITA ha mostrato un miglioramento significativo nella OS (HR, 0,71; IC 95%, 0,52-0,98; $P = 0,04$) con il passaggio all'anastrozolo.³¹²

Lo studio TEAM ha confrontato il trattamento di exemestane da solo rispetto alla terapia sequenziale di tamoxifene per 2,5 a 3,0 anni seguita da exemestane per completare 5 anni di terapia ormonale.³¹³ Alla fine dei 5 anni, l'85% delle pazienti nel gruppo sequenziale vs. l'86% nel gruppo exemestane era libero da malattia (HR, 0,97; IC 95%, 0,88-1,08; $P = 0,60$). Ciò è coerente con i dati dello studio BIG 1-98,³⁰⁷ in cui il tamoxifene seguito da letrozolo o la sequenza inversa di letrozolo seguito da tamoxifene non erano associati a differenze significative nell'efficacia rispetto alla monoterapia con letrozolo dopo un follow-mediano di 71 mesi.

Il Comitato NCCN non rileva differenze significative in termini di efficacia o tossicità tra gli AI disponibili: anastrozolo, letrozolo ed exemestane. Tutti e tre hanno mostrato profili di efficacia antitumorale e di tossicità simili in studi randomizzati in setting adiuvanti.

Soppressione della funzionalità ovarica e terapia endocrina:

La soppressione della funzione ovarica (OFS) si ottiene con un agonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH), l'ovarectomia o l'irradiazione ovarica. Gli agonisti GnRH disponibili negli Stati Uniti includono la goserelina e il leuprolide. L'OFS viene generalmente presa in considerazione nelle pazienti in pre-menopausa e per i tumori con rischio di recidiva sufficientemente elevato per cui l'ulteriore riduzione assoluta della recidiva rispetto al solo tamoxifene vale la tossicità aggiuntiva (giovane età, tumore di alto grado, coinvolgimento linfonodale). Una discussione equilibrata dei rischi e dei benefici associati all'OFS, compresi i potenziali effetti collaterali della menopausa precoce, è fondamentale.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

In due studi randomizzati (TEXT e SOFT), le pazienti in pre-menopausa con cancro del seno HR-positivo in stadio iniziale sono state assegnate a ricevere un AI (exemestane) più OFS o tamoxifene più OFS per un periodo di 5 anni.³¹⁴ La soppressione della produzione ovarica di estrogeni è stata ottenuta con l'agonista del GnRH triptorelina, l'ovarectomia o l'irradiazione ovarica. La DFS è stata del 92,8% nel gruppo exemestane più OFS, rispetto all'88,8% nel gruppo tamoxifene più OFS (HR per la recidiva, 0,66; IC 95%, 0,55-0,80; $P < 0,001$).³¹⁴ L'OS non differiva significativamente tra i due gruppi (HR per decesso nel gruppo exemestane più OFS, 1,14; IC 95%, 0,86-1,51; $P = 0,37$).³¹⁴

L'analisi del follow-up mediano di 9 anni degli studi TEXT-SOFT ha mostrato miglioramenti sostenuti nella DFS con exemestane più OFS rispetto a tamoxifene più OFS (HR 0,77; IC 95%, 0,67-0,90) e nell'intervallo libero da recidiva a distanza ma non nella OS (HR, 0,98; IC 95%, 0,79-1,22).³¹⁵ In definitiva, con un follow-up più lungo (mediana = 13 anni), è stata dimostrata una OS per OFS + exemestane nelle pazienti ad alto rischio di recidiva, ma non in exemestane più OFS nelle pazienti con rischio inferiore di recidiva non sottoposte a chemioterapia.³¹⁶

Il beneficio dell'OFS nelle pazienti in pre-menopausa ad alto rischio di recidiva è stato evidenziato anche dai risultati dello studio ASTRA. Tale studio ha analizzato pazienti in pre-menopausa ($n = 1.483$) con carcinoma mammario HR-positivo di età inferiore a 45 anni trattate con chirurgia e chemioterapia (come terapia adiuvante o pre-operatoria) e con somministrazione di 5 anni di tamoxifene da solo o di anni 5 di tamoxifene con OFS per 2 anni. La DFS a 8 anni con tamoxifene più OFS è stata dell'85,4% rispetto all'80,2% con il solo tamoxifene (HR- 0,67; IC 95%, 0,51-0,87).³¹⁷

I risultati degli studi TEXT-SOFT suggeriscono una durata ottimale dell'OFS di 5 anni e i dati dello studio ASTRA suggeriscono un beneficio con un minimo di almeno 2 anni di OFS. Il Comitato NCCN ha incluso l'OFS più la terapia endocrina per 5 anni come opzione per le pazienti in pre-menopausa con carcinoma mammario HR-positivo a più alto rischio di recidiva (es. giovane età, tumore di grado alto, coinvolgimento linfonodale). Le pazienti in pre-menopausa che desiderano continuare la terapia endocrina adiuvante dopo l'interruzione della soppressione ovarica devono continuare con tamoxifene vs. AI.

Durata della terapia endocrina adiuvante

La terapia endocrina adiuvante è raccomandata per un minimo di 5 anni. Una recente analisi retrospettiva dell'Università di Oxford ha studiato il rischio di recidiva dal 5° al 20° anno dopo 5 anni di terapia endocrina.³¹⁸ Questi dati hanno mostrato un notevole rischio di recidiva tra i 5 e i 20 anni nelle pazienti trattate con 5 anni iniziali di terapia endocrina.³¹⁸ Dati sono ora emersi che dimostrano il beneficio della terapia endocrina estesa nel migliorare la DFS.

I dati dello studio ATLAS (discusso sopra)²⁹¹ e lo studio aTTom confermano una maggiore riduzione di recidiva e mortalità per cancro del seno con 10 rispetto a 5 anni di terapia con tamoxifene.²⁹²

Per quelle trattate inizialmente con tamoxifene adiuvante, ci sono evidenze in diversi studi randomizzati del beneficio della terapia endocrina adiuvante estesa. I risultati dello studio MA-17 in 5.187 pazienti che avevano completato da 4,5 a 6 anni di tamoxifene adiuvante hanno dimostrato che la terapia estesa con letrozolo fornisce un beneficio nelle pazienti in post-menopausa con cancro del seno HR-positivo allo stadio iniziale.^{295,319} Con un follow-up mediano di 64 mesi, il letrozolo è stato associato a una migliore DFS (HR 0,52, IC 95% 0,45-0,61) e una migliore OS (HR, 0,61; IC 95%, 0,52-0,71) rispetto al placebo.³²⁰

In un'analisi di coorte separata dello studio MA-17, l'efficacia del letrozolo rispetto al placebo è stata valutata dopo il mascheramento dello studio nelle 1.579 pazienti che erano state assegnate in modo casuale al placebo dopo 4,5-6 anni di tamoxifene.^{321,322} Il tempo mediano dal completamento del tamoxifene era di 2,8 anni. Sia la DFS che la OS a distanza sono state significativamente migliorate nel gruppo che ha ricevuto il letrozolo, fornendo così alcune prove dell'efficacia del letrozolo in pazienti che avevano ricevuto da 4,5 a 6 anni di terapia con tamoxifene seguita da nessuna terapia endocrina per un lungo periodo. Un'analisi formale della qualità della vita ha dimostrato una ragionevole conservazione della qualità della vita durante la terapia endocrina estesa, anche se le pazienti possono manifestare sintomi della menopausa e perdita di densità minerale ossea.^{323,324} Non sono disponibili dati sull'uso degli inibitori dell'aromatasi per più di 5 anni o sugli effetti tossici a lungo termine di un trattamento prolungato. Inoltre, i dati dello studio



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

ATLAS non forniscono indicazioni chiare per il trattamento delle pazienti in post-menopausa.²⁹¹ Non ci sono dati disponibili che suggeriscano che un AI per 5 anni sia migliore in termini di beneficio a lungo termine rispetto a 10 anni di tamoxifene.

Nel trial di estensione dello studio ABCSG 6, le pazienti in post-menopausa HR-positive hanno ricevuto 5 anni di tamoxifene adiuvante e sono state randomizzate a 3 anni di anastrozolo o nessuna ulteriore terapia.³²⁵ Ad un follow-up mediano di 62,3 mesi, le pazienti che hanno ricevuto anastrozolo (n = 387) hanno riportato un rischio di recidiva statisticamente significativamente ridotto rispetto alle pazienti che non hanno ricevuto ulteriori trattamenti (n = 469; HR, 0,62; IC 95%, 0,40-0,96; P = 0,031).³²⁵

Le differenze nella concezione e nelle popolazioni delle pazienti degli studi sugli inibitori dell'aromatasi non consentono il confronto diretto dei risultati ottenuti. Una meta-analisi degli studi adiuvanti degli inibitori dell'aromatasi rispetto al tamoxifene da solo o dopo 2 o 3 anni di tamoxifene ha documentato tassi di recidiva inferiori con il regime contenente l'inibitore dell'aromatasi, senza un chiaro impatto sulla OS.³²⁶ Non è noto se l'uso iniziale, sequenziale o prolungato degli inibitori dell'aromatasi adiuvanti sia la strategia ottimale.

Nelle pazienti inizialmente trattate con un AI, uno studio randomizzato di fase III (MA17.R) ha valutato gli effetti dell'estensione della terapia AI adiuvante da 5 a 10 anni.³²⁷ Le pazienti in post-menopausa che avevano completato 4,5-6 anni di terapia con un AI (con una durata media del precedente tamoxifene di 5 anni), sono state randomizzate a letrozolo o placebo per altri 5 anni.³²⁷ Il miglioramento è stato osservato nella DFS a cinque anni nelle pazienti che hanno ricevuto letrozolo rispetto a quelle che hanno ricevuto placebo (95% [IC 95%, 93-96%] vs. 91% [IC 95%, 89-93%]). Il tasso annuo di cancro del seno contralaterale riportato era inferiore con letrozolo (0,49% vs. 0,21%; HR 0,42; IC 95%, 0,22-0,81%). Tuttavia, una maggiore durata dell'AI ha comportato effetti avversi a carico delle ossa più frequenti rispetto a coloro che hanno ricevuto il placebo e non è stato osservato alcun miglioramento per la OS. Gli effetti avversi a carico delle ossa includevano dolore osseo (18% vs. 14%), fratture (14% vs. 9%) e osteoporosi di nuova insorgenza (11% vs. 6%).³²⁷ Le pazienti ad alto rischio di recidiva (ad es., quelle

con coinvolgimento linfonodale) possono trarre beneficio da un somministrazione estesa di AI (7,5-10 anni in totale).^{328,329}

Raccomandazioni NCCN: La decisione se estendere o meno il trattamento adiuvante sulla base delle evidenze disponibili deve essere individualizzata. Quando si considera la terapia endocrina, il Comitato raccomanda le seguenti opzioni di terapia endocrina adiuvante per le pazienti affette da carcinoma mammario allo stadio iniziale.

Terapia endocrina adiuvante per le pazienti in post-menopausa: Il Comitato NCCN raccomanda la somministrazione di un AI come terapia adiuvante iniziale per 5 anni (categoria 1); e tamoxifene per 2-3 anni seguiti da una delle seguenti opzioni: AI per completare i 5 anni di terapia endocrina adiuvante (categoria 1) o 5 anni di terapia AI (categoria 2B); o tamoxifene per da 4,5 a 6 anni seguito da 5 anni di AI (categoria 1) o valutazione della somministrazione di tamoxifene fino a 10 anni. Nelle pazienti in post-menopausa, l'uso del tamoxifene da solo per 5 anni (categoria 1) o fino a 10 anni è limitato alle pazienti che rifiutano o che hanno una controindicazione agli AI.

Terapia endocrina adiuvante per le pazienti in pre-menopausa: Se in pre-menopausa alla diagnosi, il Comitato NCCN raccomanda 5 anni di tamoxifene da solo (categoria 1) o tamoxifene con OFS (categoria 1) o OFS più AI per 5 anni (categoria 1). Le pazienti che sono in pre-menopausa alla diagnosi e che diventano amenorroiche con la chemioterapia possono avere una produzione continua di estrogeni dalle ovaie senza mestruazioni. Lo stato di menopausa non può essere determinato durante il trattamento con OFS. Gli AI possono stimolare la funzionalità ovarica. Per garantire un vero stato post-menopausale, è obbligatorio valutare in serie LH, FSH ed estradiolo circolanti quando si valuta questo sottogruppo per la terapia con AI.^{330,331} La frequenza dei test dei livelli di estradiolo e FSH/LH deve essere individualizzata.

Dopo 5 anni di terapia endocrina iniziale, per le pazienti che in quel momento sono in post-menopausa (incluse quelle che sono entrate in post-menopausa nei 5 anni di terapia con tamoxifene), il Comitato NCCN raccomanda di valutare una terapia estesa con un AI fino a 5 anni (categoria 1) oppure, sulla base ai dati dello studio



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

ATLAS, tamoxifene per altri 5 anni. Per coloro che rimangono in pre-menopausa dopo i 5 anni iniziali di tamoxifene, il comitato raccomanda di valutare la continuazione fino a 10 anni della terapia con tamoxifene.

Ulteriori considerazioni durante la terapia endocrina adiuvante: La gestione dei sintomi per le pazienti in terapia endocrina adiuvante spesso richiede il trattamento delle vampe di calore e della depressione concomitante.

La venlafaxina, un inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) è stata studiata ed è efficace nel diminuire le vampe di calore.³³²⁻³³⁵ Ci sono prove che suggeriscono che l'uso concomitante di tamoxifene con alcuni SSRI (ad es., paroxetina, fluoxetina) può diminuire i livelli plasmatici di endoxifene, un metabolita attivo del tamoxifene.^{336,337} Questi SSRI/SNRI possono interferire con la conversione enzimatica del tamoxifene in endoxifene inibendo una particolare isoforma dell'enzima citocromo P-450 (CYP450). Gli individui con alleli *CYP2D6* di tipo selvatico sono classificati come metabolizzatori estensivi del tamoxifene. Quelli con uno o due alleli varianti con attività ridotta o nulla sono designati come metabolizzatori intermedi e poveri metabolizzatori, rispettivamente. Gli inibitori blandi del CYP2D6 come citalopram, escitalopram, sertralina e venlafaxina sembrano non avere alcun effetto o un effetto solo minimo sul metabolismo del tamoxifene.^{330,338,339}

Con rispetto allo stato di mutazione del CYP2D6, un grande studio retrospettivo su 1.325 pazienti ha rilevato che il tempo di recidiva della malattia è significativamente ridotto nei metabolizzatori poveri del tamoxifene.³⁴⁰ Tuttavia, lo studio BIG 1-98 ha riportato l'esito basato sul genotipo CYP2D6 in un sottogruppo di pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario invasivo precoce e responsivo endocrino. Lo studio non ha trovato alcuna correlazione tra lo stato allelico di CYP2D6 e l'esito della malattia o tra lo stato allelico di CYP2D6 e gli effetti avversi legati al tamoxifene.³⁴¹ Un'analisi genetica dello studio ATAC non ha trovato alcuna associazione tra il genotipo CYP2D6 e gli esiti clinici.^{342,343} Date le prove al momento limitate e contrastanti,³⁴⁴ il Comitato per il cancro del seno (Breast Cancer Panel) NCCN non raccomanda il test CYP2D6 come strumento per determinare la strategia endocrina adiuvante ottimale. Questa raccomandazione è coerente con le linee guida ASCO.³⁴⁵ Quando si prescrive un inibitore selettivo della ricaptazione

della serotonina (SSRI), è ragionevole evitare agenti inibitori potenti e intermedi del CYP2D6, in particolare paroxetina e fluoxetina, se esiste un'alternativa adeguata.

Per le pazienti che assumono tamoxifene, pur essendo consigliato uno screening ginecologico adeguato all'età, il ricorso all'ecografia pelvica annuale di routine non è raccomandato. Per le pazienti che assumono un AI o che manifestano un'insufficienza ovarica secondaria al trattamento dovrebbero sottoporsi al monitoraggio della salute delle ossa con determinazione della densità minerale ossea al basale e successivamente a intervalli regolari. Il Comitato sconsiglia l'uso di modulatori ER selettivi per il trattamento di osteoporosi o osteopenia nelle pazienti con tumore mammario. L'uso di un bifosfonato (orale/IV) o denosumab è raccomandato per mantenere o migliorare la densità minerale ossea e ridurre il rischio di fratture nelle pazienti in post-menopausa (naturale o indotta) sottoposte a una terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi. La durata ottimale di entrambe le terapie non è stata stabilita. La durata ottimale e i benefici oltre i 3 anni non sono noti. I fattori da considerare per la durata della terapia anti-osteoporosi includono la densità minerale ossea, la risposta alla terapia e i fattori di rischio per frattura e perdita ossea continua. Ci sono rapporti di casi di fratture spontanee dopo la sospensione del denosumab. Le pazienti trattate con bifosfonati o denosumab dovrebbero sottoporsi a esame dentale di odontoiatria preventiva prima dell'inizio della terapia e devono assumere integratori di calcio e vitamina D.

Il beneficio incrementale dell'aggiunta di una chemioterapia adiuvante alla terapia endocrina in pazienti con basso rischio clinico di recidiva, come quelle con tumori molto piccoli, di basso grado, linfonodali negativi è relativamente piccolo.³⁴⁶ La decisione di somministrare o meno una chemioterapia adiuvante in pazienti con tumori HR-positivi, HER2-negativi si basa su molti fattori tra cui lo stato dei linfonodi, le dimensioni, il grado, l'invasione linfovascolare, l'età, le condizioni di comorbidità e/o i risultati di un test del profilo di espressione genica utilizzando test multigenici.

-Diversi test genomici disponibili in commercio sono utili per determinare la prognosi prevedendo la recidiva a distanza, la recidiva locale o la sopravvivenza. Di questi, solo uno, il test a 21 geni (Oncotype Dx) è stato convalidato clinicamente per predire il beneficio dell'aggiunta della chemioterapia adiuvante per ridurre ulteriormente il rischio di recidiva.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Test a 21- geni (Oncotype DX) nella malattia linfonodo negativa, HR-positivo, HER2-negativo: Il punteggio di recidiva (RS) del test a 21 geni è uno dei test genomici multigenici più convalidati. Il punteggio RS è utile per determinare la prognosi nelle pazienti con tumori HR-positivi, HER2-negativi trattati con la sola terapia endocrina, con previsione della recidiva locoregionale e a distanza.³⁴⁷⁻³⁴⁹ Questo test è stato anche convalidato per prevedere il beneficio dell'aggiunta della chemioterapia adiuvante alla terapia endocrina adiuvante per le pazienti con cancro del seno HR-positivo, HER2-negativo, linfonodi negativi.^{286,350,351}

Tra le pazienti con tumori T1b/c e T2, linfonodo-negativo, HR-positivo, HER2-negativo con RS tra 0-10, il rischio di recidiva a distanza è basso e queste pazienti non traggono alcun beneficio incrementale dall'aggiunta di una chemioterapia adiuvante alla terapia endocrina.^{286,352} All'altra estremità dello spettro, le pazienti con tumori con linfonodi negativi, HR-positivi, HER2-negativi con alto RS (≥ 31) hanno un rischio maggiore di recidiva a distanza e le analisi secondarie degli studi prospettici dimostrano un chiaro beneficio dalla chemioterapia adiuvante.^{286,353}

-Per quelle con RS intermedio (11-25), lo studio TAILORx su pazienti in post-menopausa ($n = 6.711$) con carcinoma mammario con linfonodi negativi, HR-positivo, HER2-negativo, ha mostrato tassi di sopravvivenza libera da malattia a 9 anni simili nelle pazienti che hanno ricevuto chemioterapia adiuvante seguita da terapia endocrina rispetto a chi ha ricevuto la sola terapia endocrina.³⁵³ Tuttavia, in un'analisi di sottogruppo, le pazienti con età pari o inferiore a 50 anni con RS 16-25 avevano tassi significativamente più bassi di recidiva a distanza con l'aggiunta di chemioterapia adiuvante alla terapia endocrina.³⁵³ Il cutoff per RS basso, intermedio e alto in TAILORx differisce da quello in NSABP B-20. NSABP-B20 è stato il primo studio a convalidare il test a 21 geni sia come strumento prognostico che predittivo e ha identificato i cutoff del punteggio RS predittivi dell'entità del beneficio della chemioterapia nelle pazienti con cancro del seno linfonodo-negativo, HR-positivo.⁷

21-gene assay (Oncotype DX) in Node- positive, HR-positive, HER2-negative disease: Nello studio West German Plan B, le pazienti ($n = 110$) con tumori linfonodo-positivo, HR-positivo, HER2-negativo e RS di ≤ 11 hanno mostrato una

sopravvivenza libera dalla malattia a 5 anni del 94,4% quando trattate con la sola terapia endocrina.³⁵⁴ In un'analisi secondaria di un registro prospettico di pazienti con tumori HR-positivi, HER2-negativi, linfonodi-positivi, il rischio di recidiva a distanza a 5 anni nelle pazienti con un RS <18 , trattate con la sola terapia endocrina, era del 2,7%.³⁵⁵ Questi risultati suggeriscono che nelle pazienti con malattia linfonodale limitata (1-3 linfonodi positivi) e bassa RS, il beneficio assoluto della chemioterapia è probabilmente molto piccolo.^{355,356}

C'è un chiaro beneficio dalla chemioterapia adiuvante in pazienti con tumori con linfonodi positivi, HR-positivi, HER2-negativi, se la RS è alta (≥ 31). In un'analisi secondaria dello studio SWOG 8814 su pazienti con tumori HR-positivi, linfonodi-positivi, un RS elevato (≥ 31) era predittivo del beneficio della chemioterapia. Questo studio ha valutato campioni di cancro del seno da pazienti in post-menopausa con tumore HR-positivo e linfonodi positivi ($n = 367$) randomizzate alla terapia endocrina con tamoxifene da solo o alla chemioterapia con CAF seguita da tamoxifene.³⁵⁰ Rispetto al tamoxifene da solo, il trattamento con CAF tra le pazienti con alto RS (≥ 31) ha portato a un miglioramento della DFS a 10 anni (55% vs. 43%; HR 0,59; IC 95%, 0,35--1,01) e della OS (73% vs. 54%; HR 0,56; IC 95% 0,31-1,02).³⁵⁰

Lo studio Southwest Oncology Group (SWOG) S1007 RxPONDER,³⁵⁷ ha assegnato le pazienti con 1-3 linfonodi positivi, tumore HR-positivo, HER2-negativo e RS ≤ 25 alla terapia endocrina standard con o senza chemioterapia adiuvante. I risultati hanno dimostrato che l'aggiunta della chemioterapia adiuvante alla terapia endocrina ha migliorato la sopravvivenza libera da malattia invasiva tra le pazienti in pre-menopausa, ma non in post-menopausa, con cancro del seno positivo ai recettori ormonali, HER2 negativo, linfonodi positivi e con punteggio di recidiva del test a 21 geni fino a 25.

Test a 70-geni (MammaPrint): I risultati dello studio randomizzato MINDACT,³⁵⁹ hanno dimostrato che il test a 70 geni può identificare un sottogruppo di pazienti che hanno una bassa probabilità di recidiva a distanza nonostante le caratteristiche cliniche ad alto rischio (in base a dimensioni del tumore, grado, stato nodale). In questo studio, il 79% aveva malattia linfonodo negativa e il 21% aveva 1-3 linfonodi positivi e tutte le pazienti sono state sottoposte a una valutazione del rischio



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

secondo criteri clinici (usando Adjuvant! Online) e a valutazione del rischio genomico tramite il test a 70 geni.

Le pazienti con malattia a basso rischio secondo sia i criteri clinici che ai risultati del test genomico non hanno ricevuto la chemioterapia adiuvante, mentre le pazienti classificate ad alto rischio da entrambe le valutazioni hanno ricevuto la chemioterapia. Le pazienti con risultati discordanti (vale a dire alto rischio clinico/basso rischio genomico o basso rischio clinico/alto rischio genomico) sono state randomizzate al gruppo chemioterapia o al gruppo senza chemioterapia sulla base del risultato clinico o del risultato genomico. L'esito primario dello studio è stato raggiunto con la dimostrazione che tra le pazienti ad alto rischio clinico/basso rischio genomico, il tasso di sopravvivenza a 5 anni senza metastasi a distanza in coloro che non hanno ricevuto la chemioterapia adiuvante era del 94,7% (IC 95%, da 92,5 a 96,2).³⁵⁹

Nella popolazione da trattare, tra le pazienti ad alto rischio clinico / basso rischio genomico mediante il test a 70 geni, il tasso di sopravvivenza a 5 anni senza metastasi a distanza in coloro che sono state sottoposte a chemioterapia è stato del 95,9% (IC 95%, 94,0-97,2) rispetto al 94,4% (IC 95%, 92,3-95,9) di chi non ha ricevuto la chemioterapia (HR aggiustato per metastasi a distanza o decesso con la chemioterapia vs. senza chemioterapia 0,78; IC 95%, 0,50-1,21).³⁵⁹ Tra le pazienti a basso rischio clinico / alto rischio genomico, la sopravvivenza a 5 anni senza metastasi a distanza è stata del 95,8% con la chemioterapia (IC 95%, 92,9-97,6), rispetto a un tasso del 95,0% (IC 95%, 91,8-97,0%) senza chemioterapia (HR aggiustato per metastasi a distanza o decesso con chemioterapia vs. senza chemioterapia, 1,17; IC 95%, 0,59-2,28). Questi dati suggeriscono che i risultati della firma genica a 70 geni non forniscono prove per formulare raccomandazioni sulla chemioterapia per le pazienti a basso rischio clinico.³⁵⁹

In un'analisi di sottogruppo per stato linfonodale, tra le pazienti linfonodo negativo con alto rischio clinico/basso rischio genomico, il tasso di sopravvivenza a 5 anni senza metastasi a distanza era del 95,7% (IC 95%, da 93,0 a 97,4) in coloro che hanno ricevuto la chemioterapia adiuvante rispetto al 93,2% (IC 95%, da 90,1 a 95,4) in coloro che non hanno ricevuto la chemioterapia.³⁵⁹ Tra le pazienti con

1-3 linfonodi positivi, i tassi di sopravvivenza senza metastasi a distanza erano del 96,3% (IC 95%, da 93,1 a 98,1) in coloro che hanno ricevuto la chemioterapia adiuvante vs. il 95,6 (IC 95%, da 92,7 a 97,4) in coloro che non hanno ricevuto la chemioterapia adiuvante.³⁵⁹ Questi dati suggeriscono che il beneficio aggiuntivo della chemioterapia adiuvante in pazienti con alto rischio clinico/basso rischio genomico è probabilmente piccolo.

Test a 50-geni (PAM50): Il punteggio del rischio di recidiva (ROR) del test a 50 geni (PAM-50) stratifica le pazienti con malattia HR-positiva in gruppi ad alto, medio e basso rischio. Diversi studi hanno dimostrato il valore prognostico del punteggio ROR nella stima del rischio di recidiva della malattia.³⁶⁰⁻³⁶²

In uno studio del database del Danish Breast Cancer Cooperative Group, le pazienti con tumori con linfonodo sentinella negativo e basso ROR avevano un rischio di recidiva a distanza del 5,0% (IC 95%, da 2,9% a 8,0%) mentre i tumori con alto ROR avevano un rischio di recidiva a distanza del 17,8% (IC 95%, da 14,0% a 22,0%).³⁶¹ Sulla base di queste analisi, le pazienti con tumori T1 e T2, HR-positivo, HER2-negativo, linfonodo sentinella negativo, punteggio ROR nella gamma bassa, indipendentemente dalle dimensioni del tumore, pone la paziente nella stessa categoria prognostica delle pazienti con tumori T1a-T1b, N0, M0.³⁶¹

Nelle pazienti con malattia con 1-3 linfonodi positivi, HR-positivo, HER2-negativo con basso punteggio di recidiva, il rischio di recidiva a distanza era inferiore al 3,5% a 10 anni con la sola terapia endocrina.³⁶¹ Nello studio TransATAC, nessuna recidiva a distanza è stata osservata a 10 anni in un gruppo simile.³⁶²

Test a 12-geni (EndoPredict): Questo test utilizza un set di 12 geni per calcolare un punteggio prognostico. Questo test sembra essere utile per identificare un sottogruppo di pazienti con tumori ER-positivi, HER2-negativi con rischio molto basso di recidiva senza chemioterapia adiuvante e utile per identificare pazienti a basso rischio di recidiva tardiva.³⁶³ In base ai risultati di due studi dell'Austrian Breast Cancer Study Group, ABCSG-6 e ABCSG-8, le pazienti con malattia HR-positivo, HER2-negativo, linfonodi sentinella negativi e basso score di rischio nel test genomico a 12 geni avevano un rischio di recidiva a distanza del 4% a 10 anni.³⁶³ Il valore prognostico del punteggio di rischio del test a 12 geni è risultato



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

indipendente dai fattori clinicopatologici convenzionali. Le pazienti con tumori T1 e T2 HR-positivi, HER2-negativi e linfonodi sentinella negativi, un punteggio di rischio del test a 12 geni basso colloca il tumore, indipendentemente dalla grandezza T, nella stessa categoria prognostica di T1a-T1b, N0, M0.

Nello studio TransATAC, le pazienti con 1-3 linfonodi sentinella positivi nel gruppo a basso rischio avevano un rischio del 5,6% di recidiva a distanza a 10 anni,³⁶² suggerendo che la chemioterapia sarebbe di beneficio limitato in tali pazienti.

Breast Cancer Index: Il Breast Cancer Index (BCI) è una combinazione di due profili, il rapporto dell'espressione HOXB13/IL17BR (rapporto H:I) e il Molecular Grade Index (MGI). Rispetto ai fattori prognostici clinici (ad es., età, dimensioni del tumore, grado del tumore e stato dei linfonodi), il rapporto H:I ha dimostrato di essere prognostico nel setting della monoterapia adiuvante con tamoxifene.^{362,364} L'aggiunta di MGI a H:I è stata determinata per fornire un'ulteriore discriminazione prognostica, portando al test BCI.³⁶⁴ In un'analisi secondaria dello studio ATAC, il test BCI si è mostrato prognostico nel cancro del seno con linfonodi sentinella negativi sia per la recidiva a distanza precoce (0-5 anni) che tardiva (5-10 anni).³⁶⁵ Per le pazienti con tumori T1 e T2 HR-positivi, HER2-negativi e linfonodi sentinella negativi, un BCI nel range di rischio basso, colloca il tumore, indipendentemente dalla grandezza T, nella stessa categoria prognostica di T1a-T1b, N0, M0. Analisi secondarie degli studi MA.17, Trans-aTTom e IDEAL hanno mostrato che nelle pazienti con tumori T1-T3, HR-positivi e linfonodi sentinella negativi o positivi, quelle che avevano un BCI (H/I) elevato hanno dimostrato miglioramenti significativi nella DFS quando la terapia endocrina adiuvante è stata estesa, rispetto al braccio di controllo.³⁶⁶⁻³⁶⁸ Considerando la capacità dei test multigenici di prevedere il beneficio della chemioterapia sistemica adiuvante e la capacità di determinare la prognosi prevedendo il rischio di recidiva a distanza, il Comitato NCCN ha riassunto le implicazioni del trattamento in base ai punteggi di rischio e allo stato linfonodale.

Test multigenici per i tumori HR-positivi e HER2-negativi con linfonodi ascellari negativi

I tumori piccoli (fino a 0,5 cm di diametro massimo) che non coinvolgono i linfonodi hanno una prognosi favorevole, quindi la chemioterapia adiuvante non è

raccomandata. Secondo il Comitato NCCN, la terapia endocrina adiuvante può essere presa in considerazione per questo gruppo di pazienti per ridurre il rischio di un secondo cancro del seno contralaterale, così come per il piccolo beneficio in termini di riduzione del rischio di recidiva locale/regionale e a distanza (categoria 2B).

Per le pazienti con tumori duttali o lobulari invasivi di diametro superiore a 0,5 cm e nessun interessamento linfonodale (linfonodo negativo), il Comitato NCCN raccomanda di prendere fortemente in considerazione il test RT-PCR a 21 geni per aiutare a stimare la probabilità di recidiva e il beneficio della chemioterapia (categoria 1). Il Comitato ha notato che su un'analisi esplorativa dallo studio TAILORx,³⁵³ la chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione per le pazienti di età pari o inferiore a 50 anni con un RS dal test a 21 geni di 16-25. Inoltre, le pazienti con tumori T1b con istologia di basso grado dovrebbero essere trattate con la monoterapia endocrina, poiché lo studio TAILORx³⁵³ non includeva pazienti con tali tumori.

Il Comitato nota che altri test prognostici multigenici possono essere considerati per aiutare a stimare il rischio di recidiva, tuttavia tali test non sono stati convalidati per prevedere il beneficio della chemioterapia sistemica. Inoltre, tra gli altri test, il Comitato ha elencato il test a 70 geni come opzione di categoria 1 sulla base dei risultati dello studio prospettico MINDACT³⁵⁹ che dimostra la capacità del test a 70 geni di identificare una buona popolazione a rischio genomico nonostante un alto rischio clinico, in cui la chemioterapia può essere omessa senza un effetto dannoso. L'alto rischio clinico nello studio MINDACT è stato definito per i tumori di grado 1 come >3 cm N0 o T2N1, per i tumori di grado 2 T2N0-1 e per i tumori di grado 3 T1c-2N0-1.

Inoltre, data l'assenza di differenze negli esiti con o senza chemioterapia nel gruppo discordante basso rischio clinico / alto rischio genomico, lo studio MINDACT suggerisce che il set di 70 geni non è utile per guidare le decisioni di chemioterapia sistemica in questo sottogruppo di pazienti.

Poiché i risultati dei diversi test potrebbero non concordare tra loro e dato che questi test non sono stati confrontati prospetticamente in modo diretto, i medici



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

dovrebbero ordinare solo uno dei test disponibili per un paziente e un tumore specifici.

Test multigenici per i tumori HR-positivi e HER2-negativi con linfonodi ascellari positivi

Per le pazienti con quattro o più linfonodi coinvolti, il Comitato raccomanda la chemioterapia sistemica adiuvante seguita da una terapia endocrina (categoria 1).

Le pazienti con meno di quattro linfonodi coinvolti o con pN1mi e meno di 2 mm di metastasi ai linfonodi ascellari, sono più spesso candidate alla chemioterapia in aggiunta alla terapia endocrina. Il Comitato raccomanda che la decisione clinica per la chemioterapia adiuvante sia basata su elementi di stratificazione del rischio clinico come le caratteristiche cliniche, lo stadio del tumore, la patologia e le condizioni di comorbidità. Se la paziente non è candidata alla chemioterapia, il Comitato raccomanda la sola terapia endocrina adiuvante (categoria 2A).

Per coloro che sono candidate alla chemioterapia sistemica adiuvante in base alle caratteristiche cliniche, allo stadio del tumore e alla patologia, il Comitato raccomanda di prendere in considerazione i test multigenici per valutare la prognosi come strumento per aiutare la decisione del trattamento. Il Comitato nota che nelle pazienti con tumori N1mi e N1, mentre i test multigenici devono ancora dimostrare la loro capacità predittiva in termini di beneficio della chemioterapia adiuvante, sono prognostici e possono essere utilizzati per identificare le pazienti a basso rischio che probabilmente trarranno poco o nessun beneficio assoluto dall'aggiunta di chemioterapia adiuvante alla terapia endocrina adiuvante. Un'analisi secondaria dello studio prospettico SWOG 8814 che utilizza il test a 21 geni non ha dimostrato alcun beneficio della chemioterapia per i pazienti con coinvolgimento di 1-3 linfonodi ascellari e basso RS, mentre l'aggiunta della chemioterapia adiuvante apporta un beneficio significativo alle pazienti con RS alto (≥ 31).³⁵⁰ Lo studio di fase III RxPONDER ha dimostrato prospetticamente che per le pazienti in pre-menopausa con carcinoma mammario positivo per i recettori ormonali, HER2-negativo e con linfonodi sentinella positivi, un punteggio di recidiva del test a 21 geni fino a 25 ha comportato un beneficio aggiuntivo dalla chemioterapia adiuvante alla terapia endocrina in termini di una migliore sopravvivenza libera da malattia invasiva.

malattia invasiva.³⁵⁸ Nello studio MINDACT, tra le pazienti con 1-3 linfonodi sentinella positivi che avevano un alto rischio clinico di recidiva ma un basso rischio con il test a 70 geni, i tassi di sopravvivenza delle pazienti sottoposte a chemioterapia adiuvante in aggiunta alla terapia endocrina adiuvante sono risultati simili a quelli delle pazienti che hanno ricevuto la sola terapia endocrina adiuvante, suggerendo che la chemioterapia potrebbe essere omessa in questo gruppo.³⁵⁹ Altri test multigenici non hanno dimostrato di essere predittivi del beneficio della chemioterapia.

Per le pazienti candidate alla chemioterapia sistemica adiuvante in base alle caratteristiche cliniche, allo stadio del tumore e alla patologia, se il test multigenico non è disponibile, il Comitato raccomanda la chemioterapia sistemica adiuvante seguita dalla terapia endocrina (categoria 1).

Terapie mirate adiuvanti per tumori HR-positivi, HER2-negativi

Le terapie adiuvanti sono in rapida evoluzione e gli inibitori CDK 4/6 e gli inibitori PARP sono ora indicati in questo setting.

Inibitori CDK 4/6 adiuvanti: Nello studio MonarchE, l'aggiunta di 2 anni di abemaciclib alla terapia endocrina ha ridotto il rischio di recidiva assoluto a 4 anni del 6,4% (HR 0,664; IC 95%, 0,578-0,762, $P < 0,0001$) nelle pazienti con carcinoma mammario HR-positivo/HER2-negativo, ad alto rischio, definito come 4 o più linfonodi patologicamente coinvolti confermati in via pre-operatoria e/o all'intervento chirurgico, o 1-3 linfonodi patologicamente coinvolti con ulteriori caratteristiche ad alto rischio (grado 3 o dimensioni ≥ 5 cm in base a diagnostica per immagini pre-operatoria e/o patologicamente all'intervento chirurgico).³⁶⁹

Due studi sul palbociclib come terapia adiuvante nel carcinoma mammario in fase iniziale HR-positivo e HER2-negativo non hanno dimostrato alcun beneficio dall'aggiunta di palbociclib alla terapia endocrina adiuvante in termini di sopravvivenza libera da malattia invasiva.^{370,371}

I risultati dello studio NATALEE, riportati dopo un follow-up mediano di 34 mesi, hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo (3,3%) nella sopravvivenza libera da malattia invasiva con l'aggiunta di ribociclib alla terapia



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

endocrina adiuvante (HR, 0,75; IC 95%, 0,62 -0,91, $P = 0,003$.) per il cancro del seno di stadio II e stadio III HR-positivo, HER2-negativo.³⁷² Un ulteriore follow-up è necessario per caratterizzare l'efficacia a lungo termine di ribociclib in questo setting.

Secondo le linee guida attuali, 2 anni di terapia adiuvante CDK 4/6 con abemaciclib dovrebbero essere presi in considerazione in combinazione con la terapia endocrina nelle pazienti con carcinoma mammario HR-positivo/HER2-negativo ad alto rischio (come specificato sopra). Si tratta di un'opzione di categoria 1, preferita in questo setting.

Olaparib adiuvante: Nelle pazienti con mutazioni *BRCA* germinali e tumori HER2-negativi ad alto rischio, i risultati dello studio OlympiA hanno mostrato che la OS a 4 anni nel gruppo che ha ricevuto 1 anno di olaparib adiuvante è stata dell'89,8% e dell'86,4% nel gruppo placebo (IC 95%, -0,1% -6,8%). La DFS invasiva a 4 anni per il gruppo olaparib rispetto al gruppo placebo è stata dell'82,7% vs. il 75,4% (IC 95%, 3,0% - 11,5%) e la DFS a distanza a 4 anni è stata dell'86,5% vs. il 79,1% (IC 95%, 3,6% -11,3%).³⁷³

Secondo il Comitato NCCN, l'aggiunta di olaparib in fase adiuvante per 1 anno può essere presa in considerazione per chi presenta mutazioni *BRCA* 1/2 germinali in pazienti con tumori HR-positivi, HER2-negativi con ≥ 4 linfonodi positivi dopo chemioterapia adiuvante o malattia residua dopo terapia pre-operatoria e un punteggio di stadio clinico, stadio patologico, stato ER e grado tumorale (CPS+EG) ≥ 3 (categoria 2A).

Olaparib adiuvante può essere usato in concomitanza con la terapia endocrina. Nelle pazienti idonee a ricevere sia olaparib che abemaciclib in fase adiuvante, la sequenza ottimale non è nota. (Per la sequenza di olaparib e/o abemaciclib con RT, vedere BINV-I su nccn.org).

Terapia adiuvante con bifosfonati

Gli agenti antiriassorbitivi (bifosfonati e denosumab) hanno un ruolo consolidato come agenti preventivi e terapeutici per la gestione dell'osteoporosi, dell'ipercalcemia maligna e delle metastasi ossee.

Bifosfonati: Nello studio dell'Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group-12 (ABCSG-12), per pazienti con più di 40 anni, l'acido zoledronico ha ridotto significativamente il rischio di recidiva del 34% (HR, 0,66; $P = 0,014$) e il rischio di decesso del 49% (HR, 0,51; $P = 0,020$). Tuttavia, nessun miglioramento è stato osservato per DFS o OS in questa analisi post hoc tra le pazienti sotto i 40 anni.³⁷⁴ In un'analisi di sottogruppo pianificata dello studio AZURE, l'acido zoledronico ha migliorato la DFS nelle pazienti che all'ingresso nello studio erano da più di 5 anni in menopausa.³⁷⁵ Una meta-analisi dei dati di sette studi sui bifosfonati adiuvanti (AZURE, ABCSG-12, ZO-FAST, Z-FAST, EZO-FAST, NSABP-B34, GAIN), includendo solo i soggetti noti di età superiore a 50 anni, in post-menopausa o con soppressione ovarica, ha mostrato un beneficio significativo per l'uso di bifosfonati adiuvanti in pazienti con un basso stato di estrogeni e cancro del seno allo stadio iniziale.³⁷⁶ Più recentemente, l'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBTCG) ha condotto una meta-analisi di tutti gli studi randomizzati sui bifosfonati adiuvanti (26 studi) e ha riportato prove convincenti che i bifosfonati adiuvanti forniscono benefici alle pazienti in post-menopausa (naturale o indotta) con cancro del seno.³⁷⁷ Con la terapia a base di bifosfonati, il miglioramento maggiore è stato osservato nella recidiva ossea (RR = 0,83, $P = 0,004$) e nelle fratture ossee (RR = 0,85, $P = 0,02$). Nessun effetto è stato osservato sulla recidiva a distanza fuori dall'osso (RR = 0,98, $P = 0,69$).³⁷⁷ Nelle pazienti in pre-menopausa, la terapia con bifosfonati non sembra avere un effetto significativo sulla recidiva ossea. Tuttavia, nelle pazienti in post-menopausa, l'acido zoledronico ha ridotto significativamente la recidiva ossea (3,4% vs. 4,5%, RR = 0,73, IC 99%, da 0,53 a 1,00); la differenza nella mortalità per cancro del seno non era statisticamente significativa (7,1% vs. 7,9%, RR = 0,88, IC 99%, da 0,69 a 1,11).³⁷⁷

Denosumab: Nel setting adiuvante, il trial ABCSG-18 ha studiato l'effetto del denosumab in pazienti in post-menopausa trattate con AI adiuvanti e ha mostrato una riduzione delle fratture cliniche (HR 0,5, $P < 0,0001$), che era l'endpoint primario di questo studio.³⁷⁸ L'analisi finale, dopo un follow-up mediano di 8 anni, ha continuato a mostrare un beneficio con denosumab. Denosumab adiuvante ha migliorato la sopravvivenza libera da metastasi ossee (88,9 vs. 86,4%; HR, 0,81; IC 95%, 0,65-1,00) e la OS (90,9 vs. 89,9%; HR, 0,80; IC 95%, 0,64-1,01).³⁷⁹ Al contrario, i risultati dello studio di fase III (D-Care) non sono riusciti a dimostrare



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

una differenza nella sopravvivenza libera da metastasi ossee nelle pazienti trattate con denosumab rispetto al placebo.³⁸⁰

A causa di questi risultati contrastanti degli studi di fase III, denosumab non è attualmente raccomandato nel setting adiuvante.³⁷⁹ Il Comitato raccomanda la valutazione della terapia adiuvante con bifosfonati per la riduzione del rischio di metastasi a distanza per 3-5 anni nelle pazienti con tumori ad alto rischio con linfonodi negativi o positivi.

Terapia adiuvante per i tumori HER2-negativi

Diversi regimi di chemioterapia combinata sono appropriati da considerare per i tumori HR-positivi o negativi e HER2-negativi. Tutti i regimi di chemioterapia adiuvante elencati nelle linee guida NCCN sono stati valutati in studi clinici di fase III e sono di categoria 1, salvo diversa indicazione.

Regimi preferiti

I regimi elencati come preferiti includono doxorubicina e ciclofosfamide (AC) a dose densa, seguite o precedute da paclitaxel a cadenza settimanale o ogni due settimane; docetaxel più ciclofosfamide (TC); olaparib per le mutazioni BRCA 1/2 germinali; pembrolizumab per la malattia ER ad alto rischio; e capecitabina per la malattia ER residua dopo la chemioterapia pre-operatoria.

La meta-analisi dell'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) ha dimostrato che la chemioterapia di combinazione a base di antraciclina e taxani riduce il rischio di mortalità per tumore mammario rispetto all'assenza di chemioterapia. L'uso di programmi a dose densa ha dimostrato di ridurre ulteriormente il rischio di recidiva o decesso per cancro del seno senza aumentare la mortalità.³⁸¹

I risultati di due studi randomizzati che hanno confrontato la chemioterapia AC con o senza la chemioterapia sequenziale con paclitaxel in pazienti con cancro del seno con linfonodi ascellari positivi suggeriscono un miglioramento dei tassi di assenza di malattia e i risultati di uno degli studi hanno dimostrato un miglioramento della OS, con l'aggiunta di paclitaxel.^{382,383} Da un'analisi retrospettiva, l'apparente

vantaggio del regime contenente paclitaxel appare maggiore nelle pazienti con tumore mammario ER-negativo.

Uno studio randomizzato ha valutato l'uso della chemioterapia concomitante rispetto a quella sequenziale (doxorubicina seguita da paclitaxel seguito da ciclofosfamide vs. doxorubicina più ciclofosfamide seguita da paclitaxel) somministrata ogni 2 settimane con supporto di filgrastim oppure ogni 3 settimane. I risultati non mostrano alcuna differenza significativa tra i due regimi di chemioterapia, ma dimostrano una riduzione del 26% del rischio di recidiva ($P = 0,01$) e una riduzione del 31% del rischio di decesso ($P = .0,013$) per i regimi a dose densa.³⁸⁴

Lo studio ECOG E1199 era uno trial a quattro bracci che ha randomizzato 4.950 donne per la chemioterapia AC seguita da paclitaxel o docetaxel con somministrazione secondo un programma ogni 3 settimane o settimanale.³⁸⁵ In una serie secondaria di confronti, il paclitaxel settimanale era superiore al paclitaxel ogni 3 settimane per DFS (HR, 1,27; IC 95%, 1,03-1,57; $P = 0,006$) e OS (HR, 1,32; IC 95%, 1,02-1,72; $P = 0,01$) e il docetaxel ogni 3 settimane era superiore a paclitaxel ogni 3 settimane per la DFS (HR, 1,23; IC 95%, 1,00-1,52; $P = 0,02$) ma non per la OS.³⁸⁵ Sulla base di questi risultati, così come i risultati dello studio CALGB 9741 che ha mostrato che la AC a dose densa seguita da paclitaxel ogni 2 settimane ha un beneficio di sopravvivenza rispetto al regime di AC seguito da paclitaxel ogni 3 settimane, il regime paclitaxel ogni 3 settimane è stato rimosso dalle linee guida.

La combinazione TC è stata confrontata con la chemioterapia AC in uno studio che ha randomizzato 1.016 pazienti con cancro del seno di stadio I-III.³⁸⁶ Al follow-up mediano di 7 anni, la DFS complessiva (81% vs. 75%; HR, 0,74; IC 95%, 0,56-0,98; $P = 0,033$) e la OS (87% vs. 82%; HR, 0,69; IC 95%, 0,50-0,97; $P = 0,032$) erano significativamente migliorate con TC rispetto a AC. I regimi a base di taxani e senza antracicline, come il TC, possono essere le opzioni preferite nelle pazienti per le quali le antracicline sono controindicate.

La malattia residua dopo la terapia sistematica pre-operatoria indica un rischio più elevato (dal 20% al 30%) di recidiva della malattia. CREATE-X, uno studio



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

multicentrico, in aperto, randomizzato, di fase 3, ha valutato l'efficacia e la sicurezza della capecitabina adiuvante in pazienti con carcinoma mammario primario HER2-negativo che presentavano malattia invasiva residua dopo la chemioterapia pre-operatoria standard (a base di antracicline e/o taxani). I risultati hanno mostrato un miglioramento della DFS (HR 0,70; IC 95%, 0,53-0,92, $P = 0,01$) e della OS (HR per decesso 0,59; IC 95% 0,39-0,90, $P = 0,01$) con capecitabina adiuvante. La OS è stata più alta nelle pazienti con TNBC (HR per decesso, 0,52). I risultati di altri due studi simili con capecitabina adiuvante hanno mostrato un impatto simile con capecitabina adiuvante nelle pazienti con TNBC, senza un impatto significativo in quelle con malattia HR-positiva.^{388,389} Sulla base dei risultati di questi studi, il Comitato NCCN ha incluso la capecitabina come opzione di terapia adiuvante per le pazienti con TNBC e malattia residua dopo la terapia pre-operatoria. Per le pazienti con mutazioni BRCA 1/2 germinali e TNBC, secondo il Comitato NCCN, sulla base dei risultati dello studio OlympiA (discusso nella sezione Terapia adiuvante per malattia HR-positiva, HER2-negativa), olaparib adiuvante per 1 anno può essere preso in considerazione per i tumori \geq pT2 o \geq pN1 dopo la chemioterapia adiuvante e nelle pazienti con malattia residua dopo la chemioterapia pre-operatoria (categoria1). Le pazienti nello studio OlympiA non hanno ricevuto capecitabina; non sono pertanto disponibili dati sul sequenziamento o per orientare la scelta di un agente rispetto all'altro. (Per il sequenziamento di capecitabina o olaparib con RT, vedere BINV-I su nccn.org).

Se il pembrolizumab è stato somministrato in combinazione con la chemioterapia in setting pre-operatorio, sulla base dei dati dello studio KEYNOTE-522, il Comitato raccomanda pembrolizumab adiuvante.²⁷⁴

Altri regimi raccomandati

Altri regimi raccomandati nelle linee guida includono: AC; epirubicina e ciclofosfamide (EC); docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide (TAC); paclitaxel + carboplatino (vari programmi); e docetaxel + carboplatino.

Uno studio ha confrontato 2 livelli di dose di chemioterapia EC con la chemioterapia CMF in pazienti affette da cancro del seno con linfonodi positivi.³⁹⁰ Questo studio ha dimostrato che la chemioterapia EC a dosi più alte è equivalente alla

chemioterapia CMF e superiore alla EC a dose moderata per la sopravvivenza libera da eventi e la OS.

I risultati finali di uno studio randomizzato della chemioterapia TAC vs. la FAC nel carcinoma mammario con linfonodi positivi hanno dimostrato che il regime TAC è superiore al regime FAC.³⁹¹ La DFS stimata a 5 anni era del 75% con il regime TAC e del 68% con il FAC (HR, 0,72; IC 95%, 0,59-0,88; $P = 0,001$); la sopravvivenza era dell'87% con il TAC e dell'81% con il FAC (HR, 0,70; IC 95%, 0,53-0,91; $P = 0,008$). La DFS ha favorito il regime TAC sia nei tumori ER-positivi che in quelli ER-negativi. Al follow-up mediano di 73 mesi, i risultati del trial randomizzato a 3 bracci NSABP B-30 che ha confrontato TAC vs. AT vs. AC seguita da docetaxel (AC seguita da T) hanno dimostrato che AC seguita da T ha un vantaggio significativo in termini di DFS (HR, 0,83; $P = 0,006$) ma non per la OS (HR, 0,86; $P = 0,086$) rispetto a TAC. Inoltre, sia la DFS (HR, 0,080; $P = 0,001$) che la OS (HR, 0,83; $P = 0,034$) sono aumentate sensibilmente quando AC seguita da T è stata confrontata con AT, con AT che ha dimostrato la non inferiorità rispetto a TAC.³⁹²

Utile in determinate circostanze:

I regimi inclusi in questa categoria comprendono AC a dose densa; AC ogni 3 settimane (Categoria 2B); CMF; AC seguita da paclitaxel settimanale; e capecitabina come terapia di mantenimento per il TNBC dopo la chemioterapia adiuvante.

Lo studio di fase III E1199 ha confrontato pazienti con cancro del seno con linfonodi positivi o ad alto rischio con linfonodi negativi che hanno ricevuto 4 cicli di AC ogni 3 settimane, seguiti da paclitaxel o docetaxel, settimanalmente oppure ogni 3 settimane. I risultati aggiornati a 10 anni di questo studio hanno mostrato che l'incorporazione di paclitaxel settimanale e docetaxel ogni 3 settimane è stata associata a miglioramenti significativi nella DFS e miglioramenti marginali per la OS, rispetto al paclitaxel somministrato ogni 3 settimane. Tra le pazienti con malattia triplo negativa, il tasso DFS a 10 anni con paclitaxel settimanale era del 69% e il tasso OS a 10 anni era del 75%.³⁹³

Il regime AC per quattro cicli è stato studiato in studi randomizzati, ottenendo una sopravvivenza libera da recidive e una OS equivalente alla chemioterapia



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

CMF.^{394,395} Non è stato dimostrato alcun beneficio dall'intensificazione della dose di doxorubicina o di ciclofosfamide.^{382,396} Gli studi sulla chemioterapia CMF rispetto a nessuna chemioterapia hanno mostrato vantaggi in termini di DFS e OS con la chemioterapia CMF.^{59,397}

I risultati di uno studio randomizzato su pazienti con TNBC ($n = 434$) sottoposte a chemioterapia adiuvante standard hanno dimostrato che la terapia di mantenimento con capecitabina a basso dosaggio (dose di 650 mg/m^2 due volte al giorno per via orale per 1 anno) ha migliorato la DFS e la OS a 5 anni. La DFS invasiva nelle pazienti sottoposte a capecitabina a basso dosaggio adiuvante è stata dell'85,8% rispetto al 75,8% in chi non l'ha ricevuta (HR per il rischio di metastasi a distanza o decesso, 0,60 [IC 95%, 0,38-0,92]; $P = 0,02$), la OS stimata a 5 anni con capecitabina di mantenimento è stata dell'85,5% rispetto all'81,3% (HR per il rischio di decesso, 0,75 [IC 95%, 0,47-1,19]; $P = 0,22$).³⁹⁸

Terapia adiuvante per i tumori HER2-positivi

I regimi chemioterapici contenenti trastuzumab seguiti da un anno di terapia mirata a HER2 sono la spina dorsale della terapia adiuvante per i pazienti con malattia HER2-positiva.

Il Comitato raccomanda la terapia mirata a HER2 in pazienti con tumori HER2-positivi (vedi Principi del test HER2 nelle NCCN Guidelines for Breast Cancer). La terapia sistemica pre-operatoria incorporante uno o più agenti mirati a HER2 deve essere presa in considerazione per le pazienti HER2-positive che presentano tumori con linfonodi clinicamente positivi o che misurano $\geq 2 \text{ cm}$ (cT2) alla presentazione.

Il Comitato NCCN suggerisce l'uso di trastuzumab e chemioterapia per le pazienti con tumori HER2-positivi e con linfonodi negativi che misurano da 0,6 a 1,0 cm (cioè, T1b) e per i tumori più piccoli con metastasi ai linfonodi ascellari inferiori o uguali a 2 mm (pN1mi). Un certo sostegno a questa raccomandazione proviene da studi che mostrano un rischio maggiore di recidiva per le pazienti con tumori HER2-positivi con linfonodi negativi inferiori o uguali a 1 cm rispetto a quelle con tumori HER2-negativi della stessa dimensione.³⁹⁹

La sopravvivenza specifica per carcinoma mammario a 10 anni e la sopravvivenza libera da recidiva a 10 anni erano rispettivamente dell'85% e del 75% nelle pazienti con tumori caratterizzati come tumori HER2-positivi, ER-positivi e rispettivamente del 70% e 61% nelle pazienti con tumori HER2-positivi, ER-negativi. Due ulteriori serie retrospettive riportano la sopravvivenza libera da recidiva in questa sottopopolazione di tumori HER2-positivi, linfonodi negativi, di dimensioni comprese tra 0,6 e 1,0 cm (T1b) e/o pN1mi, tutti trattati senza trastuzumab. Nel primo studio, sono stati osservati tassi di sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni pari al 77,1% e al 93,7% ($P < 0,001$) rispettivamente per le pazienti con tumori mammari T1a-bN0M0 HER2-positivi e HER2-negativi, senza differenze di sopravvivenza libera da recidiva nel gruppo HER2-positivo quando è stato considerato lo stato del recettore ormonale.⁴⁰⁰ Nell'altro studio retrospettivo di pazienti con piccoli tumori HER2-positivi, il rischio di recidiva a 5 anni era basso (99% [IC 95%; 96%-100%] per la malattia HER2-negativa e 92% [IC 95%; 86%-99%] per la malattia HER2-positiva).⁴⁰¹ Le analisi dei sottogruppi di diversi studi randomizzati hanno mostrato un beneficio coerente di trastuzumab, indipendentemente dalle dimensioni del tumore o dallo stato dei linfonodi.^{402,403}

Regimi preferiti:

Il Comitato NCCN ha incluso paclitaxel e trastuzumab come opzione per le pazienti con tumori a basso rischio, HER2-positivi, in stadio 1, sulla base di uno studio su 406 pazienti con tumori piccoli, con linfonodi negativi, HER2-positivi, trattati con questa combinazione. Il tasso di DFS a 3 anni è stato del 98,7% (IC 95%, 97,6-99,8) e il rischio di effetti tossici gravi con questo regime è stato basso (l'incidenza di insufficienza cardiaca riportata è stata dello 0,5%).⁴⁰⁴ I dati di follow-up a lungo termine hanno riportato una DFS invasiva a 10 anni del 91,3%, una sopravvivenza specifica per il carcinoma mammario del 98,8% e tassi di OS del 94,3%.⁴⁰⁵ Di conseguenza, il Comitato NCCN ha indicato paclitaxel e trastuzumab come un'opzione terapeutica meno intensiva, preferita per le pazienti con malattia a basso rischio T1,N0,M0, HER2-positiva, in particolare per quelle non candidabili ad altri regimi adiuvanti standard a causa di comorbidità.⁴⁰⁵

Lo studio BCIRG 006 ha randomizzato 3.222 pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo, con linfonodi positivi o linfonodi negativi ad alto rischio assegnandole al regime AC seguito da docetaxel; AC seguito da docetaxel; AC



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

seguito da docetaxel più trastuzumab per un anno; oppure carboplatino, docetaxel e trastuzumab per un anno. Al follow-up a 65 mesi, le pazienti che hanno ricevuto AC seguito da docetaxel con trastuzumab (AC-TH) hanno mostrato un HR per la DFS di 0,64 ($P < 0,001$) rispetto al gruppo delle pazienti nel braccio di controllo che ha ricevuto lo stesso regime di chemioterapia senza trastuzumab (AC-T). L'HR per la DFS era di 0,75 ($P = 0,04$) quando le pazienti nel braccio contenente carboplatino/docetaxel/trastuzumab (TCH) sono state confrontate con quelle del braccio di controllo. Nessuna differenza statisticamente significativa nell'HR per la DFS è stata osservata tra i due bracci contenenti trastuzumab-. È stato riportato un vantaggio per la OS per le pazienti in entrambi i bracci contenenti trastuzumab rispetto al braccio di controllo (HR per AC-TH vs. AC-T = 0,63; $P = 0,001$; HR per TCH vs. AC-T = 0,77; $P = 0,04$). La tossicità cardiaca era significativamente più bassa nel braccio TCH (9,4% delle pazienti con >10% di declino relativo della frazione di eiezione ventricolare sinistra) rispetto al braccio AC-TH (18,6%; $P < 0,001$). L'insufficienza cardiaca era anche più frequente con AC-TH rispetto a TCH (2% vs. 0,4%; $P < 0,001$). L'analisi di questo studio per evento clinico critico ha mostrato più recidive di cancro del seno distanti con TCH (144 vs. 124) ma meno eventi cardiaci con TCH rispetto al regime AC-TH (4 vs. 21).⁴⁰³ Nello studio FinHer, 1.010 pazienti sono state randomizzate a 9 settimane di vinorelbina seguita da 3 cicli di chemioterapia FEC vs. docetaxel per 3 cicli seguito da 3 cicli di chemioterapia FEC.⁴⁰⁶ Le pazienti (n = 232) con tumori HER2-positivi con linfonodi positivi o negativi e uguali o maggiori di 2 cm e PR-negativi sono state ulteriormente randomizzate a ricevere o non ricevere trastuzumab per 9 settimane durante le porzioni di vinorelbina o docetaxel della sola chemioterapia. Con un follow-up mediano di 3 anni, l'aggiunta di trastuzumab è stata associata a una riduzione del rischio di recidiva (HR, 0,42; IC 95%, 0,21-0,83; $P = 0,01$). Nessuna differenza statisticamente significativa per OS (HR, 0,41; IC 95%, 0,16-1,08; $P = 0,07$) o tossicità cardiaca è stata osservata con l'aggiunta di trastuzumab.⁴⁰⁶ Al follow-up a 5 anni, un confronto tra i due bracci (cioè, chemioterapia con e senza trastuzumab) ha dimostrato che gli HR per DFS a distanza (HR, 0,65; IC 95%, 0,38-1,12; $P = 0,12$) e OS (HR, 0,55; IC 95%, 0,27-1,11; $P = 0,094$) erano più alti rispetto a quelli riportati a 3 anni.⁴⁰⁷ Il regime TCH è preferibile, soprattutto per le pazienti che presentano fattori di rischio per la tossicità cardiaca, in base ai risultati dello studio BCIRG 006.

Lo studio APHINITY ha confrontato trastuzumab adiuvante più pertuzumab con trastuzumab-placebo, entrambi in combinazione con la chemioterapia adiuvante standard in pazienti con tumori operabili HER2-positivi con linfonodi positivi o negativi ad alto rischio. Lo studio ha dimostrato che trastuzumab più pertuzumab ha migliorato significativamente l'iDFS a 3 anni (HR 0,81, IC 95%, 0,66-1,00, $P = 0,045$).⁴⁰⁸ Con un follow-up a lungo termine (8 anni), il sottogruppo con linfonodi positivi ha mantenuto un chiaro beneficio in termini di DFS da malattia invasiva a favore del braccio con doppio agente HER2, dimostrando una DFS da malattia invasiva a 8 anni dell'86% rispetto all'81% (HR; 0,72, IC 95%, 0,60-0,87) senza alcuna differenza in termini di OS; nessun beneficio è stato osservato nel sottogruppo con linfonodi negativi.⁴⁰⁹ Questi risultati aggiornati dello studio adiuvante APHINITY confermano il beneficio a lungo termine dell'aggiunta di pertuzumab a trastuzumab più chemioterapia per la malattia con linfonodi positivi. Il Comitato ha designato l'uso di trastuzumab con chemioterapia come raccomandazione di categoria 1 per tutti i tumori HER2-positivi >1 cm e, sulla base dei dati sopra riportati, la chemioterapia più trastuzumab e pertuzumab come regime di categoria 1 preferenziale per la malattia HER2-positiva e con linfonodi positivi.

I dati dello studio di fase III KATHERINE hanno riportato un miglioramento degli esiti nelle pazienti con tumore invasivo residuo che hanno ricevuto trastuzumab emtansine (T-DM1) come adiuvante. La DFS da malattia invasiva a 3 anni è stata dell'88,3% con T-DM1 rispetto al 77,0% con trastuzumab.⁴¹⁰ T-DM1 ha ridotto significativamente il rischio di recidiva di carcinoma mammario invasivo o di decesso (HR 0,50; IC 95%, 0,39-0,64, $P < 0,001$).⁴¹⁰

Lo studio ATEMPT è stato progettato per determinare se T-DM1 fosse più tossico di paclitaxel/trastuzumab. I dati di follow-up a lungo termine delle pazienti che hanno ricevuto 1 anno di T-DM1 adiuvante (n = 383) o trastuzumab/paclitaxel (n = 114) hanno riportato un tasso di sopravvivenza libera da malattia invasiva a 5 anni con T-DM1 del 97,0% (IC 95%, 95,2%-98,7%), un intervallo libero da recidiva a 5 anni del 98,3% (IC 95%, 96,3%-99,0%) e un tasso di OS a 5 anni del 97,8% (IC 95%, 96,3%-99,3%).⁴¹¹ Lo studio non era dimensionato per valutare l'efficacia di paclitaxel/trastuzumab, tra coloro che lo hanno ricevuto, la sopravvivenza libera da malattia invasiva a 5 anni riportata con questa



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

combinazione è stata del 91,3% (IC 95%: 86,0-96,9%), l'intervallo libero da recidiva a 5 anni è stato del 93,3% (IC 95%: 88,6-98,2%) e la OS a 5 anni è stata del 97,9% (IC 95%: 95,2-100%).⁴¹¹ Sulla base di tali dati, T-DM1 può essere considerato un'alternativa per queste pazienti non idonee a paclitaxel/trastuzumab.

Altri regimi raccomandati:

Negli studi NSABP B-31,⁴¹² NCCTG⁴¹³ e BCIRG 006⁴⁰³ è stata usata antraciclina seguita da regimi chemioterapici contenenti taxani.

Nello studio NOAH, alle pazienti sono stati somministrati contemporaneamente taxano e antraciclina, poi solo taxano seguito da ciclofosfamide-metotrexato-fluorouracile.⁴¹⁴ Nello studio FinHER, le pazienti sono state randomizzate a docetaxel o vinorelbina prima delle antracicline⁴⁰⁶, mentre lo studio PACS 04 ha randomizzato le pazienti a fluorouracile/epirubicina/ciclofosfamide o a epirubicina più docetaxel.⁴¹⁵ Lo studio HERA non ha imposto la scelta della chemioterapia: il 94% ha ricevuto antracicline e il 26% un taxano in aggiunta ad antraciclina.

Tutti gli studi adiuvanti con trastuzumab sopra menzionati hanno dimostrato miglioramenti clinicamente significativi nella DFS. Inoltre, lo studio HERA⁴¹⁶ e l'analisi combinata degli studi NSABP B31 e NCCTG N9831⁴¹⁷ hanno mostrato un miglioramento significativo nella OS con l'uso di trastuzumab. Una meta-analisi più recente di tutti questi studi (escluso lo studio BCIRG 006) ha mostrato che l'aggiunta di trastuzumab ha determinato una riduzione media assoluta del rischio di recidiva a 10 anni del 9,0% (IC 95%, 7,4-10,7; $P < 0,0001$), una riduzione della mortalità per cancro del seno a 10 anni del 6,4% (4,9-7,8; $P < 0,0001$) e una riduzione della mortalità (tutte le cause) del 6,5% (5,0-8,0; $P < 0,0001$).⁴¹⁸ I benefici di trastuzumab sono indipendenti dallo stato ER.^{412,419}

Il Comitato NCCN ritiene ragionevole incorporare pertuzumab nei regimi adiuvanti di cui sopra.^{272,420,421}

I risultati dello studio TRAIN-2 hanno mostrato alti tassi di pCR dopo il regime di trattamento con antraciclina più trastuzumab e pertuzumab (67%) e anche senza antraciclina più trastuzumab e pertuzumab (68%). Le pazienti che hanno ricevuto un regime contenente antracicline hanno manifestato più neutropenia febbrale,

ipokaliemia e declino della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) di grado 2 o peggiore ($\geq 10\%$ o $< 50\%$).⁴²⁰

Un'analisi di follow-up dello studio TRAIN-2 ha mostrato EFS e OS a 3 anni simili con o senza antracicline in pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo di stadio II e III. Sulla base di tali risultati, considerando la tossicità aggiuntiva dei regimi contenenti antracicline, il Comitato ha aggiunto tra le opzioni di trattamento i regimi senza antracicline con trastuzumab e pertuzumab.⁴²²

Il Comitato NCCN ha incluso i seguenti regimi come altri regimi raccomandati per la malattia HER2-positiva: doxorubicina/ciclofosfamide (AC) seguito da docetaxel + trastuzumab (seguito da docetaxel + trastuzumab); AC seguito da docetaxel + trastuzumab + pertuzumab e paclitaxel/carboplatino + trastuzumab + pertuzumab.

Regimi utili in alcune circostanze:

Nello studio di fase III ExteNET è stato valutato un anno di terapia estesa con neratinib dopo il completamento di 1 anno di trastuzumab adiuvante senza pertuzumab. Neratinib ha migliorato la DFS da malattia invasiva (HR, 0,73; IC 95%, 0,57-0,92, $P = 0,0083$) soprattutto nel sottogruppo di tumori HR-positivi (HR, 0,60; IC 95%, 0,43-0,83, $P = 0,063$). Neratinib è associato a diarrea da moderata a grave.

Sulla base degli studi elencati nella sezione "altri regimi raccomandati" e dei dati sopra riportati di ExteNET, il Comitato NCCN ha incluso i seguenti regimi come regimi utili in determinate circostanze: docetaxel + ciclofosfamide + trastuzumab; AC seguito da paclitaxel + trastuzumab seguito da paclitaxel più trastuzumab, vari programmi; AC seguito da paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab, vari programmi; paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab; neratinib adiuvante e T-DM1 adiuvante.

Durata terapeutica e altre considerazioni nelle pazienti sottoposte a terapia mirata a HER2

La durata della somministrazione di trastuzumab negli studi sul setting adiuvante sopra elencati è di 12 mesi. Lo studio HERA non ha dimostrato alcun beneficio aggiuntivo estendendo il trattamento con trastuzumab a 2 anni rispetto a 1 anno.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Per quanto riguarda una durata inferiore a 12 mesi, i risultati dello studio PERSEPHONE hanno dimostrato la non inferiorità per 6 mesi rispetto a 12 mesi di trattamento con trastuzumab.⁴²³ Tuttavia, lo studio PHARE ha osservato un maggior numero di eventi nella coorte di 6 mesi rispetto alla coorte di 12 mesi e la non inferiorità non è stata stabilita.⁴²⁴ Inoltre, gli eventi avversi nel tempo sono rimasti simili in entrambi i bracci e comparabili ai dati riportati in altri studi.

Considerando i risultati contrastanti tra PERSEPHONE e PHARE, oltre al protocollo di progettazione della maggior parte degli studi randomizzati che hanno stabilito i benefici di trastuzumab e che hanno utilizzato 12 mesi di terapia, il Comitato NCCN raccomanda fino a un anno di terapia mirata a HER2 con trastuzumab. Sulla base dei dati aggiornati dello studio APHINITY, l'aggiunta di pertuzumab con trastuzumab può essere presa in considerazione nei pazienti con malattia con linfonodi positivi.

Nei pazienti trattati con trastuzumab è stato osservato un aumento della tossicità cardiaca.^{412,425,426} Inoltre, i regimi a base di antracicline e taxani in combinazione con agenti mirati a HER2 sono associati a un ulteriore aumento del rischio di tossicità cardiaca.⁴²⁷ Il Comitato raccomanda la valutazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) prima e durante il trattamento. La frequenza ottimale della valutazione della LVEF durante la terapia adiuvante con trastuzumab non è nota. L'etichetta FDA raccomanda la misurazione della LVEF prima dell'inizio del trattamento con trastuzumab e ogni 3 mesi durante la terapia.

Secondo il Comitato, l'uso di un biosimilare approvato dalla FDA è un sostituto appropriato per trastuzumab. L'iniezione di trastuzumab e ialuronidasi-oysk approvata per via sottocutanea può sostituire trastuzumab per via endovenosa. È importante notare che il dosaggio e la somministrazione sono diversi rispetto a trastuzumab per via endovenosa.

Terapia adiuvante per tumori di istologia favorevole

Le linee guida forniscono raccomandazioni di trattamento sistematico per i tumori mammari invasivi a istologia favorevole (compresi i carcinomi tubulari e mucinosi puri, cribriformi puri, carcinomi secernenti adenoideo cistici e altri carcinomi salivari, rare forme di carcinoma metaplastico a basso grado) in base allo stato ER/PR, alle

dimensioni del tumore e allo stato ALN. Se utilizzate, le opzioni di trattamento per la terapia endocrina, la chemioterapia e la sequenza di trattamento con altre modalità sono simili a quelle della normale istologia dei tumori mammario. Esistono rari sottotipi di carcinoma metaplastico (ad es., carcinoma adenosquamoso di basso grado e carcinoma simil-fibromatoso di basso grado) che hanno una prognosi favorevole anche senza la somministrazione di terapie sistemiche adiuvanti.

La grande maggioranza dei carcinomi mammari tubulari puri, mucinosi puri e cribriformi puri sono sia ER-positivi che HER2-negativi. Per essere associato a una prognosi favorevole, il tipo istologico favorevole non deve essere di alto grado, deve essere puro (>90% come classificato sull'escissione chirurgica, non sulla sola agobiopsia) e deve essere HER2 negativo. Se sono presenti caratteristiche patologiche o cliniche atipiche, considerare il trattamento come duttale/NST.

La valutazione patologica e l'accuratezza della determinazione di ER e/o HER2 devono essere riesaminate se queste sono ER-negativo e/o HER2-positivo o in caso di tumore con stato ER-e PR-negativo è grado 1.²⁷⁶ Se un carcinoma mammario viene identificato istologicamente come un tumore mammario tubulare o mucinoso puro e viene confermato come ER-negativo, il tumore deve essere trattato secondo le linee guida per i tumori mammari ER-negativi di istologia usuale. Il Comitato riconosce che mancano dati prospettici sulla terapia sistematica adiuvante delle istologie tubulari e mucinose pure.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Monitoraggio post-terapia e follow-up per tumori T0-3, N1, M0 e T1-3, N0-1, M0

Il follow-up post-terapia viene condotto in modo ottimale dai membri del team di trattamento e include l'esecuzione di esami anamnestici/fisici regolari ogni 4-6 mesi per i primi 5 anni dopo la terapia primaria e successivamente ogni anno. La mammografia dovrebbe essere eseguita ogni anno.

Per quanto riguarda la frequenza delle mammografie dopo la BCS seguita da radiazioni, il Comitato NCCN concorda con l'elenco di raccomandazioni "Choosing Wisely" pubblicata da ASTRO nel 2014.⁴²⁸ Le raccomandazioni affermano che "quella annuale è la frequenza appropriata per le mammografie per il monitoraggio delle pazienti con cancro del seno che hanno avuto BCS e RT senza chiari vantaggi con la diagnostica per immagini a intervalli più brevi. Le pazienti dovrebbero attendere da 6 a 12 mesi dopo il completamento della RT prima di iniziare il monitoraggio mammografico annuale. Reperti sospetti all'esame fisico o alla diagnostica per immagini di monitoraggio potrebbero giustificare un intervallo più breve tra le mammografie".

Il Comitato NCCN sottolinea che non è indicata alcuna diagnostica per immagini del seno ricostruito.

Secondo il Comitato NCCN, in assenza di segni e sintomi clinici indicativi di una malattia ricorrente, non sono necessari studi di laboratorio o di imaging per lo screening delle metastasi. L'esecuzione di routine dei test della fosfatasi alcalina e LFT non sono inclusi nelle linee guida.⁴²⁹⁻⁴³¹ Inoltre, il Comitato non rileva alcuna prova a sostegno dell'uso di "marcatori tumorali" per il cancro del seno e le scintigrafie ossee di routine, la TC, la RM, la PET o gli esami a ultrasuoni nel paziente asintomatico non forniscono alcun vantaggio nella sopravvivenza o nella capacità di palliare la malattia ricorrente e, pertanto, non sono raccomandati.^{110,432}

L'uso della risonanza magnetica al seno nel follow-up di pazienti con precedente cancro del seno è indefinito. Può essere considerata come un'opzione nelle pazienti a rischio elevato (>20% sulla base di modelli ampiamente dipendenti dall'anamnesi familiare) di sviluppare nel tempo un secondo carcinoma mammario

primario. È stato riportato che i tassi di carcinoma mammario controlaterale dopo la terapia conservativa della mammella o la mastectomia sono superiori nelle pazienti con mutazioni *BRCA1/2* rispetto alle pazienti con carcinoma mammario sporadico.⁴³³⁻⁴³⁵

Il Comitato raccomanda che le pazienti con utero intatto che stanno assumendo tamoxifene adiuvante dovrebbero sottoporsi a valutazioni ginecologiche annuali e a una rapida valutazione di qualsiasi spotting vaginale che potrebbe verificarsi a causa del rischio di carcinoma endometriale associato al tamoxifene nelle pazienti in post-menopausa.⁴³⁶ L'esecuzione di routine di biopsie endometriali o ecografia nella donna asintomatica non è raccomandata. Nessuno dei due test ha dimostrato utilità come test di screening in nessuna popolazione di pazienti. La stragrande maggioranza delle pazienti con carcinoma uterino associato al tamoxifene presenta spotting vaginale precoce.

Se un AI adiuvante viene preso in considerazione in pazienti con amenorrea dopo il trattamento, i livelli basali di estradiolo e gonadotropina seguiti dal monitoraggio seriale di questi ormoni devono essere eseguiti se si inizia una terapia endocrina con un AI.³³⁰ L'ovarectomia bilaterale assicura lo stato post-menopausale nelle giovani pazienti con amenorrea indotta dalla terapia e può essere presa in considerazione prima di iniziare la terapia con un AI nelle giovani donne.

La gestione dei sintomi per le pazienti in terapia endocrina adiuvante spesso richiede il trattamento delle vampane di calore e della depressione concomitante. La venlafaxina, un inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) è stata studiata ed è efficace nel diminuire le vampane di calore.³³²⁻³³⁵ Ci sono prove che suggeriscono che l'uso concomitante di tamoxifene con certi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) (ad es., paroxetina, fluoxetina) può diminuire i livelli plasmatici di endoxifene, un metabolita attivo del tamoxifene.^{336,337} Questi SSRI/SNRI possono interferire con la conversione enzimatica del tamoxifene in endoxifene inibendo una particolare isoforma del CYP2D6. Tuttavia, i blandi inibitori del CYP2D6 come citalopram, escitalopram, sertralina e venlafaxina sembrano non avere alcun effetto o effetto solo minimo sul metabolismo del tamoxifene.^{330,338,339}



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Il follow-up include anche la valutazione dell'aderenza della paziente ai regimi farmacologici in corso, come le terapie endocrine. I fattori predittivi di scarsa aderenza ai farmaci includono la presenza di effetti collaterali associati al farmaco e la comprensione incompleta da parte della paziente dei benefici associati alla somministrazione regolare del farmaco.⁴³⁷ Il Comitato raccomanda l'implementazione di semplici strategie per migliorare l'aderenza della paziente alla terapia endocrina, come l'interrogazione diretta della paziente durante le visite d'ufficio, così come brevi, chiare spiegazioni sul valore dell'assunzione regolare del farmaco e dell'importanza terapeutica delle durate più lunghe della terapia endocrina.

Il linfedema è una complicanza comune dopo il trattamento del cancro del seno. I fattori associati all'aumento del rischio di linfedema includono l'estensione della chirurgia ascellare, le radiazioni ascellari, l'infezione e l'obesità.^{438,439} Il Comitato raccomanda di educare le pazienti sul linfedema, di monitorare il linfedema e di fare riferimento per la gestione del linfedema, se necessario.

Molte giovani pazienti trattate per il cancro del seno mantengono o riacquistano lo stato di pre-menopausa dopo il trattamento del cancro. Per queste pazienti, il Comitato NCCN scoraggia l'uso di metodi ormonali per il controllo delle nascite, indipendentemente dallo stato HR del tumore.⁴⁴⁰ Si raccomandano metodi alternativi di controllo delle nascite, inclusi dispositivi intrauterini, metodi di barriera e, per coloro che non hanno intenzione di avere una gravidanza futura, legatura delle tube o vasectomia. L'allattamento al seno durante il trattamento endocrino o chemioterapico non è raccomandato dal Comitato NCCN a causa dei rischi per il bambino. L'allattamento al seno dopo il trattamento di conservazione del seno non è controindicato. Tuttavia, la lattazione da un seno irradiato può non essere possibile o può avvenire solo con una capacità ridotta.^{440,441}

Il Comitato raccomanda che le pazienti che assumono un AI adiuvante o che sperimentano un'insufficienza ovarica secondaria al trattamento dovrebbero sottoporsi al monitoraggio della salute delle ossa con determinazione della densità minerale ossea al basale e periodicamente in seguito. L'uso di estrogeni, progestrone o modulatori ER selettivi per il trattamento di osteoporosi o osteopenia nelle pazienti con cancro del seno è scoraggiato. L'uso di un bifosfonato

è generalmente l'intervento preferito per migliorare la densità minerale ossea. Un singolo studio di fase 3, ABCSG12, ha dimostrato risultati migliori con l'aggiunta di acido zoledronico nelle pazienti in pre-menopausa che ricevono una terapia endocrina con soppressione ovarica.⁴⁴² L'uso dei bifosfonati in queste pazienti e in altri sottogruppi rimane controverso. Denosumab ha dimostrato di ridurre significativamente le fratture nelle pazienti in post-menopausa che ricevono AI in terapia adiuvante e migliora la densità minerale ossea.³⁷⁸

La durata ottimale della terapia con bifosfonati non è stata stabilita. I fattori da considerare per la durata della terapia anti-osteoporosi includono la densità minerale ossea, la risposta alla terapia e i fattori di rischio per frattura e perdita ossea continua. Le pazienti trattate con un bifosfonato dovrebbero sottoporsi a esame dentale di odontoiatria preventiva prima dell'inizio della terapia e devono assumere integratori di calcio e vitamina D.

L'evidenza suggerisce che uno stile di vita sano può portare a esiti del cancro del seno migliori. Uno studio caso-controllo nidificato su 369 pazienti con tumori ER-positivi

che avevano sviluppato un secondo tumore primario al seno rispetto a 734 pazienti di controllo abbinati che non hanno sviluppato un secondo tumore primario ha mostrato un'associazione tra obesità (indice di massa corporea [BMI] ≥ 30), fumo e consumo di alcol e cancro del seno contralaterale.⁴⁴³ Uno studio prospettico su 1.490 pazienti con diagnosi di cancro del seno allo stadio I-III ha mostrato un'associazione tra elevato consumo di frutta e verdura e attività fisica con una migliore sopravvivenza, indipendentemente dall'obesità.⁴⁴⁴ Ci sono prove emergenti che l'obesità è associata a esiti peggiori per alcuni sottotipi di cancro del seno. Lo studio del gruppo Women's Intervention Nutrition ha randomizzato pazienti con cancro del seno allo stadio iniziale in un gruppo di intervento e in un gruppo di controllo. L'intervento consisteva in otto visite individuali con un dietista registrato che era stato formato su un piano alimentare a basso contenuto di grassi. L'analisi della OS non ha mostrato alcuna differenza significativa tra i due bracci dello studio (17% per l'intervento vs. il 13,6% senza); tuttavia, l'analisi di sottogruppo ha mostrato che quelle con malattia ER e PR-negativa che facevano



parte del gruppo di intervento hanno mostrato un miglioramento del 54% nella OS.⁴⁴⁵

Il Comitato NCCN raccomanda uno stile di vita attivo e un peso corporeo ideale (BMI 20-25) per favorire uno stato di salute generale ed esiti del cancro del seno ottimali in quanto vi sono segnalazioni di benefici accertati apportati dall'esercizio e da uno stile di vita attivo durante e dopo il trattamento.⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁸

Per la gestione delle questioni relative alla sopravvivenza, inclusi gli effetti tardivi/a lungo termine del cancro e del relativo trattamento, vedere le [NCCN Guidelines for Survivorship](#).

A large, semi-transparent circular graphic is centered on the page. Inside the circle, the words "Discussion", "update in", and "progress" are stacked vertically in a large, light-gray sans-serif font.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Cancro del seno ricorrente/stadio IV

Stadiazione e controllo per il cancro del seno ricorrente/stadio IV

La valutazione della stadiazione delle pazienti che si presentano con un cancro del seno ricorrente o di stadio IV include anamnesi ed esame obiettivo; emocromo completo, test di funzionalità epatica, TC diagnostica del torace, scintigrafia ossea e radiografie di tutte le ossa lunghe o che supportano il peso che sono dolorose o appaiono anormali sulla scansione delle ossa; TC diagnostica dell'addome (con o senza TC diagnostica della pelvi) o la RM dell'addome; e la documentazione biotecnica della prima recidiva, se possibile. Il Comitato NCCN generalmente sconsiglia l'uso di PET o PET/TC con sodio fluoruro per la valutazione delle pazienti con malattia ricorrente. Ci sono prove limitate (per lo più da studi retrospettivi) a sostegno dell'uso della scansione PET/TC per guidare la pianificazione del trattamento attraverso la determinazione dell'estensione della malattia in pazienti selezionate con malattia ricorrente o metastatica.^{110,111,449,450} In generale, le scansioni TC non diagnostiche usate per la PET sottovalutano i polmoni e il fegato rispetto alle scansioni TC diagnostiche con mezzo di contrasto. Il Comitato di esperti ritiene che la biopsia di siti equivoci o sospetti abbia più probabilità della PET/TC di fornire informazioni accurate sulla stadiazione in questa popolazione di pazienti.

Il consenso del Comitato NCCN è che la PET/TC con FDG è facoltativa e più utile in situazioni in cui i risultati di imaging standard sono equivoci o sospetti. Il Comitato NCCN raccomanda la scintigrafia ossea o la PET/TC con sodio fluoruro (categoria 2B) per rilevare le metastasi ossee. Tuttavia, se i risultati della FDG PET indicano chiaramente metastasi ossee, queste scansioni possono essere omesse.

Il Comitato NCCN raccomanda che la malattia metastatica alla presentazione o alla prima recidiva della malattia debba essere sottoposta a biopsia come parte del controllo per le pazienti con malattia ricorrente o di stadio IV. Ciò assicura una determinazione accurata della malattia metastatica/recidivante e dell'istologia del tumore e permette la determinazione del biomarcatore e la selezione del trattamento appropriato. La biopsia del tumore dei tessuti molli è preferita rispetto ai siti ossei a meno che una parte della biopsia non possa essere protetta da una

soluzione di decalcificazione aggressiva per preservare una valutazione più accurata dei biomarcatori.

La determinazione dello stato HR (ER e PR) e HER2 va ripetuta in tutti i casi quando si ottiene il tessuto diagnostico. I test ER e PR possono essere falsamente negativi o falsamente positivi e possono esserci discordanze tra i tumori primari e metastatici.^{451,452} Le ragioni della discordanza possono riguardare il cambiamento nella biologia della malattia, l'effetto differenziale del trattamento precedente sui sottoinsiemi clonali, l'eterogeneità del tumore o l'imperfetta accuratezza e riproducibilità dei test.⁴⁵² La discordanza tra lo stato dei recettori della malattia primaria e di quella ricorrente è stata riportata in un certo numero di studi. I tassi di discordanza vanno dal 3,4% al 60% per ER-negativo a ER-positivo; dal 7,2% al 31% per ER-positivo a ER-negativo; e dallo 0,7% all'11% per HER2.⁴⁵³⁻⁴⁶²

Il Comitato NCCN raccomanda di ripetere il test dello stato del recettore della malattia ricorrente, soprattutto nei casi in cui era precedentemente sconosciuto, originariamente negativo o non sovraespresso. Per le pazienti con decorso clinico coerente con un carcinoma mammario HR-positivo o con precedenti risultati HR positivi, il Comitato ha osservato che un ciclo di terapia endocrina è ragionevole, indipendentemente dalla ripetizione del test del recettore o dal risultato del più recente test HR.

La consulenza genetica è raccomandata se le pazienti considerate ad alto rischio di cancro del seno ereditario come definito dalle [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#).

Test genetici: Nel setting metastatico, i risultati dei test genetici possono avere implicazioni terapeutiche. Le mutazioni germinali in *BRCA1/2* hanno una comprovata utilità clinica e un impatto terapeutico. Pertanto, le mutazioni *BRCA1/2* germinali devono essere valutate in tutte le pazienti con carcinoma mammario ricorrente o metastatico per identificare le candidate alla terapia con inibitori PARP.

Gestione della malattia localmente ricorrente

Le pazienti con sola recidiva locale sono state suddivise in tre gruppi: 1) quelle che erano state trattate inizialmente con la sola mastectomia; 2) quelle che erano state



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

trattate inizialmente con mastectomia più RT; 3) quelle che avevano ricevuto una terapia conservativa del seno più RT.

In uno studio retrospettivo sui modelli di recidiva locale in pazienti con carcinoma mammario sottoposte a mastectomia e chemioterapia adiuvante senza RT, i siti più comuni di recidiva locale erano la parete toracica e i linfonodi sopraclavieari.⁴⁶³ Le raccomandazioni per il trattamento della popolazione di pazienti che presentano solo una recidiva locale sono supportate dalle analisi di un database combinato di pazienti dagli studi EORTC 10801 e Danish Breast Cancer Cooperative Group 82TM. Le analisi hanno confrontato la terapia di conservazione del seno con la mastectomia in pazienti con malattia allo stadio I e II. Le 133 pazienti (circa l'8%) che hanno manifestato una recidiva locale come evento iniziale erano approssimativamente equamente divisi tra coloro che erano state sottoposte a mastectomia e quelle che avevano ricevuto una terapia di conservazione del seno come trattamento iniziale per il cancro del seno. Di quelle del primo gruppo, 51 (76%) sono state in grado di sottoporsi a RT con o senza chirurgia come trattamento per la recidiva locale della malattia. Non è emersa alcuna differenza di sopravvivenza tra le pazienti sottoposte a trattamento dopo il trattamento iniziale con mastectomia o terapia conservativa del seno; circa il 50% di entrambi i gruppi era in vita al follow-up a 10 anni.⁴⁶⁴

Secondo il Comitato NCCN, le pazienti trattate con mastectomia dovrebbero essere sottoposte a resezione chirurgica della recidiva locale (se realizzabile con morbilità limitata) e a RT a campo coinvolto alla parete toracica e all'area sopraclavicolare (se la parete toracica non è stata precedentemente trattata o se la RT aggiuntiva può essere somministrata in sicurezza). L'uso della resezione chirurgica in questo setting implica l'uso di un'escissione limitata della malattia con l'obiettivo di ottenere margini chiari di resezione. La malattia ricorrente della parete toracica non resecabile deve essere trattata con RT se non è stata somministrata alcuna precedente radioterapia.

Nelle pazienti con recidiva locale del seno dopo la BCS e la RT e sottoposte a precedente biopsia del linfonodo sentinella (SLNB), può essere presa in considerazione una ripetizione della biopsia, sebbene l'accuratezza della ripetizione della SLNB non sia dimostrata e il significato prognostico della SLNB

ripetuta dopo la mastectomia è sconosciuto e il relativo uso è sconsigliato.^{465,466} D'altra parte, il significato prognostico della ripetizione della SLNB dopo la mastectomia è sconosciuto e l'uso è scoraggiato. La raccomandazione di consenso del Comitato per la maggior parte delle pazienti con recidiva locale dopo la terapia di conservazione del seno e la SLNB è la mastectomia e una dissezione ascellare di livello I/II.

I risultati dello studio CALOR hanno rilevato che nelle pazienti con recidiva locoregionale isolata la chemioterapia adiuvante dopo la resezione completa migliora sia la DFS che la OS.⁴⁶⁷ Dopo un follow-up mediano di 4,9 anni, la DFS complessiva è stata del 69% nel gruppo chemioterapico vs. il 57% nel gruppo che non ha ricevuto la chemioterapia (HR, 0,59; $P = 0,046$).⁴⁶⁷ Sensibilmente migliorata con la chemioterapia è stata anche la OS a cinque anni in tutte le pazienti dello studio (88% vs. 76%, $P = 0,024$).⁴⁶⁷ Il beneficio della chemioterapia adiuvante è stato osservato soprattutto nelle pazienti con malattia ER-negativa. Tra le pazienti con malattia ER-negativa, la DFS a 5 anni era del 67% vs. il 35% (HR, 0,32; IC 95%, 0,14-0,73) e in quelle ER-positive, la DFS a 5 anni era del 70% vs. il 69% (HR, 0,94; IC 95%, 0,47-1,89).⁴⁶⁷ Queste pazienti hanno tuttavia ricevuto una terapia endocrina.

Secondo il Comitato NCCN, dopo il trattamento locale, le pazienti con recidive solo locali dovrebbero essere prese in considerazione per una chemioterapia sistemica di durata limitata o una terapia endocrina simile a quella descritta nella sezione sulla chemioterapia adiuvante. Il Comitato ha sottolineato l'importanza di individuare le strategie di trattamento nelle pazienti con una recidiva di malattia limitata a un sito locale.

Gestione della malattia ricorrente o di stadio IV

Dal momento della diagnosi di malattia metastatica ricorrente/stadio IV, alle pazienti dovrebbero essere offerte cure di supporto appropriate e interventi relativi ai sintomi come parte di routine delle loro cure. Il Comitato NCCN riconosce l'importanza degli studi clinici e ne incoraggia la partecipazione quando pertinenti e disponibili.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Chirurgia per malattia ricorrente o di stadio IV

L'approccio terapeutico primario raccomandato dal Comitato NCCN per le pazienti con carcinoma mammario metastatico e tumore primario intatto è la terapia sistemica, con la valutazione della chirurgia dopo il trattamento sistematico iniziale per le pazienti che richiedono un trattamento palliativo dei sintomi o con complicanze imminenti, come ulcere cutanee, sanguinamento, funghi e dolore.⁴⁶⁸ Tale intervento chirurgico dovrebbe in genere essere eseguito solo se è possibile ottenere la clearance locale completa del tumore e se le altre sedi della malattia non mettono immediatamente in pericolo la vita. In alternativa, la RT può essere presa in considerazione al posto dell'intervento chirurgico. Spesso tale chirurgia richiede la collaborazione tra il chirurgo mammario e il chirurgo ricostruttivo per fornire un controllo ottimale del cancro e la chiusura della ferita.

Studi retrospettivi suggeriscono un potenziale beneficio di sopravvivenza dall'escissione completa del tumore mammario in pazienti selezionate con carcinoma mammario metastatico.⁴⁶⁹⁻⁴⁷² In tutti questi studi esistono sostanziali bias di selezione che probabilmente confondono i risultati degli studi.^{473,474}

Due studi prospettici e randomizzati hanno valutato se la chirurgia sul tumore primario del seno sia necessaria o meno per le pazienti a cui è stato diagnosticato un carcinoma mammario metastatico/stadio IV.^{475,476} Nel primo studio prospettico, le pazienti (n = 350) con carcinoma mammario metastatico de-novo che hanno ottenuto una risposta parziale o completa alla chemioterapia a base di antracicline sono state randomizzate alla chirurgia del tumore primario più radiazione adiuvante o a nessun trattamento locoregionale.⁴⁷⁵ Non c'è stata alcuna differenza nella OS tra il gruppo che ha ricevuto la chirurgia e il gruppo che non l'ha ricevuta (19,2 vs. 20,5 mesi, HR, 1,04; IC 95%, 0,81-1,34).⁴⁷⁵ In uno studio di registro prospettico multicentrico separato, le pazienti con malattia che ha risposto alla terapia sistemica di prima linea sono state randomizzate alla gestione del tumore primario mediante intervento chirurgico o senza.⁴⁷⁷ I dati preliminari non hanno mostrato alcuna differenza nella OS tra i due gruppi.⁴⁷⁷

Tuttavia, in un altro studio della Turkish Federation (MF07-01) su pazienti (n = 274) con carcinoma mammario metastatico de novo randomizzate a gestione locale (mastectomia o BCS con radiazioni) seguita da terapia sistemica vs. la sola terapia

sistemica, il beneficio è stato osservato solo con la chirurgia.⁴⁷⁸ Mentre nessuna differenza nella sopravvivenza è stata osservata a 36 mesi, a 40 mesi, le pazienti trattate con gestione locale hanno mostrato un miglioramento della sopravvivenza con il trattamento locoregionale (46,4% vs. 26,4%; HR 0,66; IC 95% 0,49-0,88).⁴⁷⁸ Il disegno di questo studio è diverso dagli altri; la prima differenza è l'inclusione dei due studi prospettici descritti in precedenza, in cui le pazienti sono state incluse solo se avevano avuto una risposta alla terapia sistematica. In secondo luogo, la randomizzazione nello studio turco non era equilibrata. Le pazienti che hanno subito un intervento chirurgico avevano tassi inferiori di malattia triplo-negativa (7% vs. 17%), metastasi viscerali (29% vs. 45%) e molti avevano solo metastasi ossee solitarie (33% vs. 20%).⁴⁷⁸ In un'analisi di sottogruppo non pianificata, le pazienti che sembravano trarre il maggior beneficio in termini di OS dalla gestione locale includevano quelle con malattia HR-positiva, (HR, 0,63; IC 95%, 0,44-0,89; P = 0,008); quelle con malattia HER2-negativa (HR, 0,64; IC 95%, 0,45-0,91; P = 0,01); quelle con età <55 anni (HR, 0,57; IC 95%, 0,38-0,86; P = 0,007); e quelle con metastasi ossee solitarie (HR, 0,47; IC 95%, 0,23-0,98; P = 0,04).⁴⁷⁸

Il Comitato riconosce la necessità di avere più dati da studi clinici randomizzati che affrontino i rischi e i benefici della terapia locale per le pazienti con malattia di stadio IV, eliminando al contempo i bias di selezione. Sebbene i dati disponibili non supportino ampiamente la terapia locale con chirurgia e/o RT, questo può essere ragionevole in pazienti selezionate con malattia che risponde alla terapia sistematica iniziale. In questi scenari clinici, il coinvolgimento della paziente nella decisione viene incoraggiato.

Stratificazione delle linee guida per la terapia sistematica per la malattia di stadio IV/ricorrente

Il trattamento sistematico della recidiva del cancro del seno o della malattia di stadio IV prolunga la sopravvivenza e migliora la QOL, ma non è curativo. Pertanto, i trattamenti associati a una tossicità minima sono preferiti. Così, l'uso delle terapie endocrine minimamente tossiche è preferito all'uso della terapia citotossica ogni volta che è ragionevole.⁴⁷⁹ La guida per il trattamento delle pazienti con cancro del seno e metastasi al cervello è inclusa nelle [NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers](#).



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Le pazienti con cancro del seno ricorrente o di stadio IV alla diagnosi sono inizialmente stratificate in base alla presenza o meno di metastasi ossee. Questi due sottoinsiemi di pazienti (con e senza metastasi ossee) sono poi ulteriormente stratificati per stato HR e HER2 del tumore.

Terapia per le metastasi ossee

Le complicanze da metastasi ossee includono dolore, diminuzione del performance status e diminuzione della QOL, così come eventi scheletrici-correlati (SRE), sono definiti come la necessità di radiazioni o interventi chirurgici alle ossa, fratture patologiche, compressione del midollo spinale e ipercalcemia maligna.

Il Comitato NCCN raccomanda il trattamento con un agente modificatore osseo come acido zoledronico, pamidronato o denosumab (categoria 1) in aggiunta alla chemioterapia o alla terapia endocrina se sono presenti metastasi ossee e la sopravvivenza prevista è ≥ 3 mesi. Le pazienti devono sottoporsi a esame dentale di odontoiatria preventiva prima di iniziare questa terapia. I bifosfonati e il denosumab sono associati a un rischio di sviluppo di osteonecrosi della mascella (ONJ). La scarsa salute dentale di base e le procedure dentali durante il trattamento sono fattori di rischio noti per l'ONJ. Un esame dentale con intervento odontoiatrico preventivo è quindi raccomandato prima del trattamento con bifosfonato endovenoso o denosumab e le procedure dentali invasive della gengiva o dell'osso durante il trattamento dovrebbero essere evitate, se possibile. Ulteriori fattori di rischio per lo sviluppo di ONJ includono la somministrazione di chemioterapia o corticosteroidi e la scarsa igiene orale con malattia parodontale e ascesso dentale.⁴⁸⁰

Bifosfonati

C'è ampiezza di dati da studi randomizzati a sostegno dell'uso di bifosfonati per le pazienti con malattia metastatica all'osso. I dati degli studi clinici randomizzati includono l'uso di acido zoledronico e pamidronato negli Stati Uniti e ibandronato e clodronato nei paesi europei.⁴⁸¹⁻⁴⁸⁸ Nella malattia ossea metastatica, il trattamento con bifosfonati è associato a meno SRE, meno fratture patologiche e meno necessità di RT e chirurgia per il trattamento del dolore osseo.

L'uso dei bifosfonati nella malattia metastatica è una misura di cura palliativa. Nessun impatto sulla OS è stato osservato nelle pazienti trattate con bifosfonati.

I dati indicano che l'acido zoledronico e il pamidronato possono essere somministrati con programmi di somministrazione ogni 3 a 4 settimane insieme alla terapia antineoplastica (cioè, terapia endocrina, chemioterapia, terapia biologica) o ogni 12 settimane. Tre studi randomizzati hanno confrontato l'acido zoledronico con somministrazione ogni 4 settimane vs. quello ogni 12 settimane.⁴⁸⁹⁻⁴⁹¹ I dati di questi studi mostrano che tra le pazienti con cancro del seno e metastasi ossee l'acido zoledronico somministrato una volta ogni 12 settimane rispetto a una volta ogni 4 settimane non compromette l'efficacia e ha tassi simili di SRE.^{489,490,492} Nello studio ZOOM,⁴⁸⁹ il tasso di morbilità scheletrica era 0,22 (IC 95%, 0,14-0,29) in coloro che ricevevano acido zoledronico ogni 4 settimane e 0,26 (IC 95%, 0,15-0,37) in coloro che ricevevano acido zoledronico ogni 12 settimane. Nello studio CALGB 70604,⁴⁹⁰ il tasso di SRE nel braccio 4 settimane era del 29,5% vs. il 28,6% nel braccio 12 settimane. Nello studio OPTIMIZE-2,⁴⁹¹ il tasso di SRE era del 22% nel braccio da 4 settimane e del 23,2% nel braccio da 12 settimane.⁴⁹¹ Il Comitato NCCN raccomanda un dosaggio ottimale ogni 12 settimane.

L'uso di bifosfonati dovrebbe essere accompagnato da un'integrazione di calcio e vitamina D con dosi giornaliere di calcio da 1200 a 1500 mg e vitamina D₃ da 400 a 800 UI. Gli agenti raccomandati per l'uso negli Stati Uniti sono pamidronato 90 mg per via endovenosa in 2 ore o acido zoledronico 4 mg per via endovenosa in 15 minuti. Gli studi originali hanno continuato il trattamento fino a 24 mesi; tuttavia, ci sono dati limitati sulla sicurezza a lungo termine che indicano che il trattamento può continuare oltre questo periodo.^{484,486,493} Il rischio di tossicità renale richiede il monitoraggio della creatinina sierica prima della somministrazione di ogni dose e la riduzione della dose o la sospensione se la funzione renale è ridotta. I risultati degli attuali studi clinici supportano l'uso dei bifosfonati fino a 2 anni. Una durata più lunga della terapia con bifosfonati può fornire un ulteriore beneficio, ma questo non è stato ancora testato in studi clinici.

Denosumab

Le pazienti con carcinoma mammario metastatico all'osso che sono candidate alla terapia con bifosfonati possono essere prese in considerazione per il trattamento



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

con denosumab. Questa raccomandazione si basa sui risultati di un singolo studio randomizzato che confronta il denosumab con l'acido zoledronico.⁴⁹⁴ A tutte le pazienti dello studio è stata raccomandata l'integrazione con la vitamina D e il calcio. Alle pazienti del braccio sperimentale sono stati somministrati 120 mg di denosumab iniettato per via sottocutanea ogni 4 settimane più placebo per via endovenosa contro il braccio di controllo in cui le pazienti hanno ricevuto un'infusione endovenosa di 4 mg di acido zoledronico ogni 4 settimane e un placebo sottocutaneo. In questo studio che aveva la non inferiorità come endpoint primario, denosumab ha dimostrato di ritardare significativamente il tempo alla prima SRE del 18% rispetto all'acido zoledronico (HR, 0,82; IC 95%, 0,71-0,95; $P < 0,001$ per la non inferiorità; $P = 0,01$ per la superiorità) e il tempo alla prima e successiva SRE (Rate Ratio, 0,77; IC 95%, 0,66-0,89; $P = 0,001$). Non è stata osservata alcuna differenza nel tempo alla progressione o alla OS.⁴⁹⁴ Il dosaggio di denosumab oltre a quello ogni 3-6 settimane non è stato studiato.

Terapia sistemica per il carcinoma mammario metastatico di stadio IV o ricorrente HR- positivo, HER2- negativo

Le pazienti con malattia in stadio IV o ricorrente caratterizzata da tumori HR-positivi, HER2-negativi e senza crisi viscerale sono trattate con la sola terapia endocrina o la terapia endocrina in combinazione con agenti mirati. Le pazienti la cui malattia progredisce dopo un anno dalla fine della terapia endocrina adiuvante e quelle che presentano un carcinoma mammario de novo di stadio IV/metastatico possono beneficiare delle terapie endocrine di prima linea.

Molte pazienti in pre-menopausa e post-menopausa con cancro del seno HR-positivo beneficiano dell'uso sequenziale di terapie endocrine alla progressione della malattia. Pertanto, le pazienti con carcinoma mammario la cui malattia risponde alla terapia endocrina con contrazione del tumore o stabilizzazione della malattia a lungo termine (beneficio clinico) dovrebbero ricevere un'ulteriore terapia endocrina in caso di progressione della malattia. In caso di progressione della malattia durante o entro 12 mesi dal completamento della terapia endocrina adiuvante o in caso di progressione della malattia durante la terapia endocrina di prima linea per la malattia metastatica, le pazienti possono essere sottoposte a una terapia endocrina di seconda linea come monoterapia o in combinazione con un agente mirato. La sequenza ottimale per la terapia endocrina non è ben definita.

La scelta dipende dalla tolleranza del precedente trattamento e dalle preferenze della paziente.

Molti studi su pazienti HR-positive non hanno incluso donne in pre-menopausa. Il Comitato NCCN raccomanda che le pazienti con malattia HR-positiva siano sottoposte a un'adeguata soppressione/ablazione ovarica e poi siano trattate come le donne in post-menopausa. Il Comitato NCCN ha delineato le terapie endocrine da utilizzare nei setting di prima linea rispetto a quelli di seconda linea e successivi.

Terapia di prima linea preferita per il cancro del seno HR- positivo, HER2- negativo

AI in combinazione con un inibitore CDK 4/6: Nelle pazienti in post-menopausa o in pre-menopausa che ricevono l'ablazione ovarica o la soppressione della funzione ovarica con un agonista dell'ormone stimolante il rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH), combinazioni di AI con inibitori CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib o abemaciclib) hanno dimostrato una sopravvivenza libera da progressione (PFS) migliore rispetto a un AI da solo.

Palbociclib in combinazione con letrozolo è stato studiato in uno trial di fase III che ha incluso pazienti in post-menopausa ($n = 666$) con carcinoma mammario metastatico, HR-positivo, HER2-negativo che non avevano ricevuto precedente trattamento per la malattia avanzata.⁴⁹⁵ Un miglioramento della PFS (24,8 vs. 14,5 mesi; HR 0,58; IC 95%, 0,46-0,72) e del tasso di risposta obiettiva (ORR; 42 vs. 35%) è stato osservato con la combinazione di palbociclib e letrozolo rispetto al solo letrozolo.⁴⁹⁵ Gli effetti avversi di grado 3 e 4 osservati con la combinazione di palbociclib e letrozolo hanno incluso neutropenia (66,5% vs. 1,4%), leucopenia (24,8% vs. 0%), anemia (5,4% vs. 1,8%) e affaticamento (1,8% vs. 0,5%).⁴⁹⁵

Ribociclib in combinazione con letrozolo è stato anche studiato come terapia di prima linea in uno studio di fase III su pazienti in post-menopausa ($n = 668$) con cancro del seno HR-positivo, HER2-negativo ricorrente/di stadio IV. Al follow-up mediano di 26,4 mesi, è stato osservato un miglioramento della PFS (25,3 contro 16,0 mesi; HR per progressione o decesso era 0,56; IC 95%, 0,45-0,70) e del tasso ORR del 43% vs. 29% con ribociclib più letrozolo rispetto al solo letrozolo.⁴⁹⁶ Gli eventi avversi di grado 3 o 4 sono stati più comuni con la



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

combinazione e includevano neutropenia (62% vs. 1,2%), leucopenia (21,3% vs. 0,9%) e test di funzionalità epatica anomali (10,2% vs. 2,4%).⁴⁹⁶

Lo studio di fase III MONARCH ha analizzato la combinazione di abemaciclib con un AI (letrozolo o anastrozolo) o con un AI in monoterapia come trattamento in pazienti con carcinoma mammario avanzato HR-positivo, HER2-negativo. La combinazione di abemaciclib con AI ha migliorato la PFS, rispetto al solo AI (mediana non raggiunta vs. 14,7 mesi, rispettivamente; HR 0,54; IC 95%, 0,41-0,72).⁴⁹⁷ La ORR era più alta con la combinazione rispetto alla monoterapia AI (59% vs. 44%).⁴⁹⁷ Gli eventi avversi di grado 3 o superiore più frequenti per abemaciclib rispetto al placebo includevano diarrea (9,5% vs. 1,2%), neutropenia (21,1% vs. 1,2%), leucopenia (8% vs. 0,6%) e affaticamento (2% vs. 0%).⁴⁹⁷

La maggior parte dei trial che studiano l'inibitore CDK 4/6 con un AI hanno incluso principalmente pazienti in post-menopausa e solo un piccolo sottosinsieme di pazienti in pre-menopausa con soppressione ovarica. Tuttavia, nello studio di fase III MONALEESA-7, 672 pazienti in pre-o perimenopausa con cancro del seno avanzato HR-positivo, HER2-negativo, sono state randomizzate al trattamento di prima linea con ribociclib o placebo con goserelina più un AI non steroideo o tamoxifene.⁴⁹⁸ Un miglioramento della PFS è stato osservato con l'aggiunta di ribociclib (PFS mediana, 24 vs. 13 mesi; HR 0,55; IC 95%, 0,4-0,69).⁴⁹⁸

A 3,5 anni, è stato riportato un miglioramento della OS con ribociclib (70% vs. 46%; HR 0,71; IC 95%, 0,54-0,95).⁴⁹⁹ Gli eventi avversi di grado 3 e 4 riportati in >10% delle pazienti in entrambi i gruppi hanno incluso neutropenia (61% vs. 4%) e leucopenia (14% vs. 1%).⁴⁹⁸

Sulla base dei dati di cui sopra, il Comitato NCCN ha incluso l'AI in combinazione con gli inibitori CDK 4/6 come opzione di prima linea di categoria 1 per le pazienti in post-menopausa e le pazienti in pre-menopausa con ablazione/soppressione ovarica con cancro del seno ricorrente/stadio IV HR-positivo, HER2-negativo.

Fulvestrant come agente singolo: Il fulvestrant è un ER ed è stato originariamente approvato come iniezione intramuscolare mensile (250 mg al mese); una dose più alta ha dimostrato di essere più efficace in successivi studi randomizzati. Nel setting di prima linea, il fulvestrant è risultato efficace quanto l'anastrozolo in termini di

ORR (36,0% vs. 35,5%; OR, 1,02; IC 95%, 0,56-1,87).⁵⁰⁰ Un miglioramento del tempo alla progressione è stato osservato con fulvestrant rispetto ad anastrozolo (il tempo mediano alla progressione è stato di 23,4 mesi per fulvestrant vs. 13,1 mesi per anastrozolo; HR, 0,63; IC 95%, 0,39-1,00; P = 0,0496).⁵⁰¹ Questo studio ha anche usato una dose di carico più alta di 500 mg ogni 2 settimane per 3 dosi e poi una dose di mantenimento di 500 mg al mese.⁵⁰⁰ L'OS mediana è stata osservata più lunga nel gruppo fulvestrant che nel gruppo anastrozolo (54,1 mesi vs. 48,4 mesi; HR, 0,70; P = 0,041).⁵⁰²

Uno studio randomizzato di fase III separato in pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario metastatico HR-positivo ha confrontato fulvestrant 500 mg ogni 2 settimane per 3 dosi seguite da 500 mg al mese vs. fulvestrant 250 mg al mese. La PFS era superiore con il regime di fulvestrant 500 mg (HR, 0,80; IC 95%, 0,68-0,94; P = 0,006),⁵⁰³ indicando una maggiore durata della risposta con la dose più alta di fulvestrant. Le analisi finali hanno dimostrato un aumento della OS mediana (4,1 mesi) e un rischio ridotto di decesso (19%) con una dose di 500 mg rispetto a 250 mg. L'OS mediana era di 26,4 vs. 22,3 mesi (HR, 0,81; IC 95%, 0,69-0,96; P = 0,02).⁵⁰⁴

I risultati di un altro studio di fase III (FALCON) del trattamento di prima linea con fulvestrant rispetto all'anastrozolo in pazienti naïve alla terapia endocrina con carcinoma mammario metastatico ER-positivo, hanno dimostrato una migliore PFS con fulvestrant (alla dose più alta, 500 mg) rispetto all'anastrozolo in un follow-mediano di 25,0 mesi (16,6 vs. 13,8 mesi, HR per progressione o decesso 0,797; IC 95%, 0,637-0,999). I due gruppi hanno evidenziato risultati QOL simili e gli effetti avversi più comuni erano artralgia (17% vs. 10%) e vampe di calore (11% vs. 10%) per fulvestrant e anastrozolo, rispettivamente.⁵⁰⁵

Fulvestrant + inibitore CDK 4/6: Nello studio di fase III MONALEESA-3, pazienti (n = 726) con carcinoma mammario avanzato HR-positivo che non avevano ricevuto alcuna terapia endocrina precedente o avevano mostrato progressione della malattia con la terapia precedente, la combinazione di ribociclib con fulvestrant ha evidenziato un miglioramento della PFS rispetto al solo fulvestrant (21 vs. 13 mesi; HR 0,59; IC 95%, 0,48-0,73).⁵⁰⁶ I benefici della PFS erano coerenti tra le pazienti con e senza precedente trattamento endocrino. In un'analisi



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

successiva, è stato osservato un miglioramento significativo della OS.⁵⁰⁷ A 42 mesi la OS stimata era 57,8% (IC 95%, 52,0-63,2) nel gruppo ribociclib e 45,9% (IC 95%, 36,9-54,5) nel gruppo placebo.⁵⁰⁷

Il confronto tra più studi, compresi quelli in setting di seconda linea per lo studio di combinazioni tra fulvestrant e palbociclib o abemaciclib, hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS. Sulla base dei risultati dello studio MONALEESA-3 e dei risultati di estrapolazione dal setting di seconda linea, il Comitato NCCN ha incluso fulvestrant in combinazione con gli inibitori CDK 4/6 come opzione di prima linea di categoria 1 per le pazienti in post-menopausa e pre-menopausa con ablazione/soppressione ovarica con carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo ricorrente/stadio IV.

Fulvestrant + AI non steroideo: La combinazione di due agenti endocrini come prima linea di trattamento nelle pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario metastatico HR-positivo è stata analizzata in studi che hanno confrontato anastrozolo come monoagente vs. anastrozolo più fulvestrant.

In uno studio (FACT), la combinazione di fulvestrant con anastrozolo non era superiore al monoagente anastrozolo (tempo alla progressione HR, 0,99; IC 95%, 0,81-1,20; $P = 0,91$).⁵⁰⁸ In un secondo studio di fase III (SoFEA), l'effetto di fulvestrant da solo o in combinazione con anastrozolo o exemestane è stato studiato in pazienti con cancro del seno avanzato con resistenza acquisita a un AI non steroideo.⁵⁰⁹ Un AI è stato somministrato come trattamento adiuvante al 18% delle pazienti per una mediana di 27,9 mesi e all'82% delle pazienti per la malattia localmente avanzata/metastatica per una mediana di 19,3 mesi. La PFS mediana era di 4,8 mesi, 4,4 mesi e 3,4 mesi per le pazienti trattate con fulvestrant da solo, anastrozolo più fulvestrant e fulvestrant più exemestane, rispettivamente. Non sono state osservate differenze per ORR, tasso di beneficio clinico e OS.

Nello studio del Southwest Oncology Group (SWOG), S0226, PFS (HR, 0,80; IC 95%, 0,68-0,94; log-rank stratificato $P = 0,007$) e OS (HR, 0,81; IC 95%, 0,65-1,00; stratificato $P = 0,049$) erano superiori con la combinazione anastrozolo più fulvestrant.⁵¹⁰ Un'analisi di sottogruppo in questo studio ha suggerito che le pazienti senza precedente tamoxifene adiuvante hanno sperimentato il più grande beneficio

di OS con la terapia di combinazione rispetto alla monoterapia (mediana, 52,2 mesi vs. 40,3 mesi, rispettivamente; HR, 0,73; IC 95%, 0,58-0,92).⁵¹¹

Le ragioni dei risultati divergenti nelle prove di cui sopra non sono molto chiare. I tre studi discussi sopra avevano popolazioni di pazienti leggermente diverse e c'erano più casi di pazienti senza precedente esposizione endocrina (con malattia metastatica de novo stadio IV) nello studio SWOG S0226 che nello studio FACT. Lo studio FACT ha incluso una popolazione più eterogenea di pazienti in pre-menopausa e post-menopausa con malattia localmente avanzata e metastatica. Lo studio SoFEA ha arruolato solo pazienti con resistenza endocrina acquisita (che avevano mostrato progressione della malattia durante la terapia con un AI). Ulteriori studi sono necessari per confermare i risultati dello studio SWOG S0226.

Il Comitato NCCN ha incluso un AI e fulvestrant come terapia di prima linea (categoria 1) per le pazienti in post-menopausa sulla base dei dati di cui sopra.

Monoterapia con agenti endocrini: Nelle pazienti in post-menopausa vi sono prove a sostegno dell'uso di un AI come terapia di prima linea per la malattia ricorrente.^{512,513}

Studi prospettici randomizzati che hanno confrontato gli AI testa a testa hanno dimostrato che tutti gli AI sono uguali.⁵¹⁴ Il tamoxifene è il modulatore selettivo del recettore degli estrogeni (SERM) comunemente utilizzato nelle pazienti in pre-menopausa.⁵¹⁵ Nelle pazienti in post-menopausa, la monoterapia AI ha dimostrato risultati superiori rispetto al tamoxifene, anche se le differenze sono modeste.⁵¹⁶⁻⁵²⁰ Uno studio randomizzato di fase III che confronta tamoxifene con exemestane come terapia endocrina di prima linea per le pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario metastatico non ha mostrato differenze significative in termini di PFS o OS tra i due bracci.⁵¹⁸

Raccomandazioni NCCN per la terapia di prima linea: Per le pazienti in post-menopausa con cancro del seno ricidivante/stadio IV HR-positivo, HER2-negativo, categoria NCCN 1, i regimi preferiti includono un inibitore delle chinasi ciclina-dipendenti CDK 4/6 con un AI; fulvestrant con o senza un inibitore CDK 4/6; fulvestrant con un AI non steroideo. Il regime NCCN preferito, di categoria 2A, comprende AI non steroidei (cioè anastrozolo, letrozolo); AI steroidei (exemestane)



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

e modulatori ER selettivi (tamoxifene o toremifene). Per le pazienti in pre-menopausa, il trattamento endocrino di prima linea include la soppressione/ablazione ovarica e la terapia endocrina elencata sopra per le pazienti in post-menopausa o alternativamente con un SERM da solo.

*Regimi preferiti per seconde e successive linee di terapia per il cancro del seno
HR-positivo, HER2-negativo*

Regimi contenenti fulvestrant

Fulvestrant + inibitori CDK 4/6: Il fulvestrant in combinazione con un inibitore CDK 4/6 può essere offerto alle pazienti che hanno manifestato progressione durante un precedente trattamento con AI con o senza una linea di chemioterapia precedente (categoria 1), perché la PFS è stata migliorata rispetto al solo fulvestrant in uno studio di fase III (PALOMA-3).⁵²¹ Il Comitato NCCN nota che il trattamento dovrebbe essere limitato a coloro che *non* hanno avuto una precedente esposizione agli inibitori CDK 4/6.

Lo studio PALOMA-3 ha confrontato la combinazione di palbociclib e fulvestrant con fulvestrant in pazienti in pre o post-menopausa con carcinoma mammario avanzato HR-positivo, HER2-negativo, la cui malattia è progredita con una precedente terapia endocrina. Le pazienti in pre-menopausa o perimenopausa hanno ricevuto anche goserelina. La PFS media era di 9,5 mesi per la combinazione rispetto a 4,6 mesi per fulvestrant (HR 0,46, $P < 0,000001$).⁵²² Gli eventi avversi di grado 3/4 di palbociclib e fulvestrant si sono limitati principalmente alla neutropenia (nel 65% delle pazienti).

Nello studio di fase III MONARCH 2, le pazienti che avevano mostrato progressione della malattia durante la terapia endocrina sono state randomizzate a fulvestrant con o senza abemaciclib.⁵²³ Quelle sottoposte alla terapia combinata hanno mostrato una PFS migliore rispetto a quelle che hanno ricevuto solo fulvestrant (16,4 vs. 9,3 mesi; HR 0,55; IC 95%, 0,45-0,68). La ORR era più alta in quelle che ricevevano abemaciclib e fulvestrant (48% vs. 21%).⁵²³ Un miglioramento è stato inoltre osservato nella OS con abemaciclib più fulvestrant rispetto al fulvestrant da solo (46,7 vs. 37,3 mesi; HR 0,757; IC 95%, 0,606-0,945).⁵²⁴

Sulla base dei dati di cui sopra che dimostrano che l'aggiunta di un inibitore CDK 4/6 a fulvestrant in pazienti precedentemente esposte a una terapia endocrina, fornisce un miglioramento significativo della PFS media, il Comitato NCCN ha incluso fulvestrant in combinazione con un inibitore CDK 4/6 come opzione di categoria 1 per le pazienti in post-menopausa e in pre-menopausa con ablazione/soppressione ovarica con cancro del seno ricorrente/stadio IV HR-positivo, HER2-negativo. Il Comitato osserva che se si verifica una progressione della malattia durante la terapia con gli inibitori CDK4/6, i dati a sostegno di un'ulteriore linea terapeutica con un altro regime contenente CDK4/6 sono limitati.

Monoterapia con fulvestrant: la monoterapia con fulvestrant sembra essere efficace almeno quanto l'anastrozolo nelle pazienti la cui malattia è progredita in precedenza con tamoxifene.^{525,526} Uno studio randomizzato di fase II ha confrontato anastrozolo vs. fulvestrant in oltre 200 pazienti con cancro al seno avanzato.^{500,501} Nell'analisi iniziale, fulvestrant è risultato efficace quanto l'anastrozolo in termini di ORR (36,0% vs. 35,5%; OR, 1,02; IC 95%, 0,56-1,87; $P = 0,947$) nelle pazienti valutabili ($n = 89$ per il fulvestrant e $n = 93$ per l'anastrozolo).⁵⁰⁰ Un miglioramento del tempo alla progressione è stato osservato con fulvestrant rispetto ad anastrozolo (il tempo mediano alla progressione è stato di 23,4 mesi per fulvestrant vs. 13,1 mesi per anastrozolo; HR, 0,63; IC 95%, 0,39-1,00; $P = 0,0496$).⁵⁰¹ Questo studio ha usato una dose di carico maggiore di 500 mg ogni 2 settimane per 3 dosi e poi 500 mg al mese.⁵⁰⁰ L'OS media è stata osservata più lunga nel gruppo fulvestrant che nel gruppo anastrozolo (54,1 mesi vs. 48,4 mesi; HR, 0,70; $P = 0,041$).⁵⁰²

Uno studio di fase II su fulvestrant in pazienti in post-menopausa con cancro del seno avanzato e progressione della malattia dopo la terapia con AI ha documentato un tasso di risposta parziale del 14,3% con un ulteriore 20,8% di pazienti che hanno raggiunto una stabilizzazione della malattia per almeno 6 mesi.⁵²⁷ I tassi di beneficio clinico di exemestane rispetto a fulvestrant osservati in uno studio di fase III su pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario avanzato HR-positivo che avevano manifestato progressione della malattia con una precedente terapia con AI non steroidei erano comparabili (32,2% vs. 31,5%; $P = 0,853$).⁵²⁸ In questo



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

studio, il fulvestrant è stato somministrato come dose di carico di 500 mg seguita da dosi di 250 mg il giorno 14, il giorno 28 e poi mensilmente.⁵²⁸

Fulvestrant più alpelisib: In uno studio randomizzato di fase III, pazienti (n = 572) con carcinoma mammario HR-positivo avanzato e stato PIK3CA confermato avevano ricevuto in precedenza un AI per malattia locale o avanzata. Le pazienti sono state arruolate nella coorte mutante PIK3CA mutante (n = 341) o nella coorte PIK3CA non mutante e ogni coorte è stata randomizzata a ricevere fulvestrant più l'inibitore del fosfoinositide 3-chinasi (PI3K), alpelisib vs. fulvestrant più placebo. Le pazienti con una mutazione PIK3CA trattate con alpelisib hanno mostrato una PFS migliore rispetto al solo fulvestrant. Al follow-up mediano di 20 mesi la PFS è stata di 11,0 mesi (IC 95%, 7,5-14,5) nel gruppo alpelisib rispetto a 5,7 mesi (IC 95%, 3,7-7,4) nel gruppo che ha ricevuto fulvestrant da solo (HR per progressione o decesso, 0,65; IC 95%, 0,50-0,85; P < 0,001); nella coorte senza tumori con mutazione PIK3CA, l'HR era 0,85 (IC 95%, 0,58-1,25). Nella popolazione complessiva, gli eventi avversi di grado 3 o 4 più frequentemente riportati con alpelisib e fulvestrant rispetto al solo fulvestrant sono stati iperglicemia (36,6% vs. 0,7%); rash (9,9% vs. 0,3%) e diarrea (6,7% vs. 0,3%) (grado 3); non sono stati riportati diarrea o rash di grado 4.⁵²⁹

Everolimus più terapia endocrina: La resistenza alla terapia endocrina nelle pazienti con malattia HR-positiva è frequente. Un meccanismo di resistenza alla terapia endocrina è l'attivazione della via di trasduzione del segnale del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR).

Uno studio randomizzato di fase II ha valutato l'efficacia del tamoxifene da solo rispetto al tamoxifene combinato con everolimus, un inibitore orale di mTOR, in pazienti con carcinoma mammario metastatico HR-positivo, HER2-negativo precedentemente trattato con un AI.⁵³⁰ Dopo un follow-up mediano di 13 mesi, un'analisi intention-to-treat ha mostrato che il beneficio clinico era del 42,1% (IC 95%, 29,1-55,9) con il solo tamoxifene e del 61,1% (IC 95%, 46,9-74,1) con tamoxifene più everolimus. Un miglioramento del tempo mediano alla progressione è stato osservato combinando everolimus con tamoxifene rispetto al solo tamoxifene. Il tempo mediano alla progressione era di 4,5 mesi (IC 95%, 3,7-8,7)

con il solo tamoxifene vs. 8,5 mesi (IC 95%, 6,01-13,9) con everolimus e tamoxifene.⁵³⁰

In uno studio di fase III su pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario avanzato, HR-positivo, senza precedente terapia endocrina per malattia avanzata, randomizzate a letrozolo con o senza l'inibitore del mTOR temsirolimus,⁵³¹ la PFS non è risultata diversa tra i bracci di trattamento (HR, 0,89; IC 95%, 0,75-1,05; log-rank P = 0,18).

I risultati di questo studio differiscono da quelle dello studio BOLERO-2 (descritto di seguito). Le ragioni delle differenze nei risultati di questi due studi randomizzati di fase III sono incerte, ma possono essere correlate ai problemi di selezione dei pazienti e all'entità della precedente terapia endocrina.

Uno studio di fase III (BOLERO-2) ha randomizzato pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario avanzato HR-positivo che era progredito o recidivato durante il trattamento con un AI non steroideo con o senza l'inibitore mTOR everolimus.⁵³³ I risultati finali riportati dopo una media di 18-mesi di follow-up mostrano che la PFS mediana (da revisione centrale) è rimasta significativamente più lunga con everolimus più exemestane rispetto a placebo più exemestane a 11,0 vs. 4,1 mesi, rispettivamente (HR, 0,38; IC 95%, 0,31-0,48; P < 0,0001).⁵³² Gli eventi avversi (tutti i gradi) che si sono verificati più frequentemente in coloro che hanno ricevuto everolimus includevano stomatiti, infezioni, rash, polmonite e iperglicemia.^{532,533} L'analisi della sicurezza e dell'efficacia nelle pazienti più anziane arruolati in questo studio ha mostrato che le pazienti più anziane trattate con un regime contenente everolimus avevano un'incidenza simile di questi eventi avversi, ma tra le pazienti più giovani si registrava un numero maggiore di decessi durante il trattamento.⁵³⁴ Sulla base dell'evidenza dello studio BOLERO-2, il Comitato NCCN ha incluso everolimus più exemestane come opzione per le pazienti che soddisfano i criteri di ingresso per BOLERO-2. Anche tamoxifene o fulvestrant in combinazione con everolimus sono stati inclusi come opzioni. Il Comitato NCCN osserva anche che se si verifica una progressione della malattia durante la somministrazione di un regime contenente everolimus, non ci sono dati a sostegno di un'ulteriore linea di terapia con un altro regime di everolimus.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Inibitori dell'aromatasi: Gli AI in monoterapia sono opzioni come terapia di linea successiva. I tre AI (anastrozolo, letrozolo ed exemestane) hanno mostrato un'efficacia simile nella seconda linea.^{514,535,536} La monoterapia AI può essere utile nelle pazienti che desiderano un trattamento con un singolo agente, se non hanno ricevuto un AI come prima linea di trattamento e nelle pazienti che potrebbero non essere adatte alla terapia di combinazione. Le pazienti che in precedenza hanno ricevuto un AI non steroideo possono beneficiare di un AI steroideo come linea di terapia successiva e viceversa.

Modulatore ER selettivo: Un'analisi di due studi randomizzati sul trattamento di prima linea con anastrozolo seguito da tamoxifene in seconda linea e viceversa ha mostrato che il tamoxifene è efficace come opzione di seconda linea.⁵³⁷

Raccomandazioni NCCN per la terapia di seconda linea: Per le pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo recidivante/stadio IV, le opzioni preferite disponibili includono fulvestrant con un inibitore CDK 4/6 (cioè palbociclib, ribociclib, abemaciclib) (categoria1) e per quelle con mutazioni del tumore PIK3CA, fulvestrant con alpelisib, everolimus con un AI, tamoxifene o fulvestrant; monoterapia con fulvestrant, AI steroideo o non steroideo o SERM. Le mutazioni che attivano il recettore degli estrogeni 1 (ESR1) sono frequentemente rilevate in pazienti con precedente esposizione agli AI. I tumori con queste mutazioni sono generalmente resistenti sia agli AI che al tamoxifene. Alcuni tumori con queste mutazioni mantengono la sensibilità al fulvestrant. Tutte possono trarre vantaggio dall'aggiunta uno dei seguenti a fulvestrant: un inibitore CDK 4/6 o un inibitore mTOR o alpelisib, se il tumore ha una mutazione PIK3CA.

Regimi utili in determinate circostanze per la terapia del carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo

Megestrolo acetato,^{512,538-540} estradiolo⁵⁴¹ androgeni come fluoximesterone e abemaciclib in monoagente sono stati elencati come opzioni utili in determinate circostanze.

Lo studio di fase II MONARCH 1 ha valutato l'attività di abemaciclib come monoagente in pazienti (n =132) con carcinoma mammario metastatico refrattario HR-positivo, HER2-negativo che era progredito con la terapia endocrina e aveva

già ricevuto più terapie sistemiche (media di tre regimi sistematici precedenti).⁵⁴² Il 90% delle pazienti aveva malattia viscerale e il 50,8% aveva più di tre siti di metastasi.⁵⁴² Il monoagente abemaciclib ha indotto una risposta parziale in 26 pazienti (19,7%) e ha dimostrato una ORR del 19,7% (IC 95%, 13,3-27,5).⁵⁴² La PFS mediana è stata di 6 mesi (IC del 95%, 4,2-7,5). All'analisi finale, a 18 mesi, la OS mediana era di 22,3 mesi (IC 95%, 17,7-non raggiunta).⁵⁴² La diarrea era l'evento avverso più frequente riportato nel 90,2% delle pazienti. Altri eventi avversi comuni erano affaticamento (65,2%), nausea (64,4%) e diminuzione dell'appetito (45,5%). La neutropenia di grado 3 e 4 si è verificata nel 26,9% delle pazienti.⁵⁴² Il Comitato NCCN ha incluso abemaciclib come opzione per i casi di progressione della malattia su una precedente terapia endocrina e una precedente chemioterapia nel setting metastatico.

Terapia sistematica per il carcinoma mammario HR-negativo, HER2-positivo ricorrente o di stadio IV

Per le pazienti con cancro del seno recidivante/di stadio IV HER2-positivo, HR-negativo, l'approccio terapeutico è la terapia mirata a HER2 in combinazione con la chemioterapia sistematica. Il Comitato NCCN osserva che i biosimilari approvati dalla FDA sono sostituti adeguati per trastuzumab. Inoltre, l'iniezione combinata di trastuzumab e ialuronidas-oysk per via sottocutanea può essere sostituita da trastuzumab. Questa opzione sottocutanea ha dosaggio e istruzioni di somministrazione diverse rispetto a trastuzumab endovenoso. Le linee guida NCCN includono anche dosaggi e programmi di regimi terapeutici rappresentativi per l'uso nel carcinoma mammario metastatico HER2-positivo.

Alle pazienti con progressione della malattia durante la terapia mirata a HER2 deve essere offerta un'ulteriore linea di trattamento con una terapia mirata a HER2, poiché è vantaggioso continuare la soppressione del pathway di HER2. La scelta della terapia mirata a HER2-dipenderà dalla terapia precedentemente somministrata, dall'intervallo libero da ricaduta-e dalle preferenze e dall'accesso delle pazienti.

La sequenza e la durata ottimali delle terapie mirate a HER2 disponibili per il carcinoma mammario ricorrente/stadio IV sono attualmente sconosciute. Il



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Comitato NCCN raccomanda di continuare la terapia mirata a HER2 fino a progressione/tossicità inaccettabile.

Regimi preferiti per il cancro del seno HER2-positivo di stadio IV/ricorrente

Uno studio randomizzato, in doppio-cieco, di fase III (CLEOPATRA) ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di pertuzumab in combinazione con trastuzumab e docetaxel rispetto a trastuzumab e docetaxel come trattamento di prima linea per 808 pazienti (n = 808) con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo.⁵⁴³ Questo studio ha incluso pazienti (circa il 10%) che avevano precedentemente ricevuto trastuzumab in setting adiuvante o neoadiuvante. Al follow-up mediano di 19 mesi, l'aggiunta di pertuzumab a docetaxel più trastuzumab ha portato a un miglioramento della PFS rispetto al placebo (mediana, 18,5 vs. 12,4 mesi; HR 0,62; IC 95% 0,51-0,75; $P < 0,001$).⁵⁴³ Al follow-up mediano di 30 mesi, i risultati hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo nella OS a favore del regime contenente pertuzumab, con una riduzione del 34% del rischio di decesso (HR, 0,66; IC 95%, 0,52-0,84; $P = 0,0008$).⁵⁴⁴ Le reazioni avverse più comuni riportate nel gruppo pertuzumab rispetto al gruppo di controllo sono state diarrea (67% vs. 46%), rash (34% vs. 24%), infiammazione delle mucose (27% vs. 20%), neutropenia febbrale (14% vs. 8%) e pelle secca (10% vs. 4%). L'edema periferico e la costipazione erano maggiori nel gruppo di controllo.⁵⁴³ Eventi avversi cardiaci o disfunzione sistolica ventricolare sinistra sono stati riportati con una frequenza leggermente maggiore nel gruppo di controllo.⁵⁴⁵ La HRQOL non era diversa nei due gruppi di trattamento.⁵⁴⁶ Nello studio PERUSE, le pazienti (n = 1.436) con carcinoma mammario avanzato HER2-positivo e nessuna terapia sistemica precedente (tranne la terapia endocrina) hanno ricevuto docetaxel, paclitaxel o nab-paclitaxel con trastuzumab e pertuzumab fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. I risultati preliminari dopo 52 mesi di follow-up mediano, mostrano che la PFS mediana era comparabile tra docetaxel, paclitaxel e nab-paclitaxel (la PFS mediana riportata era 19,6, 23,0 e 18,1 mesi con docetaxel, paclitaxel e nab-paclitaxel, rispettivamente).⁵⁴⁷ Rispetto alla terapia contenente docetaxel, la terapia contenente paclitaxel è stata associata a una maggiore neuropatia (31% vs. 16%), ma a una minore neutropenia febbrale (1% vs. 11%) e a una minore mucosite (14% vs. 25%).

Gli studi di fase II hanno anche riscontrato attività e tollerabilità per pertuzumab, pertuzumab con trastuzumab e per altri regimi che combinano pertuzumab e

trastuzumab insieme ad altri agenti citotossici attivi (cioè, paclitaxel, vinorelbina).^{548,549,550} Gli studi di fase III di pertuzumab più chemioterapia senza trastuzumab non sono stati riportati.

Il Comitato NCCN raccomanda pertuzumab più trastuzumab in combinazione con un taxano come opzione preferita per il trattamento di prima linea delle pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo. Pertuzumab più trastuzumab in combinazione con docetaxel è una raccomandazione NCCN di categoria 1 e in combinazione con paclitaxel è una raccomandazione NCCN di categoria 2A.

Altri regimi per il carcinoma mammario HER2-positivo di stadio IV/ricorrente

Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1): T-DM1 è un coniugato farmaco-anticorpo che collega stabilmente la proprietà di targeting di HER2 di trastuzumab all'attività citotossica dell'agente inibitore dei microtubuli DM1 (derivato della maitansina).

In uno studio di fase III (MARIANNE), 1095 pazienti con cancro del seno localmente avanzato o metastatico sono state randomizzate al trattamento di prima linea con T-DM1 con o senza pertuzumab o trastuzumab più un taxano. Gli endpoint primari erano la sicurezza e la PFS valutati da una revisione indipendente. La PFS per T-DM1 con pertuzumab è risultata non inferiore a trastuzumab e un taxano (15,2 e 13,7 mesi rispettivamente; HR, 0,87; 97,5% CI, 0,69-1,08; $P = 0,14$).⁵⁵¹ La PFS per T-DM1 da solo non era inferiore a trastuzumab più un taxano (14,1 e 13,7, rispettivamente; HR, 0,91; 97,5% CI, 0,73-1,13; $P = 0,31$).⁵⁵¹ L'incidenza di eventi avversi di grado 3-5 è stata del 54,1%, 45,4% e 46,2% rispettivamente nel braccio trastuzumab più un taxano, nel braccio T-DM1 e nel braccio T-DM1 più pertuzumab. La HRQOL legata alla salute è stata mantenuta più a lungo con una mediana di 7,7 mesi per T-DM1 (HR, 0,70; IC 95%, 0,57-0,86) e una mediana di 9 mesi per T-DM1 più pertuzumab (HR, 0,68; IC 95%, 0,55-0,84) rispetto a una mediana di 3,9 mesi per trastuzumab e un taxano.⁵⁵¹

Sulla base dei dati dello studio MARIANNE che dimostrano che T-DM1 e T-DM1 con pertuzumab sono non inferiori, con una migliore QOL rispetto a trastuzumab più taxano e possibilmente meglio tollerati per alcune pazienti,⁵⁵¹ il Comitato NCCN ha incluso T-DM1 come opzione per il trattamento delle pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo. Pertuzumab, trastuzumab e un taxano,



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

tuttavia, rimane il regime di prima linea preferito per la malattia metastatica HER2-positiva in base ai dati che ne dimostrano una migliore OS rispetto a trastuzumab e un taxano. TDM-1 dovrebbe essere presa in considerazione come terapia di prima linea solo per le pazienti che non sono adatte per il trattamento preferenziale.

Il trastuzumab di prima linea in combinazione con una chemioterapia selezionata⁵⁵² rappresenta un'opzione aggiuntiva per le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo. Studi randomizzati dimostrano il beneficio dell'aggiunta di trastuzumab ad altri agenti come paclitaxel con o senza carboplatino,⁵⁵²⁻⁵⁵⁵ docetaxel e vinorelbina,⁵⁵³ per pazienti con malattia metastatica HER2-positiva. Inoltre, la combinazione di trastuzumab e capecitabina ha anche mostrato efficacia come regime di prima linea regime contenente trastuzumab in questo setting.^{556,557} Il Comitato NCCN ritiene che la frequenza del 27% di disfunzioni cardiache significative nelle pazienti trattate con la combinazione di trastuzumab e chemioterapia con doxorubicina/ciclofosfamide nel setting metastatico sia troppo alta per l'uso di questa combinazione al di fuori dei confini di uno studio clinico prospettico.^{552,557,558}

Nelle pazienti che mostrano progressione della malattia con regimi di prima linea contenenti trastuzumab, il Comitato NCCN raccomanda la continuazione del blocco HER2. Questa raccomandazione si applica anche alle pazienti con diagnosi di malattia metastatica HER2-positiva dopo una precedente esposizione a trastuzumab in ambito adiuvante. Diversi studi hanno dimostrato il beneficio della continuazione della terapia con trastuzumab dopo la progressione della malattia su un regime contenente trastuzumab.⁵⁵⁹⁻⁵⁶¹ La durata ottimale di trastuzumab nelle pazienti con controllo a lungo termine della malattia è tuttavia sconosciuta.

Pertuzumab è attivo nelle pazienti oltre il setting di prima linea. I risultati di uno studio di fase II (n = 66) multicentrico, in aperto, a braccio singolo, mostrano che la combinazione di pertuzumab e trastuzumab è attiva e ben tollerata in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo in progressione a seguito di precedente terapia con trastuzumab.⁵⁶² Lo studio ha riportato un ORR del 24,2% (16 pazienti su 66). La durata media della PFS osservata con la combinazione di pertuzumab e trastuzumab è stata di 15,5 mesi (range, 0,9-17,0 mesi; 80% CI,

18-31 mesi).⁵⁶² La durata mediana della risposta riportata con la combinazione è stata di 5,8 mesi (range, 2,9-15,3 mesi).⁵⁶²

Per determinare se il beneficio clinico osservato nello studio provenisse dal solo pertuzumab o fosse il risultato dell'effetto combinato di pertuzumab e trastuzumab, una coorte delle pazienti (n = 29) la cui malattia era progredita durante la precedente terapia a base di trastuzumab ha ricevuto pertuzumab in monoterapia fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile. Di queste, le pazienti con progressione della malattia (n = 17) hanno continuato a ricevere pertuzumab con l'aggiunta di trastuzumab. Nelle 29 pazienti che hanno ricevuto la monoterapia con pertuzumab, la ORR e il tasso di beneficio clinico riportati sono stati rispettivamente del 3,4% e del 10,3%, mentre nelle pazienti che hanno ricevuto il doppio blocco dopo la progressione della malattia su pertuzumab, la ORR e il tasso di beneficio clinico sono stati rispettivamente del 17,6% e del 41,2%.⁵⁶³

Secondo il gruppo di esperti del NCCN, per le pazienti con progressione della malattia dopo il trattamento con terapia a base di trastuzumab senza pertuzumab, può essere presa in considerazione una linea di terapia contenente sia trastuzumab più pertuzumab con o senza un agente citotossico (come vinorelbina o taxano). Sono necessarie ulteriori ricerche per determinare la strategia di sequenziamento ideale per la terapia mirata a HER2.

T-DM1 ha mostrato attività anche nel setting di seconda linea. Uno studio randomizzato, internazionale, multicentrico, in aperto, di fase III (EMILIA) ha valutato la sicurezza e l'efficacia di T-DM1 rispetto a lapatinib più capecitabina per pazienti HER2-positive con cancro del seno localmente avanzato o metastatico precedentemente trattato con trastuzumab e un taxano.⁵⁶⁴ PFS, OS e sicurezza erano gli endpoint primari di questo studio. T-DM1 ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo in entrambi gli endpoint primari di PFS e OS. La PFS (valutata da una revisione indipendente) è stata significativamente migliorata con T-DM1 con una PFS media di 9,6 mesi vs. 6,4 mesi con lapatinib più capecitabina; l'HR per la progressione o decesso per qualsiasi causa era 0,65 (IC 95%, 0,55-0,77; P < 0,001). Alla prima analisi ad interim, T-DM1 ha anche dimostrato un miglioramento significativo nella OS. L'HR stratificato per decesso per qualsiasi causa con T-DM1 rispetto a lapatinib più capecitabina era 0,62 (IC



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

95%, 0,48-0,81; $P = 0,0005$).⁵⁶⁴ I tassi di eventi avversi di grado 3 o 4 erano più alti con lapatinib più capecitabina che con T-DM1 (57% vs. 41%). L'incidenza di trombocitopenia e di aumento dei livelli sierici di aminotransferasi era maggiore con T-DM1 (frequenza >25%), mentre l'incidenza di diarrea, nausea, vomito ed eritrodisestesia palmo-plantare era maggiore con lapatinib più capecitabina.⁵⁶⁴

Uno studio di fase II a singolo braccio ha valutato fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, un anticorpo diretto vs. il recettore HER2 e un inibitore coniugato della topoisomerasi I, in pazienti adulte ($n = 184$) con carcinoma mammario metastatico patologicamente documentato HER2-positivo che avevano ricevuto più trattamenti precedenti incluso il trattamento con T-DM1.⁵⁶⁵ Dopo una durata media del follow-up di 11,1 mesi (range da 0,7-a 19,9), la durata mediana della risposta con fam-trastuzumab deruxtecan-nxki era di 14,8 mesi (IC 95%, 13,8-16,9) e la PFS mediana era di 16,4 mesi (IC 95%, da 12,7 a non raggiunto).⁵⁶⁵ Gli eventi avversi più comunemente riportati (grado 3 o superiore) sono stati una diminuzione della conta dei neutrofili (20,7%), anemia (8,7%), nausea (7,6%) e affaticamento (6%).⁵⁶⁵ La malattia polmonare interstiziale (ILD) è stata riportata nel 13,6% delle pazienti (grado 1 o 2, 10,9%; grado 3 o 4, 0,5%; e grado 5, 2,2%). Sulla base di questo studio e dell'approvazione da parte della FDA, il Comitato NCCN lo ha incluso come opzione per la malattia metastatica HER2-positiva, precisando che è indicato nelle pazienti dopo due o più linee di precedenti regimi di terapia mirata a HER2 nel setting metastatico e controindicato per quelle con ILD passata o attiva.

Lapatinib in combinazione con capecitabina o trastuzumab sono opzioni per le pazienti con malattia HER2-positiva in seguito a progressione della malattia con un regime contenente trastuzumab.

Uno studio di fase III ha confrontato lapatinib più capecitabina con la sola capecitabina in pazienti con carcinoma mammario avanzato o metastatico refrattario al trastuzumab nel setting metastatico e con precedente trattamento con antraciclina e taxano nel setting metastatico o adiuvante.⁵⁶⁶ Il tempo alla progressione è aumentato nel gruppo che ha ricevuto la terapia di combinazione rispetto al gruppo che ha ricevuto la monoterapia con capecitabina (8,4 mesi vs. 4,4 mesi; HR, 0,49; IC 95%, 0,34-0,71; $P < 0,001$). Le pazienti che hanno mostrato progressione della malattia in monoterapia sono state autorizzate a passare al

braccio della combinazione. Questo ha portato a una potenza insufficiente per rilevare differenze significative nella OS; un'analisi esplorativa ha dimostrato una tendenza verso un vantaggio di sopravvivenza con lapatinib più capecitabina.⁵⁶⁷ L'analisi ha riportato una OS mediana di 75,0 settimane per il braccio della combinazione e 64,7 settimane per il braccio della monoterapia (HR, 0,87; IC 95%, 0,71-1,08; $P = 0,210$).⁵⁶⁷

I risultati di uno studio di fase III in cui le pazienti con carcinoma mammario metastatico pesantemente pretrattato e progressione della malattia sulla terapia con trastuzumab sono state assegnate in modo casuale a trastuzumab più lapatinib o alla monoterapia con lapatinib hanno mostrato che la PFS è aumentata da 8,1 settimane a 12 settimane ($P = 0,008$) con la combinazione.⁵⁶⁸ I dati dell'analisi OS hanno mostrato che lapatinib più trastuzumab ha migliorato la sopravvivenza media di 4,5 mesi, con una OS mediana di 14 mesi per la terapia combinata e 9,5 mesi per lapatinib da solo (HR, 0,74; IC 95%, 0,57-0,97; $P = 0,026$).⁵⁶⁹ Questo miglioramento nell'analisi della OS includeva pazienti inizialmente assegnate alla monoterapia e successivamente passate a ricevere la terapia di combinazione al momento della progressione.⁵⁶⁹ Sulla base dell'assenza di dati, il Comitato non raccomanda l'aggiunta della chemioterapia alla combinazione trastuzumab e lapatinib.

In uno studio di fase II su pazienti ($n = 49$) con malattia progressiva, HER2-positiva e metastasi cerebrali (il 92% ha ricevuto chirurgia e/o radioterapia del SNC),⁵⁷⁰ le pazienti sono state trattate con capecitabina più neratinib, un inibitore della tirosina chinasi (TKI) pan-HER di seconda generazione (irreversibile) dei domini tirosin-chinasici di EGFR, HER2 e HER4. Le pazienti sono state separate in base al precedente trattamento con lapatinib. La terapia combinata ha determinato una ORR del SNC del 49% (IC 95%, 32%-66%), tra le pazienti naïve a lapatinib- e del 33% (IC 95%, 10%-65%) tra quelle con precedente trattamento con lapatinib.⁵⁷⁰ La media di PFS e OS tra le pazienti naïve a lapatinib era di 5,5 e 13,3 mesi e di 3,1 e 15,1 mesi tra quelle con precedente trattamento con lapatinib. La diarrea di grado 3 si è verificata nel 29% delle pazienti.⁵⁷⁰

Uno studio prospettico randomizzato di fase III (NALA) ha randomizzato pazienti ($n = 621$) con carcinoma mammario HER2-positivo a neratinib in combinazione con



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

capecitabina o lapatinib più capecitabina fino alla progressione della malattia.⁵⁷¹ Tutti le pazienti arruolate hanno ricevuto almeno due linee di trattamento mirato a HER2-precedente nel setting metastatico. Circa il 30% aveva ricevuto ≥ 3 linee di trattamento precedenti. Circa un terzo delle pazienti aveva ricevuto un trattamento precedente con trastuzumab, pertuzumab e T-DM1.

L'ORR (32,8% vs. 26,7%; $P = 0,1201$), il tasso di beneficio clinico (44,5% vs. 35,6%; $P = 0,0328$) e la durata media della risposta (8,5 vs. 5,6 mesi) hanno tutti favorito il braccio neratinib. Meno pazienti hanno richiesto un intervento per le metastasi del SNC con neratinib. Il rischio di progressione è stato ridotto del 24% nel gruppo neratinib (HR, 0,76; IC 95%, 0,63-0,93; $P = 0,0059$). C'era una tendenza non-significativa verso il miglioramento della sopravvivenza. I tassi di OS a 6 e 12 mesi erano 90,2% vs. 87,5% con neratinib + capecitabina rispetto a 72,5% vs. 66,7% per lapatinib in combinazione con capecitabina (HR, 0,88; IC 95% 0,72-1,07; $P = 0,2086$). La diarrea è stato l'effetto collaterale più frequentemente riportato nello studio NALA in entrambi i bracci, tuttavia un tasso più elevato è stato osservato nelle pazienti del gruppo neratinib (diarrea di qualsiasi grado 83% vs. 66%; diarrea di grado 3/4 24% vs. 13%).

Sulla base dei risultati dello studio NALA e della recente approvazione della FDA, NCCN ha incluso neratinib più capecitabina come opzione di categoria 2A in questo scenario.

Terapia sistemica per il carcinoma mammario HR- positivo, HER2- positivo ricorrente o di stadio IV

Le pazienti con malattia di stadio IV o ricorrente caratterizzata da tumori che sono HR-positivi, HER2-positivi hanno la possibilità di ricevere una terapia diretta a HER2 come componente del loro piano di trattamento. Le opzioni includono il trattamento con una terapia mirata a HER2+ la chemioterapia o la terapia endocrina da sola o in combinazione con la terapia mirata a HER2-. La terapia endocrina da sola o in combinazione con la terapia mirata a HER2 è un approccio meno tossico rispetto alla terapia mirata a HER2 combinata con la chemioterapia. Le pazienti in pre-menopausa trattate con la terapia mirata a HER2 e terapia endocrina dovrebbero ricevere la soppressione ovarica o l'ablazione.

L'aggiunta di trastuzumab o lapatinib a un AI ha dimostrato un vantaggio per la PFS rispetto al solo AI nelle pazienti in post-menopausa con tumori di stadio IV o ricidivanti HR-positivi, HER2-positivi.

Nello studio TAnDEM, pazienti in post-menopausa ($n = 207$) con tumori metastatici HR-positivi e HER2-positivi sono state randomizzate a ricevere anastrozolo da solo o anastrozolo più trastuzumab.⁵⁷² Rispetto al monoagente anastrozolo, un miglioramento della PFS è stato osservato con la terapia di combinazione (4,8 vs. 2,4 mesi; HR 0,63; IC 95% 0,47-0,84; $P = 0,0016$). La combinazione è stata associata a una maggiore incidenza di tossicità (tutti i gradi), affaticamento (21% vs. 9%), diarrea (20% vs. 8%), vomito (21% vs. 4%) e piressia (18% vs. 7%); le tossicità gravi (grado 3/4) erano rare in entrambi i bracci di trattamento.

Lo studio di fase III eLEcTRA ha studiato l'efficacia e la sicurezza di trastuzumab più letrozolo in pazienti ($n = 93$) con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo e HR-positivo. Il tempo medio alla progressione è stato di 3,3 mesi con letrozolo e di 14,1 mesi con trastuzumab più letrozolo. I risultati sono coerenti con lo studio TAnDEM, tuttavia, a causa del numero inferiore di pazienti arruolate in questo studio, questo non era statisticamente significativo (HR, 0,67; IC 95%, 0,35-1,29; $P = 0,23$).⁵⁷³

In uno studio di fase III su pazienti in post-menopausa ($n = 219$) con malattia HER2-positiva e HR-positiva, il trattamento di prima linea con lapatinib più letrozolo ha ridotto il rischio di progressione della malattia rispetto al trattamento con il solo letrozolo (PFS media, 8,2 mesi vs. 3,0 mesi; HR, 0,71; IC 95%, 0,53-0,96; $P = 0,019$).⁵⁷⁴ La combinazione di letrozolo più trastuzumab è stata associata a un tasso più elevato di tossicità di grado 3 o 4, tra cui diarrea (10% vs. 1%) e rash (1% vs. 0%).⁵⁷⁴

Nello studio randomizzato di fase II (PERTAIN), le pazienti in post-menopausa ($n = 258$) sono state assegnate in modo casuale o a pertuzumab in prima linea più trastuzumab e un AI (anastrozolo o letrozolo) o trastuzumab più un AI. Si è riscontrato un miglioramento della PFS con la combinazione di tre farmaci (18,9 vs. 15,8 mesi; HR 0,65; IC 95%, 0,48-0,89).⁵⁷⁵ Gli eventi avversi di grado 3 o superiore osservati sono stati più alti con trastuzumab e pertuzumab rispetto al solo



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

pertuzumab (50% vs. 39%). Si noti che circa la metà delle pazienti ha ricevuto una terapia di induzione con un taxano per 18-24 settimane prima dell'inizio della terapia endocrina. Sulla base dei risultati dello studio PERTAIN,⁵⁷⁵ il Comitato NCCN osserva che se il trattamento è stato iniziato con chemioterapia e trastuzumab più pertuzumab e la chemioterapia è stata interrotta, la terapia endocrina può essere aggiunta al trastuzumab più pertuzumab.

Nello studio ALTERNATIVE, le pazienti in post-menopausa (n = 355) con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, HR-positivo sono state randomizzate a ricevere lapatinib più trastuzumab più un AI, lapatinib più un AI o trastuzumab più AI senza chemioterapia.⁵⁷⁶ Tutte le pazienti nello studio hanno ricevuto trastuzumab e una precedente terapia endocrina, sia nel setting adiuvante che nella malattia metastatica. Un AI in combinazione con lapatinib più trastuzumab ha dimostrato un aumento significativo della PFS rispetto a trastuzumab senza lapatinib (11 vs. 5,7 mesi; HR 0,62; IC 95%, 0,45-0,88, $P = 0,0064$).⁵⁷⁶ Gli eventi avversi più comuni con la combinazione rispetto alla monoterapia con trastuzumab o lapatinib sono stati diarrea (69%, 9%, 51%), rash (36%, 2%, 28%), nausea (22%, 9%, 22%) e paronichia (30%, 0%, 15%).

Il Comitato NCCN ha anche incluso altre combinazioni di terapie endocrine disponibili come fulvestrant o tamoxifene con trastuzumab come opzioni per la malattia metastatica HR-positiva e HER2-positiva. Queste opzioni sarebbero per lo più da valutare dopo il completamento della chemioterapia più la terapia HER2- o in alcune pazienti con malattia indolente o asintomatica sulla base della necessità di continuare la terapia mirata a HER2 per il controllo della malattia. La scelta della terapia endocrina appropriata deve dipendere dalla valutazione degli agenti che la paziente ha già ricevuto.

Terapia sistematica per la malattia ricorrente o di stadio IV con mutazioni BRCA 1/2 germinali

Circa il 5% di tutte le pazienti con tumore mammario è portatrice di mutazioni germinate del gene di suscettibilità al carcinoma mammario (*BRCA*) e i tassi di queste mutazioni sono più elevati tra i soggetti con malattia HER2-negativa.^{577,578}

Inibitori PARP: Lo studio di fase III OlympiAD ha randomizzato pazienti (n = 302) con carcinoma mammario metastatico che presentavano mutazioni germinate *BRCA* all'inibitore PARP a olaparib (n = 205) o a chemioterapia non a base di platino (n = 97) scelta dal medico (capecitabina, eribulina o vinorelbina).⁵⁷⁹ Un miglioramento della PFS è stato osservato nelle pazienti che hanno ricevuto olaparib rispetto a quelle che hanno ricevuto la chemioterapia [7,0 vs. 4,2 mesi; HR, 0,58; IC 95%, 0,43-0,80; $P < 0,001$].⁵⁷⁹ Lo studio ha incluso tutti i sottotipi, malattia HR-positiva, HER2- negativa e positiva e triplo negativa. I miglioramenti della PFS osservati con olaparib sono stati riscontrati in tutti i sottotipi e in modo più evidente nella popolazione triplo negativa. Il successivo follow-up non ha mostrato una differenza statisticamente significativa nella OS tra i bracci di trattamento e lo studio non era in realtà alimentato per valutare la OS. La OS media con olaparib rispetto al trattamento di scelta del medico era di 19,3 mesi vs. 17,1 mesi, rispettivamente (HR 0,90; IC 95%, 0,66-1,23; $P = 0,513$).⁵⁸⁰ La QOL era significativamente migliore nel braccio olaparib. È interessante notare che le pazienti non sottoposte a precedente chemioterapia in ambito metastatico hanno ottenuto una OS media più lunga di 7,9 mesi con olaparib rispetto al trattamento di scelta del medico.⁵⁸⁰

Le pazienti dello studio di fase III EMBRACA con cancro del seno avanzato con mutazioni *BRCA* germinale e nessuna precedente esposizione a un inibitore PARP, sono state randomizzate a talazoparib (n = 287) o alla scelta del medico di un monoagente chemioterapico (n = 144).⁵⁸¹ La PFS media tra le pazienti del gruppo talazoparib era più lunga rispetto al gruppo di controllo (8,6 mesi [IC 95%, 7,2-9,3] vs. 5,6 mesi [IC 95%, 4,2-6,7]; HR per progressione della malattia o decesso, 0,54; IC 95%, 0,41-0,71; $P < 0,001$).⁵⁸¹

Sulla base dei risultati degli studi di fase III di cui sopra, i due inibitori PARP approvati dalla FDA, olaparib e talazoparib, sono inclusi come categoria 1, opzioni preferite per le pazienti con mutazioni *BRCA 1/2* germinate. Il Comitato NCCN raccomanda la valutazione delle mutazioni germinate *BRCA 1/2* in tutte le pazienti con cancro del seno ricorrente o metastatico per identificare le candidate alla terapia con inibitori PARP. Sebbene olaparib e talazoparib siano indicati dalla FDA per la malattia HER2-negativa, il Comitato NCCN ne supporta l'uso in qualsiasi sottotipo di cancro del seno associato a mutazioni *BRCA 1/2* germinate.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Platini: lo studio di fase III TNT ha confrontato il docetaxel con il carboplatino nel setting di prima linea in pazienti ($n = 376$) con cancro del seno triplo negativo. Nella popolazione non selezionata, il carboplatino non era più attivo del docetaxel (ORR, 31,4% vs. 34,0%; $P = 0,66$).⁵⁸² Le pazienti con una mutazione *BRCA1/2* germinale hanno avuto una risposta significativamente migliore al carboplatino rispetto al docetaxel (ORR, 68,0% vs. 33,3%, differenza assoluta 34,7%, $P = 0,03$).⁵⁸² Anche la PFS è stata migliorata con il trattamento con carboplatino nelle pazienti con una mutazione *BRCA1/2* germinale (PFS mediana 6,8 mesi vs. 4,4 mesi); nessuna differenza è stata rilevata per la OS. Tuttavia, le pazienti con mutazione *BRCA1/2* somatica nel DNA del tumore non sembrano ricevere lo stesso vantaggio.

Per quelle con cancro del seno triplo negativo ricorrente/stadio IV e mutazioni *BRCA1/2* germinali, il Comitato NCCN ha incluso gli agenti platinici (cisplatino e carboplatino) come opzioni di trattamento preferite. Non è noto come gli inibitori di PARP si confrontino con il platino in questo setting.

Terapia sistemica per la malattia PD-L1-positiva, triplo negativa, ricorrente o di stadio IV

In uno studio randomizzato (IMpassion 130), le pazienti ($n = 902$) con cancro del seno triplo negativo che non avevano ricevuto un trattamento nel setting metastatico sono state randomizzate all'inibitore della morte cellulare programmata ligando 1 (PD-L1), atezolizumab più paclitaxel legato all'albumina o placebo più paclitaxel legato all'albumina.⁵⁸³

Tutte le pazienti arruolate nello studio dovevano aver completato una precedente chemioterapia (pre-operatoria o adiuvante) almeno 12 mesi prima della randomizzazione e non aver ricevuto alcuna chemioterapia in ambito metastatico. Al follow-mediano di 12,9 mesi, è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa nella PFS in coloro che hanno ricevuto atezolizumab più paclitaxel legato all'albumina rispetto a coloro che hanno ricevuto placebo più paclitaxel legato all'albumina (7,2 vs. 5,5 mesi; HR per progressione o decesso 0,80; IC 95%, 0,69-0,92) e una tendenza non significativa al miglioramento della OS (21,3 vs. 17,6 mesi; HR per decesso 0,84; IC 95%, 0,69-1,02).⁵⁸³ Tuttavia, in un'analisi pianificata del sottoinsieme delle pazienti con tumori che esprimono PD-L1, il trattamento con atezolizumab più paclitaxel legato all'albumina ha mostrato un

miglioramento statisticamente significativo della PFS (7,5 vs. 5 mesi; HR, 0,62; IC 95%, 0,49-0,78) e della OS (25 vs. 15,5 mesi; HR, 0,62; IC 95%, 0,45-0,86).⁵⁸³ Eventi avversi di grado 3 o superiore si sono verificati nel 48,7% di pazienti che riceveva atezolizumab più paclitaxel legato all'albumina rispetto al 42,2% che riceveva placebo più paclitaxel legato all'albumina. La neuropatia di grado 3 o 4 era più frequente tra coloro che ricevevano atezolizumab (5,5% vs. 2,7%). Ci sono stati tre decessi legati al trattamento tra le pazienti che hanno ricevuto atezolizumab, in linea con altri studi sugli inibitori dei checkpoint. Gli eventi avversi hanno portato all'interruzione del trattamento nel 16% delle pazienti del braccio atezolizumab vs. l'8% del braccio di controllo.⁵⁸³ L'espressione positiva di PD-L1 nelle cellule immunitarie infiltranti del tumore >1% o più è stata associata a un esito migliore con il trattamento dell'inibitore di PD-L1.⁵⁸⁴ Una successiva analisi di follow-up di 18 mesi ha confermato i benefici in termini di PFS e OS per le pazienti con tumori con espressione PD-L1.⁵⁸⁵ Atezolizumab più paclitaxel legato all'albumina è incluso come opzione preferita per le pazienti con carcinoma mammario avanzato triplo negativo con espressione PD-L1 con ≥1% di cellule immunitarie infiltranti il tumore.

Chemioterapia sistemica per malattia ricorrente o stadio IV

Le pazienti con tumori HR-negativi non localizzati solo all'osso o ai tessuti molli o che sono associati a metastasi viscerali sintomatiche indipendentemente dallo stato HR o HER o che hanno tumori HR-positivi che sono refrattari alla terapia endocrina devono ricevere la chemioterapia sistemica.

Una varietà di regimi di chemioterapia sono ritenuti appropriati, come indicato nell'algoritmo di trattamento. La chemioterapia combinata fornisce generalmente tassi più alti di risposta obiettiva e un tempo alla progressione più lungo, in confronto alla chemioterapia monoagente-. La chemioterapia combinata è, tuttavia, associata a un aumento della tossicità ed è di scarso beneficio per la sopravvivenza.⁵⁸⁶⁻⁵⁹⁰ Inoltre, la somministrazione di agenti singoli in sequenza diminuisce la probabilità che siano necessarie riduzioni della dose. Pertanto, il Comitato NCCN non trova alcuna prova convincente che la chemioterapia combinata sia superiore agli agenti singoli sequenziali. Pertanto, la monoterapia sequenziale è la preferita e la terapia combinata è utile nelle pazienti con rapida progressione clinica o necessità di un rapido controllo dei sintomi e/o della malattia.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Di solito i regimi di prima linea sono somministrati fino alla progressione o a tossicità inaccettabile. Definire quale sia il grado di tossicità inaccettabile e non prendere in considerazione un'ulteriore terapia citotossica è una decisione da discutere insieme al paziente. Gli effetti avversi possono richiedere la riduzione della dose e la cessazione della chemioterapia prima della progressione della malattia.

Il Comitato NCCN raccomanda la valutazione dello lo scalp cooling per ridurre l'incidenza dell'alopecia indotta dalla chemioterapia per le pazienti che si sottopongono a chemioterapia. I dati sull'efficacia dello lo scalp cooling provengono principalmente dal setting adiuvante e mostrano che i risultati possono essere meno efficaci con regimi contenenti antracicline.⁵⁹¹⁻⁵⁹⁵

Una meta-analisi ha mostrato un impatto favorevole sulla OS prolungando il trattamento fino alla progressione della malattia.⁵⁹⁶ In questa analisi, i dati di quattro studi che hanno coinvolto 666 pazienti hanno indicato che la OS mediana è cresciuta del 23% (IC 95%, 9-38%; $P = 0,01$) nelle pazienti sottoposte a una chemioterapia di durata maggiore rispetto a un numero limitato di cicli.⁵⁹⁶ In una revisione sistematica, le durate maggiori della chemioterapia hanno dimostrato un aumento marginale della OS (HR, 0,91; IC 95%, 0,84-0,99) e un miglioramento significativo della PFS (HR 0,66; IC 95%, 0,6-0,72), rispetto alle durate minori.⁵⁹⁰

Uno studio più recente delle pazienti ($n = 420$) con carcinoma mammario avanzato HER2-negativo ha mostrato che il trattamento intermittente di prima linea con paclitaxel più bevacizumab non era inferiore al trattamento continuo. La PFS globale mediana per il trattamento intermittente rispetto a quello continuo era rispettivamente di 7,4 mesi e 9,7 mesi (HR, 1,17; IC 95%, 0,88-1,57). La OS mediana era di 17,5 mesi vs. 20,9 mesi per il trattamento intermittente rispetto a quello continuo (HR, 1,38; IC 95% 1,00-1,91).⁵⁹⁷

La determinazione della durata della chemioterapia nel singolo soggetto dipende tipicamente dall'efficacia, dalla tollerabilità e dal processo decisionale condiviso tra il medico curante e il paziente.

La maggior parte delle pazienti sarà candidata a più linee di terapia palliativa sistemica. Gli specialisti dovrebbero a ogni rivalutazione riesaminare il valore del trattamento in corso, i rischi e i benefici di un'ulteriore linea di terapia sistemica, il

performance status della paziente e le preferenze della paziente attraverso un processo decisionale condiviso.

Regimi di chemioterapia preferiti per la malattia metastatica di stadio IV o ricorrente
Il Comitato NCCN ha classificato gli agenti chemioterapici in tre categorie preferenziali, altri sono invece considerati raccomandati e utili in determinate circostanze. La decisione del trattamento deve essere individualizzata e considerare le terapie precedenti, le preesistenti comorbidità, la natura della malattia, i profili di tossicità, le preferenze della paziente e in alcuni casi l'accesso agli agenti.

Tra i monoagenti preferiti, il Comitato NCCN ha incluso i taxani (paclitaxel), le antracicline (doxorubicina e doxorubicina liposomiale), gli antimetaboliti (capecitabina e gemcitabina), gli inibitori dei microtubuli (eribulina e vinorelbina), gli agenti platino per le pazienti con tumori triplo negativi e mutazioni *BRCA1/2* germinali.

Il paclitaxel può essere somministrato settimanalmente (80 mg/m^2)⁵⁹⁸ o ogni 3 settimane (175 mg/m^2).⁵⁹⁹ Una meta-analisi di studi randomizzati controllati che hanno confrontato regimi di taxani con somministrazione settimanale e ogni tre settimane nel carcinoma mammario avanzato ha mostrato che, rispetto al trattamento ogni 3 settimane, la somministrazione settimanale di paclitaxel ha portato a un miglioramento della OS (HR 0,78; IC 95%, 0,67-0,89).⁶⁰⁰

La doxorubicina ($60-75 \text{ mg/m}^2$) ogni 3 settimane o 20 mg/m^2 settimanalmente ha mostrato una ORR tra il 30 e il 47%.⁶⁰¹⁻⁶⁰⁴ La doxorubicina liposomiale (50 mg/m^2 ogni 4 settimane) ha dimostrato un'efficacia simile alla doxorubicina (60 mg/m^2 ogni 3 settimane).⁶⁰⁵ Ha anche dimostrato di efficacia in seconda linea per le pazienti con carcinoma mammario metastatico.⁶⁰⁵ Rispetto alla doxorubicina, la doxorubicina liposomiale ha un programma di dosaggio meno frequente e un minor rischio di cardiotossicità (7% vs. 26%, HR 3,16; IC 95% 1,58-6,31), una minore incidenza di nausea (37% vs. 53%) e vomito (19% vs. 31%) e tassi inferiori di alopecia (20% vs. 66%) e tassi inferiori di neutropenia (4% vs. 10%).⁶⁰⁵ Tuttavia, rispetto alla doxorubicina è stata associata a un tasso più elevato di eritrodisestesia



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

palmare-plantare (48% vs. 2%), stomatite (22% vs. 15%) e mucosite (23% vs. 13%).⁶⁰⁵

Il beneficio della capecitabina come opzione di trattamento per le pazienti con carcinoma mammario metastatico è stato dimostrato in molteplici studi di fase II. I risultati di uno studio su pazienti (n = 126) trattate con capecitabina hanno mostrato una ORR del 28%, tempo mediano alla progressione di 4,9 mesi e una OS mediana di 15,2 mesi (IC 95%, 13,5-19,6 mesi).⁶⁰⁶ In un altro studio, le pazienti (n = 95) sono state randomizzate per ricevere capecitabina oppure ciclofosfamide, metotrexato e fluorouracile (CMF).⁶⁰⁷ Il trattamento con capecitabina monoagente ha portato a una ORR maggiore rispetto alla CMF (30% vs. 16%). Il tempo mediano alla progressione e la OS erano simili nei due gruppi.⁶⁰⁷

L'eribulina è un inibitore dei microtubuli non taxano utilizzato per il trattamento delle pazienti con carcinoma mammario metastatico che hanno precedentemente ricevuto almeno due regimi chemioterapici per il trattamento della malattia metastatica. La terapia precedente dovrebbe aver incluso un'antraciclina e un taxano in un setting adiuvante o metastatico. In uno studio di fase III, le pazienti (n = 762) con carcinoma mammario metastatico sono state randomizzate 2:1 a eribulina o a un trattamento a scelta del medico. L'OS è stata migliorata nelle pazienti assegnate a eribulina (mediana 13,1 mesi; IC 95% 11,8-14,3) rispetto a quelle che hanno ricevuto altri trattamenti (10,6 mesi, 9,3-12,5), una riduzione del rischio statisticamente significativa del 19% (HR, 0,81; IC 95%, 0,66-0,99; P = 0,041).⁶⁰⁸

Uno studio di fase III ha confrontato l'eribulina con la capecitabina in pazienti con carcinoma mammario metastatico e ha mostrato che entrambi i trattamenti erano simili per quanto riguarda OS e PFS.⁶⁰⁹ I tempi mediani di PFS per l'eribulina e la capecitabina erano 4,1 e 4,2 mesi, rispettivamente (HR, 1,08; IC 95%, da 0,93 a 1,25; P = 0,30) e la OS con eribulina rispetto a capecitabina era di 15,9 mesi vs. 14,5 mesi (HR 0,88; IC 95%, 0,77-1,00).⁶⁰⁹

In aggiunta a quanto sopra, gemcitabina⁶¹⁰ e vinorelbina sono entrambi attivi come monoagenti anche in pazienti pesantemente pretrattati con carcinoma mammario metastatico.⁶¹¹⁻⁶¹³

Tra gli altri monoagenti raccomandati, il Comitato NCCN ha incluso i taxani (docetaxel,⁶¹⁴ paclitaxel legato all'albumina⁶¹⁵⁻⁶¹⁷), le antracicline (epirubicina)⁶¹⁸ e ixabepilone⁶¹⁹⁻⁶²¹ come altri regimi raccomandati.

Ixabepilone come monoterapia è stato valutato in diversi studi di fase II su pazienti con carcinoma mammario metastatico: in un setting di prima linea in pazienti precedentemente trattate con chemioterapia con antracicline⁶¹⁹; in pazienti con carcinoma mammario metastatico resistente ai taxani⁶²⁰; e in pazienti con cancro del seno avanzato resistente a un'antraciclina, un taxano e capecitabina.⁶²¹ Negli studi di fase II, l'ORR, la durata media della risposta e la durata media della OS erano 41,5% (IC 95%, 29,4%-54,4%), 8,2 mesi (IC 95%, 5,7-10,2 mesi) e 22,0 mesi (IC 95%, 15,6-27,0 mesi) nel setting di prima linea;⁶¹⁹ 12% (IC 95%, 4,7%- 26,5%), 10,4 mesi e 7,9 mesi per le pazienti resistenti ai taxani;⁶²⁰ e 11,5% (IC 95%, 6,3%-18,9%), 5,7 mesi e 8,6 mesi per le pazienti precedentemente trattate con un'antraciclina, un taxano e capecitabina.⁶²¹ Nello studio di Perez et al.,⁶²¹ le tossicità correlate al trattamento di grado 3/4 includevano neuropatia sensoriale periferica (14%) e neutropenia (54%).

Il Comitato NCCN ha incluso i regimi di chemioterapia combinati come utili in determinate circostanze. Le opzioni del regime di combinazione includono doxorubicina/ciclofosfamide (AC);^{622,623} epirubicina/ciclofosfamide (EC)⁶²⁴; docetaxel e capecitabina;⁵⁸⁸ gemcitabina e paclitaxel (GT)⁶²⁵; ciclofosfamide/metotrexato/fluorouracile (CMF);⁶²⁶ gemcitabina/carboplatino;⁶²⁷⁻⁶²⁹ carboplatino con paclitaxel o paclitaxel legato all'albumina;⁶³⁰⁻⁶³² e paclitaxel/bevacizumab.⁶³³⁻⁶³⁵

Per i regimi in doppietta che sono inclusi, gli studi randomizzati di fase III hanno dimostrato che la ORR con il trattamento di prima linea AC varia dal 47% al 54% e la OS è di circa 20 mesi.^{622,623} Per la prima linea di EC, uno studio di fase III ha riportato ORR del 55%, PFS di 7,1 mesi e OS di 14 mesi.⁶²⁴ Per capecitabina/docetaxel di prima linea, uno studio di fase III ha riportato ORR del 53% e tempo di progressione di 11 mesi.⁶³⁶ Nel setting di seconda linea, un altro studio di fase III ha confrontato l'efficacia e la tollerabilità della terapia con capecitabina/docetaxel in pazienti pre-trattate con antracicline e ha mostrato un'efficacia significativamente superiore nel tempo alla progressione della malattia



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

(HR, 0,652; IC 95%, 0,545-0,780; $P = 0,0001$; mediana, 6,1 vs. 4,2 mesi), OS (HR, 0,775; IC 95%, 0,634-0,947; $P = 0,0126$; mediana, 14,5 vs. 11,5 mesi) e ORR (42% vs. 30%, $P = 0,006$) rispetto a docetaxel monoagente.⁵⁸⁸

I regimi chemioterapici combinati contenenti un agente platino o un taxano hanno dimostrato di essere efficaci nelle pazienti con cancro del seno triplo negativo metastatico. Uno studio randomizzato di fase II ha confrontato l'aggiunta di iniparib a gemcitabina/carboplatino rispetto a gemcitabina/carboplatino in pazienti con cancro del seno triplo negativo che avevano ricevuto non più di due chemioterapie precedenti. La ORR era simile in entrambi i gruppi, 30,2% (IC 95%, 24,6-35,8) con gemcitabina/carboplatino⁶²⁷ e la OS mediana era di 11,1 mesi con gemcitabina/carboplatino (HR, 0,88; IC 95%, 0,69-1,12).⁶²⁷

Diversi studi di fase II hanno valutato l'efficacia di paclitaxel/carboplatino come trattamento di prima linea per le pazienti con carcinoma mammario metastatico e hanno trovato che la combinazione è un'opzione terapeutica efficace in questo setting.^{631,632} Lo studio randomizzato tnAcity ha valutato l'efficacia e la sicurezza in prima linea di paclitaxel legato all'albumina più carboplatino, paclitaxel legato all'albumina più gemcitabina e gemcitabina più carboplatino in pazienti con cancro del seno triplo negativo metastatico.⁶³⁰ I risultati di questo studio hanno riportato che la PFS mediana era significativamente più lunga con paclitaxel legato all'albumina più carboplatino rispetto a paclitaxel legato all'albumina/gemcitabina (8,3 vs. 5,5 mesi; HR, 0,59; IC 95%, 0,38-0,92; $P = 0,02$) o gemcitabina/carboplatino (8,3 vs. 6,0 mesi; HR, 0,58; IC 95%, 0,37-0,90; $P = 0,02$). Anche la OS mediana era più lunga con paclitaxel legato all'albumina più carboplatino rispetto a paclitaxel legato all'albumina/gemcitabina (16,8 vs. 12,1 mesi; HR, 0,73; IC 95%, 0,47-1,13; $P = 0,16$) o gemcitabina/carboplatino (16,8 vs. 12,6 mesi; HR, 0,80; IC 95%, 0,52-1,22; $P = 0,29$). Le ORR erano rispettivamente del 73%, 39% e 44%.⁶³⁰

Una serie di studi ha cercato di definire il ruolo del bevacizumab nel trattamento del carcinoma mammario metastatico. Lo studio E2100 ha randomizzato 722 pazienti con cancro del seno ricorrente o metastatico alla prima linea di chemioterapia con paclitaxel con o senza bevacizumab.⁶³³ Questo studio ha documentato una PFS superiore (11,8 mesi vs. 5,9 mesi; HR, 0,60; $P < 0,001$) favorendo bevacizumab più paclitaxel rispetto al solo paclitaxel. Uno studio simile ha arruolato 736 pazienti

che sono state randomizzate al trattamento con docetaxel e bevacizumab oppure a docetaxel e placebo.⁶³⁷ Questo studio ha osservato anche una PFS maggiore nel braccio contenente bevacizumab (10,1 mesi vs. 8,2 mesi con il solo docetaxel; HR 0,77; $P = 0,006$). Un ulteriore studio, RIBBON-1, ha combinato bevacizumab con capecitabina, con un taxano (docetaxel, nab-paclitaxel), con antracicline (FEC, CAF, AC o EC) o con la stessa chemioterapia da sola. I risultati di questo studio mostrano un aumento statisticamente significativo della PFS con i bracci contenenti bevacizumab e capecitabina (8,6 mesi vs. 5,7 mesi; HR, 0,69; $P < 0,001$) e taxano o antraciclina (9,2 mesi vs. 8,0 mesi; HR, 0,64; $P < 0,001$).^{634,635} In un'analisi del sottoinsieme dello studio di fase III CALGB 40502, pazienti ($n = 201$) con cancro del seno triplo negativo metastatico, paclitaxel legato all'albumina in prima linea in combinazione con bevacizumab ha portato a una PFS mediana di 7,4 mesi.⁶³⁸

Il Comitato NCCN nota che il paclitaxel legato all'albumina può essere sostituito da paclitaxel o docetaxel in caso di necessità medica (cioè, reazione di ipersensibilità). Se sostituito con paclitaxel o docetaxel settimanale, la dose settimanale di nab-paclitaxel non deve superare i 125 mg/m².

I dati dei suddetti studi randomizzati documentano che l'aggiunta di bevacizumab alla prima o seconda linea di agenti chemioterapici migliora modestamente il tempo alla progressione e i tassi di risposta. L'impatto sul tempo di progressione può variare tra gli agenti citotossici e sembra maggiore con bevacizumab in combinazione con paclitaxel settimanale. Nessuno di questi studi ha dimostrato un aumento della OS o della QOL se analizzato da solo o in una meta-analisi degli studi.⁶³⁹ Pertanto, il Comitato NCCN ha incluso bevacizumab in combinazione con paclitaxel come opzione utile solo in circostanze selezionate.

L'unico regime triplice elencato come opzione nel setting metastatico è il CMF. Questo regime è stato confrontato in prima linea con la monoterapia con capecitabina e i risultati mostrano ORR e PFS simili.⁶²⁶ Tuttavia, il regime CMF ha portato a una OS più breve (mediana, 22 vs. 18 mesi; HR 0,72; IC 95%, 0,55-0,94) rispetto alla capecitabina.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Terapie mirate aggiuntive per la malattia di stadio IV utili in determinate circostanze

Le fusioni del gene *NTRK* si riscontrano in alcuni rari tipi di cancro, come il carcinoma secretorio della mammella o della ghiandola salivare e il fibrosarcoma infantile, ma anche raramente in alcuni tipi comuni di cancro, come il melanoma, il glioma e i carcinomi della tiroide, del polmone e del colon.⁶⁴⁰ Le fusioni *NTRK* sono identificate tramite ibridazione in situ a fluorescenza (FISH), sequenziamento in parallelo (NGS) o reazione a catena della polimerasi (PCR). Larotrectinib⁶⁴¹⁻⁶⁴³ e entrectinib^{643,644} sono due inibitori di *NTRK* approvati dalla FDA statunitense per il trattamento dei tumori solidi che presentano la fusione del gene *NTRK* senza una mutazione di resistenza acquisita nota e non hanno trattamenti alternativi soddisfacenti o che sono progrediti dopo il trattamento. Se una paziente con carcinoma mammario ricorrente/stadio IV presenta un tumore con fusione del gene *NTRK*, il trattamento con un inibitore *NTRK* è un'opzione se non esistono trattamenti alternativi soddisfacenti o in caso di progressione della malattia dopo il trattamento.

Pembrolizumab è approvato dalla FDA statunitense per il trattamento delle pazienti con tumori solidi non resecabili o metastatici, con instabilità dei microsatelliti alta (MSI-H) o con deficit di riparazione del mismatch (dMMR) che hanno mostrato progressione dopo un trattamento precedente e per i quali non vi sono opzioni di trattamento alternative soddisfacenti.⁶⁴⁵⁻⁶⁴⁷ Pembrolizumab ha dimostrato un'attività antitumorale in pazienti pesantemente pretrattate con carcinoma mammario metastatico e con un elevato carico mutazionale del tumore (≥ 9 mutazioni/megabase) determinato tramite test disponibili in commercio.⁶⁴⁸ Se la paziente con carcinoma mammario ricorrente/stadio IV presenta un tumore con mutazione MSI-H/mismatch repair (MMR) la cui malattia è progredita dopo i trattamenti precedenti e non esistono opzioni terapeutiche alternative soddisfacenti, il trattamento con pembrolizumab rappresenta un'opzione un'opzione.

Monitoraggio della malattia metastatica

Il monitoraggio del trattamento del carcinoma mammario metastatico comporta una vasta gamma di valutazioni e la necessità per il medico di integrare diverse forme

di informazioni per decidere sull'efficacia del trattamento e l'accettabilità della tossicità. Le informazioni includono quelle provenienti da osservazioni dirette della paziente, compresi i sintomi riferiti dalla paziente, il performance status, il cambiamento di peso e l'esame obiettivo, i test di laboratorio come la fosfatasi alcalina, la funzionalità epatica, l'emocromo e il calcio; l'imaging radiografico; l'imaging funzionale e, se del caso, i biomarcatori tumorali. I risultati di queste valutazioni sono generalmente classificati come risposta, risposta continua al trattamento, malattia stabile, incertezza sullo stato della malattia o progressione della malattia. Il medico deve in genere valutare e bilanciare più forme di informazioni per decidere, insieme alla paziente, se la malattia è sotto controllo e se la tossicità del trattamento è accettabile. A volte le singole informazioni possono essere in conflitto per quanto riguarda la risposta alla malattia e il giudizio clinico insieme al contributo della paziente è fondamentale.

Il Comitato NCCN raccomanda di utilizzare criteri ampiamente accettati per riportare la risposta, la stabilità e la progressione della malattia, come i criteri RECIST⁶⁴⁹ e i criteri OMS.⁶⁵⁰ Il gruppo raccomanda inoltre di utilizzare lo stesso metodo di valutazione della risposta nel tempo. Per esempio, un'anomalia riscontrata inizialmente sulla TC diagnostica del torace deve essere monitorata con ripetute scansioni TC diagnostiche del torace.

La frequenza ottimale dei test è incerta e si basa principalmente sulle strategie di monitoraggio utilizzate negli studi clinici sul cancro del seno. La pagina dell'algoritmo intitolata *Principi di monitoraggio della malattia metastatica* delinea in una tabella le raccomandazioni generali per la frequenza e il tipo di monitoraggio di base prima dell'inizio di una nuova terapia, per il monitoraggio dell'efficacia della chemioterapia citotossica e della terapia endocrina e per la valutazione in caso di evidenza di progressione della malattia. Il Comitato ha indicato in una nota che la frequenza del monitoraggio può essere ridotta nelle pazienti con malattia stabile a lungo termine. Queste sono linee guida e vanno individualizzate per ogni paziente usando il giudizio clinico, specialmente per quelle con malattia stabile o che risponde per lunghi periodi di tempo.

L'uso clinico delle cellule tumorali circolanti (CTC) o del DNA tumorale circolante (ctDNA) nel carcinoma mammario metastatico non è ancora incluso nelle NCCN



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Guidelines per il cancro del seno per la valutazione e il monitoraggio della malattia.

Le pazienti con CTC persistentemente aumentate dopo 3 settimane di chemioterapia di prima linea hanno PFS e OS scarse.⁶⁵¹ Nonostante la sua capacità prognostica, la conta delle CTC non ha mostrato un valore predittivo. Uno studio prospettico, randomizzato, di fase 3 (SWOG S0500) ha valutato l'utilità clinica dell'enumerazione seriale delle CTC in pazienti con carcinoma mammario metastatico.⁶⁵¹ Secondo i risultati dello studio, il passaggio a una terapia citotossica alternativa dopo 3 settimane della chemioterapia di prima linea in pazienti con CTC persistentemente aumentate non ha influenzato né la PFS né la OS.⁶⁵¹

A large, semi-transparent circular graphic is centered on the page. Inside the circle, the words "Discussion", "update in", and "progress" are stacked vertically in a large, light-gray sans-serif font.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Situazioni speciali

Malattia di Paget

La malattia di Paget del seno è una rara manifestazione del cancro del seno caratterizzata da cellule neoplastiche nell'epidermide del NAC.⁶⁵² Si presenta più comunemente con eczema dell'areola, sanguinamento, ulcerazione e prurito del capezzolo. La diagnosi è spesso ritardata a causa della natura rara della condizione e della confusione con altre condizioni dermatologiche. Nell'80-90% dei casi, vi è un cancro associato altrove nel seno.⁶⁵³⁻⁶⁵⁵ I tumori associati non sono necessariamente situati adiacenti al NAC e possono essere sia DCIS che cancro invasivo.

Le pazienti con segni clinici che fanno sospettare la malattia di Paget richiedono anamnesi completa, esame fisico e diagnostica per immagini del seno. Qualsiasi lesione mammaria identificata mediante esame o imaging deve essere valutata secondo le [NCCN Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis](#). La cute del NAC dovrebbe essere sottoposta a biopsia chirurgica, includendo l'intero spessore dell'epidermide e almeno una porzione del NAC clinicamente coinvolto. Quando la biopsia del NAC risulta positiva per la malattia di Paget, la RM mammaria è raccomandata per definire l'estensione della malattia e identificare l'ulteriore malattia.^{655,656}

Non ci sono dati di categoria 1 che riguardano specificamente la gestione locale della malattia di Paget. La terapia sistematica si basa sullo stadio e sulle caratteristiche biologiche del tumore sottostante ed è supportata dall'evidenza citata nelle linee guida per il trattamento del carcinoma mammario allo stadio specifico.

Per la gestione della malattia di Paget la scelta tradizionale è la mastectomia totale con dissezione ascellare. La mastectomia totale rimane un'opzione ragionevole per le pazienti, indipendentemente dall'assenza o dalla presenza di un cancro del seno associato.⁶⁵⁴ I dati dimostrano che è possibile ottenere un controllo locale soddisfacente con la BCS, inclusa l'escissione con margini negativi di qualsiasi cancro del seno sottostante insieme alla resezione del NAC seguita da WBRT.⁶⁵⁷⁻⁶⁶¹ Il rischio di recidiva omolaterale dopo la resezione conservativa del

NAC e la RT con o senza un cancro associato è simile a quello con la BCS e RT con il tipico tumore invasivo o in situ.

Per la malattia di Paget senza un cancro associato (cioè, nessuna massa palpabile o anomalia di imaging), si raccomanda che la BCS consista nella rimozione dell'intero NAC con un margine negativo del tessuto mammario sottostante. Nei casi con cancro associato altrove nel seno, l'intervento include la rimozione del NAC con un margine negativo e la rimozione del cancro periferico utilizzando la tecnica standard di conservazione del seno per ottenere un margine negativo. Non è necessario rimuovere il NAC e il cancro periferico in continuità in un unico campione chirurgico o attraverso una singola incisione. La mastectomia rimane un'opzione di trattamento appropriata.

La stadiazione dell'ALN non è necessaria quando la terapia conservativa del seno è usata per trattare la malattia di Paget con DCIS sottostante senza evidenza di cancro invasivo dopo l'esame clinico, la valutazione delle immagini e la biopsia cutanea a tutto spessore del NAC coinvolto. In presenza di un sottostante cancro invasivo al seno trattato con BCS, la chirurgia ascellare va eseguita secondo le *Considerazioni sulla stadiazione ascellare chirurgica* descritta nell'algoritmo delle NCCN Guidelines. Nei casi trattati con mastectomia totale, la stadiazione ascellare è raccomandata per le pazienti con malattia invasiva e dovrebbe anche essere considerata per le pazienti con DCIS sottostante senza evidenza di malattia invasiva. Questo perché la patologia finale può rivelare un cancro invasivo nel campione della mastectomia e la mastectomia preclude la successiva biopsia del linfonodo sentinella. Due studi retrospettivi hanno fornito la prova di un alto grado di accuratezza nell'identificazione del o dei linfonodi sentinella nei pazienti con la malattia di Paget.^{662,663} Le pazienti trattate con la conservazione del seno devono ricevere radioterapia all'intera mammella. La radioterapia a campo esteso sui linfonodi regionali dovrebbe essere utilizzata nei casi di carcinoma mammario invasivo associato con coinvolgimento linfonodale come per qualsiasi cancro del seno, come descritto nelle [sezioni iniziali delle NCCN Guidelines](#). Il boost di radiazioni dovrebbe essere preso in considerazione per il sito del NAC resecato e qualsiasi sito di cancro resecato associato, se applicabile.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Le pazienti con cancro invasivo associato hanno un rischio sostanziale di sviluppare metastasi. La terapia sistematica adiuvante deve essere somministrata secondo lo stadio del cancro. Le pazienti con malattia di Paget trattate con conservazione del seno e senza cancro associato o quelle con DCIS associato ER-positivo dovrebbero prendere in considerazione il tamoxifene per la riduzione del rischio. Quelle con cancro invasivo associato dovrebbero ricevere una terapia sistematica adiuvante basata sullo stadio e sullo stato HR.



A large, semi-transparent circular graphic is centered on the page. Inside the circle, the text "Discussion update in progress" is written in a large, bold, sans-serif font. The text is gray, matching the background of the circle.

Discussion
update in
progress



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Tumori filloidi del seno

(noti anche come *tumori filloidi, cistosarcoma filloide*)

I tumori filloidi del seno sono tumori rari che comprendono sia elementi stromali che epiteliali.⁶⁶⁴ I tumori filloidi esistono in sottotipi benigni, borderline e maligni, anche se non c'è un accordo uniforme sui criteri per assegnare il sottotipo o per prevederne il comportamento biologico.⁶⁶⁵ Il sottotipo di tumore filloide sembra meno importante per il rischio di recidiva rispetto al margine di resezione libera del tumore raggiunto dal trattamento chirurgico. La diagnosi dei tumori filloidi prima della biopsia escisionale/lumpectomia è rara. I tumori filloidi si presentano in una distribuzione di età più avanzata rispetto al fibroadenoma, una distribuzione di età più giovane rispetto ai tumori duttali e lobulari invasivi e con un'età media di 40 anni.⁶⁶⁶ I tumori filloidi spesso si ingrandiscono rapidamente e sono solitamente indolori. I tumori filloidi spesso appaiono all'ecografia e alla mammografia come fibroadenomi e la citologia FNA e persino l'agobiopsia sono inadeguate a distinguere in modo affidabile i tumori filloidi dai fibroadenomi.⁶⁶⁶ Quindi, in presenza di un fibroadenoma clinico di grandi dimensioni o in rapida espansione, la biopsia escisionale dovrebbe essere presa in considerazione per escludere patologicamente un tumore filloide. Le pazienti con la sindrome di Li-Fraumeni (mutazione TP53 germinale, vedere le [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic](#)) hanno un rischio maggiore di tumori filloidi.⁶⁶⁷ Le recidive locali dei tumori filloidi sono il sito più comune di recidiva. La maggior parte delle recidive a distanza si verificano nel polmone e possono essere noduli solidi o cavità dalle pareti sottili.

Il trattamento dei tumori filloidi (che include sottotipi benigni, borderline e maligni) è tramite escissione chirurgica locale con margini liberi del tumore di ≥ 1 cm. Lumpectomia o mastectomia parziale sono la terapia chirurgica preferita. La mastectomia totale è necessaria solo se i margini negativi non possono essere ottenuti dalla lumpectomia o dalla mastectomia parziale.⁶⁶⁸ Poiché i tumori filloidi raramente metastatizzano agli ALN, stadiazione ascellare chirurgica e ALND non sono necessarie a meno che i linfonodi non siano patologici all'esame clinico.⁶⁶⁹ Nelle pazienti che manifestano una recidiva locale, deve essere eseguita la resezione della recidiva con margini chirurgici ampi e privi di tumore. Alcuni membri del Comitato raccomandano la RT locale della mammella rimanente o della parete

toracica rimanente dopo la resezione di una recidiva locale, ma questa raccomandazione è controversa (categoria 2B).⁶⁷⁰

Mentre la componente epiteliale della maggior parte dei tumori filloidi contiene ER (58%) e/o PR (75%),⁶⁷¹ la terapia endocrina non ha un ruolo provato nel trattamento dei tumori filloidi. Allo stesso modo, non ci sono prove che la chemioterapia citotossica adiuvante fornisca un beneficio nella riduzione di recidive e decesso. Nei casi rari di recidiva sistematica (di solito nel polmone), il trattamento è quello raccomandato nelle [NCCN Guidelines for Soft Tissue Sarcoma](#).

Discussion
initiate in
progress



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Carcinoma mammario gestazionale

Il cancro del seno che si verifica in concomitanza con la gravidanza è un evento clinico poco frequente. In uno studio di registro della California, sono stati diagnosticati 1,3 cancri al seno per ogni 10.000 nati vivi.⁶⁷² Purtroppo, il cancro del seno durante la gravidanza è più spesso ALN-positivo e con un tumore primario di dimensioni maggiori. Istologicamente i tumori sono scarsamente differenziati, sono più frequentemente ER/PR-negativi e circa il 30% sono HER2-positivi.^{673,674} La diagnosi è spesso ritardata perché né la paziente né il medico sospettano una malignità.

La valutazione della paziente incinta con sospetto cancro del seno dovrebbe includere un esame fisico con particolare attenzione al seno e ai linfonodi regionali. La mammografia del seno con protezione può essere eseguita in sicurezza e l'accuratezza è riportata come >80%.⁶⁷⁵ L'ecografia del seno e dei linfonodi regionali può essere usata per valutare l'estensione della malattia e anche per guidare la biopsia. Per le ecografie si riporta un risultato anomalo in fino al 100% dei tumori al seno che si verificano durante la gravidanza.⁶⁷⁵ Le biopsie per la valutazione citologica di una massa mammaria sospetta possono essere eseguite con agoaspirato (FNA) della mammella e dei linfonodi sospetti. Tuttavia, la tecnica preferita è l'agobiopsia. Questa fornisce tessuto per la conferma istologica della malattia invasiva e tessuto adeguato per le analisi HR e HER2.

La valutazione della stadiazione della paziente incinta con cancro del seno può essere guidata dallo stadio clinico della malattia. Gli studi di stadiazione dovrebbero essere adattati per minimizzare l'esposizione del feto alle radiazioni. Per i tumori T1-T2 con linfonodi clinicamente negativi, è opportuno eseguire una radiografia del torace (con schermatura), una valutazione della funzionalità epatica e renale e un emocromo con differenziale. Nelle pazienti con lesioni mammarie T3 o con linfonodi clinicamente positivi, oltre a quanto detto sopra, può essere eseguita un'ecografia del fegato e presa in considerazione una RM di screening della colonna vertebrale toracica e lombare senza contrasto. La documentazione della presenza di metastasi può alterare il piano di trattamento e influenzare la decisione della paziente riguardo al mantenimento della gravidanza. La valutazione della gravidanza dovrebbe includere una consultazione di medicina materno-fetale e la revisione dei rischi materni antecedenti come l'ipertensione, il diabete e le

complicanze delle gravidanze precedenti. La documentazione della crescita e dello sviluppo fetale e dell'età fetale mediante valutazione ecografica è appropriata. La stima della data del parto aiuterà nella pianificazione della chemioterapia sistemica. Inoltre, la consulenza di medicina materno-fetale dovrebbe includere una consulenza sul mantenimento o l'interruzione della gravidanza. La consulenza alla paziente incinta con carcinoma mammario dovrebbe includere una revisione delle opzioni terapeutiche, che comprendono la mastectomia o BCS, nonché l'uso della terapia sistemica. La procedura chirurgica più comune è stata la mastectomia radicale modificata. Tuttavia, la BCS è possibile se la RT può essere posticipata al periodo post partum⁶⁷⁶ e la terapia conservativa del seno durante la gravidanza non sembra avere un impatto negativo sulla sopravvivenza.^{676,677} Quando l'intervento chirurgico viene eseguito a 25 settimane di gestazione o più tardi, gli specialisti ostetrici e prenatali devono essere in loco e immediatamente disponibili in caso di parto precipitoso di un feto vitale.

Sebbene vi sia un numero limitato di casi clinici isolati e piccoli studi retrospettivi che valutano l'uso della SLNB in pazienti in gravidanza,^{678,679} la sensibilità e la specificità della procedura non sono state stabilite in questo setting. Pertanto, non ci sono dati sufficienti su cui basare le raccomandazioni per il suo uso nelle pazienti in gravidanza. Le decisioni relative all'uso della SLNB in gravidanza devono essere individualizzate. Una revisione delle controindicazioni relative e assolute alla biopsia del linfonodo sentinella ha concluso che la biopsia del linfonodo sentinella non dovrebbe essere proposta alle pazienti in gravidanza sotto le 30 settimane di gestazione.⁶⁸⁰ Ci sono dati limitati con solo case report e stime della dose di radiazioni fetale per quanto riguarda l'uso di traccianti radioattivi (esempio: tecnezio 99m colloide di zolfo).⁶⁸¹⁻⁶⁸³ Il colorante blu di isosulfano o blu di metilene per le procedure di biopsia del linfonodo sentinella è sconsigliato durante la gravidanza.

Le indicazioni per la chemioterapia sistemica sono le stesse nella paziente con cancro del seno gravida come nella paziente non gravida, sebbene la chemioterapia non debba essere somministrata in nessun momento durante il primo trimestre di gravidanza. L'esperienza in gravidanza si concentra soprattutto sulla chemioterapia con antracicline e agenti alchilanti.^{684,685} I dati raccolti sull'esposizione alla chemioterapia in utero indicano che il primo trimestre presenta il maggior rischio di malformazione fetale.^{686,687} Il rischio di malformazione fetale



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

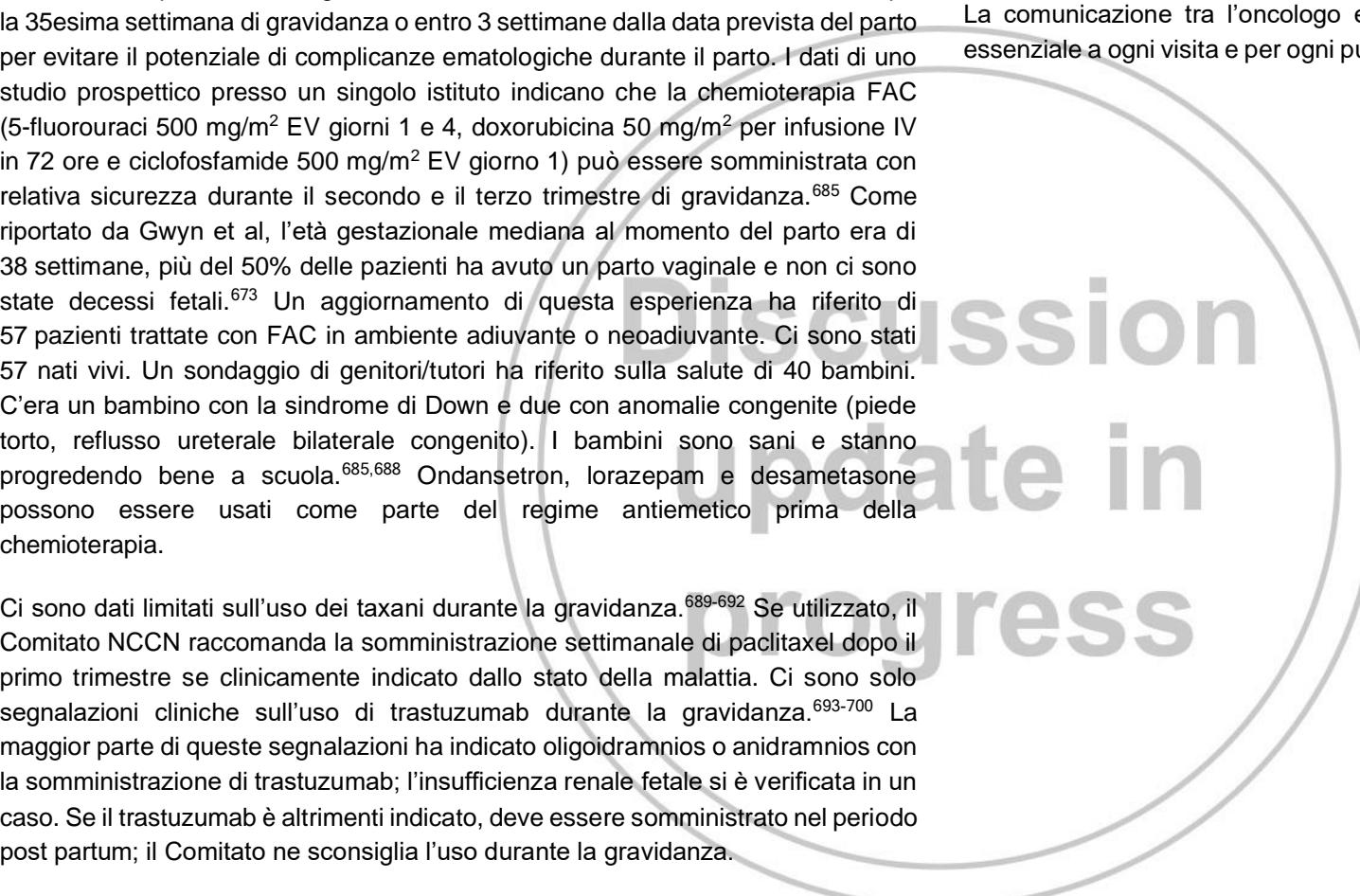
nel secondo e terzo trimestre è di circa l'1,3%, non diverso da quello dei feti non esposti alla chemioterapia durante la gravidanza. Se viene iniziata una terapia sistemica, il monitoraggio fetale prima di ogni ciclo di chemioterapia è appropriato. La chemioterapia durante la gravidanza non dovrebbe essere somministrata dopo la 35esima settimana di gravidanza o entro 3 settimane dalla data prevista del parto per evitare il potenziale di complicanze ematologiche durante il parto. I dati di uno studio prospettico presso un singolo istituto indicano che la chemioterapia FAC (5-fluorouraci 500 mg/m² EV giorni 1 e 4, doxorubicina 50 mg/m² per infusione IV in 72 ore e ciclofosfamide 500 mg/m² EV giorno 1) può essere somministrata con relativa sicurezza durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.⁶⁸⁵ Come riportato da Gwyn et al, l'età gestazionale mediana al momento del parto era di 38 settimane, più del 50% delle pazienti ha avuto un parto vaginale e non ci sono state decessi fetal. ⁶⁷³ Un aggiornamento di questa esperienza ha riferito di 57 pazienti trattate con FAC in ambiente adiuvante o neoadiuvante. Ci sono stati 57 nati vivi. Un sondaggio di genitori/tutori ha riferito sulla salute di 40 bambini. C'era un bambino con la sindrome di Down e due con anomalie congenite (piede torto, reflusso ureterale bilaterale congenito). I bambini sono sani e stanno progredendo bene a scuola.^{685,688} Ondansetron, lorazepam e desametasone possono essere usati come parte del regime antiemetico prima della chemioterapia.

Ci sono dati limitati sull'uso dei taxani durante la gravidanza.⁶⁸⁹⁻⁶⁹² Se utilizzato, il Comitato NCCN raccomanda la somministrazione settimanale di paclitaxel dopo il primo trimestre se clinicamente indicato dallo stato della malattia. Ci sono solo segnalazioni cliniche sull'uso di trastuzumab durante la gravidanza.⁶⁹³⁻⁷⁰⁰ La maggior parte di queste segnalazioni ha indicato oligodramnios o anidramnios con la somministrazione di trastuzumab; l'insufficienza renale fetale si è verificata in un caso. Se il trastuzumab è altrimenti indicato, deve essere somministrato nel periodo post partum; il Comitato ne sconsiglia l'uso durante la gravidanza.

Un singolo caso di esposizione nel primo trimestre a lapatinib durante il trattamento per il cancro del seno ha segnalato un parto senza complicanze di una neonata sana.⁷⁰¹

La terapia endocrina e la RT sono controindicate durante la gravidanza. La terapia endocrina e la RT, se indicate, non dovrebbero quindi essere iniziate fino al periodo postpartum.

La comunicazione tra l'oncologo e lo specialista in medicina materno-fetale è essenziale a ogni visita e per ogni punto di decisione sul trattamento della paziente.





NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Carcinoma mammario infiammatorio

L'IBC è una forma rara e aggressiva di cancro del seno che si stima rappresenti dall'1% al 6% dei casi di cancro del seno negli Stati Uniti.^{702,703} L'IBC è una diagnosi clinica che richiede eritema ed edema dermico (*peau d'orange*) di un terzo o più della cute del seno.

L'IBC è solitamente HR-negativo ed è più frequentemente HER2-positivo rispetto ai normali tumori duttali del seno. Gli studi sul profilo di espressione genica dell'IBC hanno dimostrato che esistono tutti i sottotipi di IBC, ma il basale e la sovraespressione HER2 sono i più frequenti.⁷⁰⁴⁻⁷⁰⁷ Secondo la 7^a edizione dell'AJCC Cancer Staging Manual, l'IBC è classificato come stadio IIIB, stadio IIIC o stadio IV del cancro del seno, a seconda del grado di interessamento linfonodale e della presenza di metastasi a distanza. Il tumore primario dell'IBC è classificato come T4d per definizione, anche quando nel seno non sono evidenti massa specifiche. All'imaging radiografico, si osservano risultati di ispessimento della pelle e, in alcuni casi, una massa sottostante. Nonostante l'uso del termine "infiammatorio", i tratti clinici caratteristici dell'IBC sono dovuti al blocco dei linfatici dermici da parte degli emboli tumorali. Sebbene sia necessaria una biopsia per valutare la presenza di cancro nel tessuto mammario e nei linfatici dermici, una diagnosi di IBC si basa sui risultati clinici e il coinvolgimento linfatico dermico non è richiesto, né sufficiente da solo, per assegnare una diagnosi di IBC.^{708,709} La diagnosi differenziale include la cellulite del seno e la mastite.

L'IBC è stato spesso collocato in passato sotto la voce generale di cancro del seno localmente avanzato. C'è un numero crescente di prove che le pazienti con IBC, se confrontate con pazienti con forme non infiammatorie di cancro del seno localmente avanzato, hanno più probabilità di avere una prognosi⁷¹⁰⁻⁷¹² meno favorevole e di essere più giovani al momento della presentazione della malattia.⁷¹³

Il Comitato NCCN riconosce che gli studi che si concentrano sulla caratterizzazione genetica dell'IBC sono necessari per definire più chiaramente l'IBC come entità della malattia e per ottimizzare il trattamento.^{714,715} Tuttavia, l'evidenza attuale giustifica una linea guida separata per il controllo e il trattamento delle pazienti con diagnosi di IBC.

Stadio T4d, N0–N3, M0

Controllo

Le pazienti con una diagnosi clinica/patologica di IBC senza metastasi a distanza (stadio T4d, N0–N3, M0) dovrebbero sottoporsi a una valutazione approfondita della stadiazione da parte di un team multidisciplinare.

Le raccomandazioni per il controllo includono anamnesi completa ed esame fisico con emocromo e conta delle piastrine.

Dovrebbe essere eseguita una revisione della patologia e determinazioni pre-chemioterapiche dello stato HR e HER2 del tumore. HER2 ha un ruolo predittivo nel determinare quali pazienti con IBC trarranno beneficio dalla terapia mirata a HER2-. Il Comitato NCCN approva il protocollo CAP per la refertazione delle patologie(www.cap.org) e sottoscrive le raccomandazioni ASCO CAP per le prestazioni di controllo della qualità dei test HER2 e l'interpretazione dei risultati IHC e ISH.⁷¹⁶

Gli studi di imaging aiutano a facilitare la biopsia guidata da immagini, a delineare la malattia locoregionale e a identificare le metastasi a distanza. La valutazione dei casi di sospetto IBC deve includere la mammografia bilaterale diagnostica, con l'aggiunta di ecografia se necessario. La risonanza magnetica al seno è facoltativa.

Le valutazioni per la presenza di metastasi a distanza nel paziente asintomatico includono LFT, scintigrafia ossea o PET/TC con sodio fluoruro (categoria 2B) e imaging TC diagnostica di torace, addome e bacino (categoria 2B; categoria 2A per imaging TC diagnostica del torace quando sono presenti sintomi polmonari).

La PET/TC con FDG può essere particolarmente utile nelle situazioni in cui i risultati della diagnostica per immagini standard sono equivoci o sospetti. Tuttavia, ci sono prove limitate che suggeriscono che la PET/TC può essere un utile complemento alla diagnostica per immagini standard dell'IBC dato il maggiore rischio di interessamento linfonodale regionale e di diffusione a distanza della malattia in questo gruppo delle pazienti.^{110,111,717,718} Tuttavia, i siti equivoci o sospetti identificati dalla scansione PET/TC con FDG o da altri metodi di imaging devono essere sottoposti a biopsia per la conferma della malattia di stadio IV, quando possibile.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

La PET/TC con FDG è una raccomandazione di categoria 2B. Il consenso del Comitato è che la PET/TC con FDG può essere eseguita contemporaneamente alla TC diagnostica. Se la FDG PET e la TC diagnostica vengono eseguite ed entrambe indicano chiaramente metastasi ossee, la scintigrafia ossea o la PET/TC con sodio fluoruro possono non essere necessarie.

La consulenza genetica è raccomandata per le pazienti considerate ad alto rischio di cancro del seno ereditario secondo la definizione delle [NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic](#).

Trattamento

Il trattamento delle pazienti con IBC dovrebbe comportare un approccio combinato⁷⁰² con terapia sistemica pre-operatoria seguita da un'operazione (mastectomia) e radioterapia.

Chemioterapia pre-operatoria

Non ci sono grandi studi randomizzati che valutino il trattamento sistematico ottimale dell'IBC, poiché è una malattia rara. Le raccomandazioni per la terapia sistemica si basano su dati provenienti da analisi retrospettive, piccoli studi prospettici e dati da cancro del seno localmente avanzato non IBC.

Il beneficio della terapia sistemica pre-operatoria seguente dalla mastectomia rispetto alla sola terapia sistemica pre-operatoria nelle pazienti con IBC è stato dimostrato in un'analisi retrospettiva in cui sono stati riportati tassi di recidiva locale più bassi e una sopravvivenza specifica alla malattia più lunga per l'approccio della modalità combinata.⁷¹⁹ I risultati di un ampio studio retrospettivo su pazienti con IBC condotto lungo un periodo di 20 anni presso lo M.D. Anderson Cancer Center dell'Università del Texas hanno dimostrato che il trattamento iniziale con chemioterapia a base di doxorubicina seguita da terapia locale (cioè RT o mastectomia o entrambe) e ulteriore chemioterapia postoperatoria ha portato a un tasso di DFS a 15 anni del 28%.⁷²⁰

Uno studio retrospettivo ha dimostrato che l'aggiunta di un taxano a un regime a base di antracicline ha migliorato la PFS e la OS nelle pazienti con IBC ER-negativo.⁷²¹ Una revisione sistematica ha trovato prove di un'associazione tra

l'intensità della terapia pre-operatoria e la probabilità di una pCR.⁷²² Uno studio delle pazienti IBC, con metastasi ALN confermate citologicamente, trattate con chemioterapia a base di antracicline con o senza un taxano ha indicato che un numero maggiore di pazienti trattate con la combinazione antracicline-taxano ha ottenuto una pCR rispetto a quelle che hanno ricevuto solo una terapia a base di antracicline. Inoltre, le pazienti con pCR negli ALN hanno avuto OS e DFS superiori rispetto a quelle con malattia ascellare residua.⁷²³

Il Comitato NCCN raccomanda una terapia sistemica pre-operatoria con un regime a base di antracicline con o senza taxani per il trattamento *iniziale* delle pazienti con IBC. Il Comitato raccomanda anche di completare la chemioterapia prevista prima della mastectomia. Se la chemioterapia non è stata completata prima dell'intervento, dovrebbe essere completata dopo l'intervento.

Terapia mirata

Si raccomanda a tutte le pazienti con IBC HR-positivo di ricevere una terapia endocrina in sequenza dopo aver completato la terapia sistemica pre-operatoria pianificata.

L'IBC HER2-positivo è associato a prognosi sfavorevole.^{706,724} Per le pazienti con malattia HER2-positiva, l'aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia sistemica primaria è associata a tassi di risposta migliori.^{414,725-728} Uno studio prospettico che ha randomizzato pazienti con tumori al seno localmente avanzati, comprese quelle con IBC, alla chemioterapia neoadiuvante a base di antracicline con o senza trastuzumab per 1 anno ha dimostrato che l'aggiunta di trastuzumab ha migliorato sensibilmente il tasso di risposta e la sopravvivenza libera da eventi.⁴¹⁴ Il Comitato NCCN raccomanda l'inclusione di trastuzumab nel regime di chemioterapia ed è raccomandato per le pazienti con malattia HER2-positiva. Non ci sono dati disponibili per indicare la durata ottimale di trastuzumab, in particolare tra le pazienti con IBC. Tuttavia, sulla base dei dati disponibili,⁴¹⁴ il Comitato raccomanda di proseguire la terapia con trastuzumab fino a 1 anno.

I risultati di piccoli studi di fase II indicano che altri agenti che mirano a HER2 come lapatinib e pertuzumab hanno un beneficio clinico nell'IBC.^{729,730} I risultati dello studio NEOSPHERE che includeva pazienti con IBC hanno mostrato un aumento



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

della pCR con i regimi contenenti pertuzumab. Pertanto, il Comitato NCCN ha incluso in una nota a piè di pagina che un regime contenente pertuzumab può essere somministrato in via pre-operatoria in pazienti con IBC HER2-positivo.⁷³⁰

La determinazione della risposta alla chemioterapia neoadiuvante nell'IBC dovrebbe includere una combinazione di esame fisico e valutazione radiologica.

Chirurgia

Le pazienti con diagnosi clinica/patologica di IBC devono sempre essere trattate con chemioterapia prima dell'intervento chirurgico. È noto da molti anni che il trattamento chirurgico come trattamento *primario* delle pazienti con IBC è associato a risultati scadenti.⁷³¹ La dissezione SLN non è un metodo affidabile per valutare gli ALN nelle pazienti con IBC.⁷³² L'uso della BCS nelle pazienti con IBC è stato associato a un risultato estetico scarso e dati limitati suggeriscono che i tassi di recidiva locale possono essere più alti rispetto alla mastectomia. La terapia conservativa del seno non è raccomandata per le pazienti con IBC.

La mastectomia con ALND di livello I/II è la procedura chirurgica raccomandata dal Comitato NCCN per le pazienti con tumore che risponde alla chemioterapia neoadiuvante. Il Comitato NCCN ha elencato la ricostruzione ritardata del seno come un'opzione che può essere raccomandata alle pazienti con IBC sottoposte a mastectomia radicale modificata. La ricostruzione dei seni subito dopo la mastectomia può compromettere i risultati della RT post-mastectomia.⁷³³

Per le pazienti con IBC che *non* rispondono alla terapia sistemica pre-operatoria, la mastectomia non è generalmente raccomandata. La chemioterapia sistemica aggiuntiva e/o le radiazioni pre-operatorie dovrebbero essere considerate per queste pazienti. Le pazienti con tumori che rispondono a questa terapia secondaria dovrebbero essere sottoposte a mastectomia e al successivo trattamento come descritto sopra.

Radiazione

Dopo la mastectomia, la RT è raccomandata una volta completata la chemioterapia prevista.

La probabilità di interessamento linfonodale locoregionale è alta per le pazienti con IBC. Per ridurre il rischio di recidiva locale, il Comitato raccomanda la RT alla parete del torace e alla regione sopraclavicolare. Se uno o più linfonodi mammari interni sono clinicamente o patologicamente coinvolti, la RT dovrebbe includere i linfonodi mammari interni. Se i linfonodi mammari interni non sono clinicamente o patologicamente coinvolti, l'inclusione dei linfonodi mammari interni nel campo di radioterapia è a discrezione del radio-oncologo curante (categoria 3). Per la malattia HER2-positiva, trastuzumab può essere somministrato in concomitanza con la RT.

IBC di stadio IV o ricorrente

Le pazienti con IBC di stadio IV o ricorrente devono essere trattate secondo le linee guida per la recidiva/cancro del seno di stadio IV.

Cancro ascellare

Il carcinoma mammario occulto che presenta metastasi ascellari è una presentazione insolita che può rappresentare una sfida diagnostica e terapeutica. Le prove a sostegno delle raccomandazioni per le pazienti affette da carcinoma mammario ascellare provengono da un numero limitato di studi retrospettivi che hanno coinvolto un numero esiguo di pazienti⁷³⁴⁻⁷³⁶ (vedere anche la bibliografia). Anche se il trattamento delle pazienti con metastasi ascellari da un tumore primario sconosciuto tipicamente abbia comportato mastectomia e dissezione linfonodale ascellare, alcuni di queste pazienti sono state trattate con successo anche con la dissezione linfonodale ascellare seguita da RT.^{735,736}

Le pazienti con un sospetto di cancro primario occulto al seno si presentano in genere all'oncologo dopo essere state sottoposte a una biopsia iniziale: agobiopsia (preferita) e/o agoaspirato. La valutazione patologica accurata del materiale biotecnico è molto importante. Pertanto, il patologo deve essere consultato per determinare se il materiale biotecnico disponibile è adeguato o se è necessario materiale biotecnico aggiuntivo (esempio: agobiopsia, incisione o biopsia escisionale) per fornire una diagnosi accurata e completa.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Controllo per un possibile cancro primario al seno

La RM mammaria può facilitare l'identificazione del cancro del seno occulto e può aiutare a selezionare le pazienti che hanno maggiori probabilità di trarre beneficio dalla mastectomia.⁷³⁷ Per esempio, in uno studio su 40 pazienti con carcinoma mammario ascellare accertato con biopsia e mammografia negativa o indeterminata, la RM ha identificato la lesione mammaria primaria nel 70% delle pazienti.⁷³⁵ Inoltre, delle 7 pazienti con una risonanza magnetica negativa che sono state successivamente sottoposte a ALND e RT dell'intero seno, nessuna evidenza di recidiva locale è stata riscontrata al follow-up mediano di 19 mesi.

Le [NCCN Guidelines for Occult Primary Cancer](#) forniscono indicazioni sulla diagnosi e il controllo iniziale delle pazienti con una massa ascellare sospetta senza segni di un tumore primario. Un piccolo sottoinsieme di queste pazienti può avere un cancro primario nella coda ascellare del seno. L'adenocarcinoma con linfonodi ascellari e mediastinici positivi è altamente indicativo di tumore primario al seno. L'adenocarcinoma nei linfonodi sopraclavicolari, nel petto, nel peritoneo, nel retroperitoneo, nel fegato, nelle ossa o nel cervello può indicare un cancro mammario primario nelle pazienti. Le linee guida suggeriscono l'uso di mammografia ed ecografia al seno per tali pazienti.

Si raccomanda l'analisi dei marcatori immunoistochimici, ER/PR e HER2 inclusi. Livelli elevati di ER/PR forniscono una forte evidenza per una diagnosi di cancro del seno.⁷³⁸ La RM mammaria deve essere presa in considerazione per le pazienti con evidenza istopatologica di cancro del seno quando la mammografia e l'ecografia non sono adeguate per valutare l'estensione della malattia. La RM può essere particolarmente utile nelle pazienti con tessuto mammario denso, linfonodi ascellari positivi e sospetto di tumore mammario primario occulto o per valutare la parete toracica.⁷³⁹ È stato dimostrato che la risonanza magnetica mammaria è utile per identificare il sito primario nelle pazienti con carcinoma mammario primario occulto e può anche facilitare la conservazione del seno in pazienti selezionate, consentendo la lumpectomia invece della mastectomia.^{735,740} In un rapporto, il sito primario è stato identificato utilizzando la RM in circa la metà delle pazienti che presentavano metastasi ascellari, indipendentemente dalla densità del seno.⁷⁴¹

Le [NCCN Guidelines for Occult Primary Cancer](#) forniscono anche raccomandazioni per ulteriori esami, compresa la TC toracica e addominale per valutare l'evidenza di metastasi a distanza per le pazienti con diagnosi di adenocarcinoma (o carcinoma non altrimenti specificato) dei linfonodi ascellari senza evidenza di una lesione mammaria primaria. In particolare, si raccomandano la risonanza magnetica e l'ecografia del seno. Dovrebbe essere eseguita anche un'ecografia ascellare.

Trattamento per un possibile cancro primario al seno

Le pazienti con malattia del seno positiva alla risonanza magnetica dovrebbero essere sottoposte a una valutazione con una biopsia ecoguidata o stereotassica e ricevere il trattamento in base allo stadio clinico del cancro del seno. Le raccomandazioni di trattamento per coloro che hanno una malattia negativa alla risonanza magnetica si basano sullo stato linfonodale. Per le pazienti con malattia T0, N1, M0, le opzioni includono la mastectomia più la dissezione linfonodale ascellare o la dissezione linfonodale ascellare più l'irradiazione dell'intera mammella con o senza irradiazione linfonodale. La chemioterapia sistematica, la terapia endocrina o il trastuzumab vengono somministrati secondo le raccomandazioni per lo stadio II o III della malattia. La chemioterapia neoadiuvante, il trastuzumab e la terapia endocrina dovrebbero essere considerati per le pazienti con malattia T0, N2–N3, M0 seguiti da dissezione linfonodale ascellare e mastectomia come per le pazienti con malattia localmente avanzata.

Riepilogo

Le opzioni terapeutiche per le pazienti con cancro del seno non invasivo o invasivo sono complesse e varie. In molte situazioni, paziente e medico hanno la responsabilità di esplorare e selezionare insieme l'opzione più appropriata tra le alternative disponibili. Con poche eccezioni, la valutazione, il trattamento e le raccomandazioni di follow-up in queste linee guida sono basate sui risultati di studi clinici passati e presenti. Tuttavia, non c'è una singola situazione clinica in cui il trattamento del cancro del seno sia stato ottimizzato rispetto alla massimizzazione della cura o alla minimizzazione della tossicità e della deturpazione. Pertanto, la partecipazione di pazienti/medici a studi clinici



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

prospettici permette alle pazienti non solo di ricevere un trattamento del cancro all'avanguardia, ma anche di contribuire a migliorare i risultati del trattamento.



Discussion
update in
progress



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Bibliografia

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2022;72:7-33. Available at: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21708>.
2. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin 2024;74:12-49. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38230766>.
3. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.
4. <http://www.cap.org>. Accessed April, 2022. Available at:
5. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline update. Arch Pathol Lab Med 2020;144:545-563. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31928354>.
6. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. J Natl Cancer Inst 2010;102:627-637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427430>.
7. Stackiewicz R, Paran H, Bernheim J, et al. Prognostic significance of HER-2/neu expression in patients with ductal carcinoma in situ. Isr Med Assoc J 2010;12:290-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20929083>.
8. Zhou W, Jirstrom K, Johansson C, et al. Long-term survival of women with basal-like ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based cohort study. BMC Cancer 2010;10:653. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118480>.
9. Lari SA, Kuerer HM. Biological markers in DCIS and risk of breast recurrence: A systematic review. J Cancer 2011;2:232-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552384>.

10. Cobleigh MA, Anderson SJ, Sziopikou KP, et al. Comparison of Radiation With or Without Concurrent Trastuzumab for HER2-Positive Ductal Carcinoma In Situ Resected by Lumpectomy: A Phase III Clinical Trial. Journal of Clinical Oncology 2021;39:2367-2374. Available at: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.20.02824>.
11. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. Lancet 2007;370:485-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693177>.
12. Allen LR, Lago-Toro CE, Hughes JH, et al. Is there a role for MRI in the preoperative assessment of patients with DCIS? Ann Surg Oncol 2010;17:2395-2400. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20217259>.
13. Davis KL, Barth RJ, Jr., Gui J, et al. Use of MRI in preoperative planning for women with newly diagnosed DCIS: risk or benefit? Ann Surg Oncol 2012;19:3270-3274. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911365>.
14. Pilewskie M, Olcese C, Eaton A, et al. Perioperative breast MRI is not associated with lower locoregional recurrence rates in DCIS patients treated with or without radiation. Ann Surg Oncol 2014;21:1552-1560. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24385207>.
15. Lam DL, Smith J, Partridge SC, et al. The impact of preoperative breast MRI on surgical management of women with newly diagnosed Ductal Carcinoma In Situ. Acad Radiol 2020;27:478-486. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31281083>.
16. Chou SS, Romanoff J, Lehman CD, et al. Preoperative breast MRI for newly diagnosed ductal carcinoma in situ: Imaging features and performance in a multicenter setting (ECOG-ACRIN E4112 trial). Radiology 2021;301:66-77. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34342501>.
17. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3381-3387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16801628>.

18. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006;45:536-543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16864166>.

19. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16:441-452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469327>.

20. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:95-9102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867108>.

21. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000;355:528-533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10683002>.

22. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12:21-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145284>.

23. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:478-488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21398619>.

24. McCormick B, Winter K, Hudis C, et al. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol* 2015;33:709-715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605856>.

25. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2008;26:1247-1252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250350>.

26. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast--a systematic review of the randomised trials. *Breast* 2009;18:143-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447038>.

27. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol* 2015;1:888-896. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26291673>.

28. Sagara Y, Freedman RA, Vaz-Luis I, et al. Patient prognostic score and associations with survival improvement offered by radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: A population-based longitudinal cohort study. *J Clin Oncol* 2016;34:1190-1196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26834064>.

29. Giannakeas V, Sopik V, Narod SA. Association of radiotherapy with survival in women treated for ductal carcinoma in situ with lumpectomy or mastectomy. *JAMA Netw Open* 2018;1:e181100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30646103>.

30. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3259-3265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577015>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

31. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:47-56. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25500422>.
32. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060534>.
33. Polgar C, Fodor J, Orosz Z, et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer first results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol* 2002;178:615-623. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12426672>.
34. Moran MS, Zhao Y, Ma S, et al. Association of radiotherapy boost for ductal carcinoma in situ with local control after whole-breast radiotherapy. *JAMA Oncol* 2017;3:1060-1068. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28358936>.
35. King MT, Link EK, Whelan TJ, et al. Quality of life after breast-conserving therapy and adjuvant radiotherapy for non-low-risk ductal carcinoma in situ (BIG 3-07/TROG 07.01): 2-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:685-698. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32203696>.
36. Chua BH, Link E, Kunkler I, et al. Abstract GS2-04: A randomized phase III study of radiation doses and fractionation schedules in non-low risk ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast (BIG 3-07/TROG 07.01). *Cancer Research* 2021;81:GS2-04-GS02-04. Available at: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-GS2-04>.
37. Di Saverio S, Catena F, Santini D, et al. 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:405-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687650>.
38. Gilleard O, Goodman A, Cooper M, et al. The significance of the Van Nuys prognostic index in the management of ductal carcinoma in situ. *World J Surg Oncol* 2008;6:61-61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18564426>.
39. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77:2267-2274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635094>.
40. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999;340:1455-1461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10320383>.
41. Hughes LL, Wang M, Page DL, et al. Local excision alone without irradiation for ductal carcinoma in situ of the breast: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009;27:5319-5324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19826126>.
42. McCormick B, Winter KA, Woodward W, et al. Randomized phase III trial evaluating radiation following surgical excision for good-risk ductal carcinoma in situ: Long-term report from NRG Oncology/RTOG 9804. *J Clin Oncol* 2021;39:3574-3582. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34406870>.
43. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet* 2019;394:2155-2164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31813636>.
44. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. Lancet 2019;394:2165-2172. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31813635>.

45. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. Eur J Cancer 2015;51:451-463. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605582>.

46. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2016;387:229-238. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26494415>.

47. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. Pract Radiat Oncol 2016;6:287-295. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27538810>.

48. MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H, et al. Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. Am J Surg 2005;190:521-525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16164913>.

49. Dunne C, Burke JP, Morrow M, Kell MR. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol 2009;27:1615-1620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255332>.

50. Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, et al. Relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: Analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years. Ann Surg 2015;262:623-631. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26366541>.

51. Cody HS, Van Zee KJ. Point: sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with DCIS. J Natl Compr Canc Netw 2003;1:199-206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768878>.

52. Edge SB, Sheldon DG. Counterpoint: sentinel lymph node biopsy is not indicated for ductal carcinoma in situ. J Natl Compr Canc Netw 2003;1:207-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768879>.

53. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:7703-7720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157938>.

54. Virnig BA, Tuttle TM, Shamliyan T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. J Natl Cancer Inst 2010;102:170-178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20071685>.

55. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. Radiology 2011;260:119-128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21493791>.

56. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 2005;97:1652-1662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16288118>.

57. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998;90:1371-1388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747868>.

58. Tan-Chiu E, Wang J, Costantino JP, et al. Effects of tamoxifen on benign breast disease in women at high risk for breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:302-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12591986>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

59. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687-1717. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894097>.

60. Allred DC, Anderson SJ, Paik S, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. J Clin Oncol 2012;30:1268-1273. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393101>.

61. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia. J Clin Oncol 2019;37:1629-1637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30973790>.

62. Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2015. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26686313>.

63. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet 2015. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26686957>.

64. Louie RJ, Tonneson JE, Gowarty M, et al. Complete blood counts, liver function tests, and chest x-rays as routine screening in early-stage breast cancer: value added or just cost? Breast Cancer Res Treat 2015. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26467045>.

65. Esserman L. Integration of imaging in the management of breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:1601-1602. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755961>.

66. Gundry KR. The application of breast MRI in staging and screening for breast cancer. Oncology (Williston Park) 2005;19:159-169. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770888>.

67. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. J Clin Oncol 2008;26:3248-3258. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18474876>.

68. Weber JJ, Bellin LS, Milbourn DE, et al. Selective preoperative magnetic resonance imaging in women with breast cancer: no reduction in the reoperation rate. Arch Surg 2012;147:834-839. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987175>.

69. Feigelson HS, James TA, Single RM, et al. Factors associated with the frequency of initial total mastectomy: results of a multi-institutional study. J Am Coll Surg 2013;216:966-975. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490543>.

70. Katipamula R, Degnim AC, Hoskin T, et al. Trends in mastectomy rates at the Mayo Clinic Rochester: effect of surgical year and preoperative magnetic resonance imaging. J Clin Oncol 2009;27:4082-4088. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636020>.

71. Sorbero ME, Dick AW, Beckjord EB, Ahrendt G. Diagnostic breast magnetic resonance imaging and contralateral prophylactic mastectomy. Ann Surg Oncol 2009;16:1597-1605. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330381>.

72. Miller BT, Abbott AM, Tuttle TM. The influence of preoperative MRI on breast cancer treatment. Ann Surg Oncol 2012;19:536-540. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751044>.

73. Peters NH, van Esser S, van den Bosch MA, et al. Preoperative MRI and surgical management in patients with nonpalpable breast cancer: the MONET -



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

randomised controlled trial. Eur J Cancer 2011;47:879-886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195605>.

74. Turnbull LW, Brown SR, Olivier C, et al. Multicentre randomised controlled trial examining the cost-effectiveness of contrast-enhanced high field magnetic resonance imaging in women with primary breast cancer scheduled for wide local excision (COMICE). Health Technol Assess 2010;14:1-182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025837>.

75. Fischer U, Zachariae O, Baum F, et al. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. Eur Radiol 2004;14:1725-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15248080>.

76. Solin LJ, Orel SG, Hwang W-T, et al. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol 2008;26:386-391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202414>.

77. Bleicher RJ, Ciocca RM, Egleston BL, et al. Association of routine pretreatment magnetic resonance imaging with time to surgery, mastectomy rate, and margin status. J Am Coll Surg 2009;209:180-187; quiz 294-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632594>.

78. Turnbull L, Brown S, Harvey I, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. Lancet 2010;375:563-571. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159292>.

79. de Bresser J, de Vos B, van der Ent F, Hulsewe K. Breast MRI in clinically and mammographically occult breast cancer presenting with an axillary metastasis: a systematic review. Eur J Surg Oncol 2010;36:114-119. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822403>.

80. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, et al. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. J Am Coll Surg

2008;206:316-321. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222386>.

81. Frei KA, Bonel HM, Pelte MF, et al. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. Invest Radiol 2005;40:363-367. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15905723>.

82. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, et al. Breast cancer screening in women at higher-than-average risk: Recommendations from the ACR. J Am Coll Radiol 2018;15:408-414. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29371086>.

83. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, et al. Psychosocial issues confronting young women with breast cancer. Breast Dis 2005;23:103-113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16823173>.

84. Dunn J, Steginga SK. Young women's experience of breast cancer: defining young and identifying concerns. Psychooncology 2000;9:137-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10767751>.

85. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, et al. Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. J Clin Oncol 2003;21:4184-4193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615446>.

86. Gorman JR, Bailey S, Pierce JP, Su HI. How do you feel about fertility and parenthood? The voices of young female cancer survivors. J Cancer Surviv 2012;6:200-209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22179785>.

87. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. J Natl Cancer Inst 2012;104:386-405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271773>.

88. Kranick JA, Schaefer C, Rowell S, et al. Is pregnancy after breast cancer safe? Breast J 2010;16:404-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20522097>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

89. Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K, et al. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study. *Cancer* 2010;116:3102-3111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564648>.
90. Quinn GP, Block RG, Clayman ML, et al. If you did not document it, it did not happen: rates of documentation of infertility risk in adolescent and young adult oncology patients' medical records. *J Oncol Pract* 2015;11:137-144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25549654>.
91. Yee S, Abrol K, McDonald M, et al. Addressing oncofertility needs: views of female cancer patients in fertility preservation. *J Psychosoc Oncol* 2012;30:331-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571247>.
92. Yeomanson DJ, Morgan S, Pacey AA. Discussing fertility preservation at the time of cancer diagnosis: dissatisfaction of young females. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1996-2000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23836521>.
93. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:2500-2510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715580>.
94. Cruz MR, Prestes JC, Gimenes DL, Fanelli MF. Fertility preservation in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: a systematic review. *Fertil Steril* 2010;94:138-143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339000>.
95. Dunn L, Fox KR. Techniques for fertility preservation in patients with breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:68-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125006>.
96. Oktem O, Oktay K. Fertility preservation for breast cancer patients. *Semin Reprod Med* 2009;27:486-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19806518>.
97. Redig AJ, Brannigan R, Stryker SJ, et al. Incorporating fertility preservation into the care of young oncology patients. *Cancer* 2011;117:4-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21235031>.
98. Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, et al. Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4683-4686. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876425>.
99. Peate M, Meiser B, Friedlander M, et al. It's now or never: fertility-related knowledge, decision-making preferences, and treatment intentions in young women with breast cancer--an Australian fertility decision aid collaborative group study. *J Clin Oncol* 2011;29:1670-1677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444865>.
100. Blumenfeld Z, Evron A. Preserving fertility when choosing chemotherapy regimens - the role of gonadotropin-releasing hormone agonists. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:1009-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25826240>.
101. Del Mastro L, Lambertini M. Temporary ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone agonist during chemotherapy for fertility preservation: Toward the end of the debate? *Oncologist* 2015;20:1233-1235. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26463868>.
102. Lambertini M, Peccatori FA, Moore HC, Del Mastro L. Reply to the letter to the editor 'Can ovarian suppression with gonadotropin releasing hormone analogs (GnRHa) preserve fertility in cancer patients?' by Rodriguez-Wallberg et al. *Ann Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646756>.
103. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372:923-932. Available at:



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

104. Moffat R, Guth U. Preserving fertility in patients undergoing treatment for breast cancer: current perspectives. *Breast Cancer* (Dove Med Press) 2014;6:93-101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114587>.
105. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, et al. Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2424-2429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26101247>.
106. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2002;72:53-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12000220>.
107. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol* 2005;16:263-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15668281>.
108. Brothers JM, Kidwell KM, Brown RK, Henry NL. Incidental radiologic findings at breast cancer diagnosis and likelihood of disease recurrence. *Breast Cancer Res Treat* 2016;155:395-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26797222>.
109. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, et al. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;98:267-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16555126>.
110. Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5 Suppl 1:1-1. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509259>.
111. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. *Radiographics* 2007;27 Suppl 1:S215-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180228>.
112. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:277-285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14722036>.
113. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1558-1564. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622072>.
114. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360786>.
115. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-1241. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa022152>.
116. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-1232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393819>.
117. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-1716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019144>.
118. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:719-725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2777661>.

119. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer* 2006;106:35-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16333848>.

120. Zhou P, Gautam S, Recht A. Factors affecting outcome for young women with early stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:51-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16821084>.

121. Golshan M, Miron A, Nixon AJ, et al. The prevalence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in young women with breast cancer undergoing breast-conservation therapy. *Am J Surg* 2006;192:58-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769276>.

122. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, et al. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:688-693. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14770422>.

123. Blichert-Toft M, Nielsen M, During M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol* 2008;47:672-681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18465335>.

124. Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:412-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22373563>.

125. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, et al. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast

cancer. *JAMA Surg* 2014;149:267-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24429935>.

126. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL, et al. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. *Cancer* 2013;119:1402-1411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23359049>.

127. Hartmann-Johnsen OJ, Karesen R, Schlichting E, Nygard JF. Survival is better after breast conserving therapy than mastectomy for early stage breast cancer: A registry-based follow-up study of Norwegian women Primary operated between 1998 and 2008. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3836-3845. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25743325>.

128. Chatterjee A, Pyfer B, Czerniecki B, et al. Early postoperative outcomes in lumpectomy versus simple mastectomy. *J Surg Res* 2015;198:143-148. Available at:

129. Recht A. Contralateral prophylactic mastectomy: caveat emptor. *J Clin Oncol* 2009;27:1347-1349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224834>.

130. Bedrosian I, Hu CY, Chang GJ. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:401-409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20185801>.

131. Jatoi I, Parsons HM. Contralateral prophylactic mastectomy and its association with reduced mortality: evidence for selection bias. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148:389-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301088>.

132. Portschy PR, Kuntz KM, Tuttle TM. Survival outcomes after contralateral prophylactic mastectomy: a decision analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25031308>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

133. Fayanju OM, Stoll CR, Fowler S, et al. Contralateral prophylactic mastectomy after unilateral breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2014;260:1000-1010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24950272>.
134. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1507-1515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516019>.
135. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992;28A:1415-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1515262>.
136. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992;69:2496-2501. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1568171>.
137. Bland KI, Scott-Conner CE, Menck H, Winchester DP. Axillary dissection in breast-conserving surgery for stage I and II breast cancer: a National Cancer Data Base study of patterns of omission and implications for survival. *J Am Coll Surg* 1999;188:586-595; discussion 595-586. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359351>.
138. Deutsch M, Land S, Begovic M, Sharif S. The incidence of arm edema in women with breast cancer randomized on the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project study B-04 to radical mastectomy versus total mastectomy and radiotherapy versus total mastectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1020-1024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029105>.
139. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel

node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95:279-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16163445>.

140. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007;25:3657-3663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485711>.

141. Giuliano AE, Hawes D, Ballman KV, et al. Association of occult metastases in sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer. *JAMA* 2011;306:385-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21791687>.

142. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904519>.

143. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2006;7:983-990. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70947-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70947-0).

144. Krag DN, Julian TB, Harlow SP, et al. NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol* 2004;11:208S-210S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023753>.

145. Land SR, Kopec JA, Julian TB, et al. Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32. *J Clin Oncol* 2010;28:3929-3936. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679600>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

146. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010;102:111-118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20648579>
147. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670385>.
148. Gill G, Surgeons STGotRACo, Centre NCT. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol* 2009;16:266-275. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19050973>.
149. Husted Madsen A, Haugaard K, Soerensen J, et al. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: a study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Breast* 2008;17:138-147. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17928226>.
150. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252:426-432; discussion 432-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739842>.
151. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304082>.
152. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: Long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2016;264:413-420. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27513155>.
153. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297-305. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23491275>.
154. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303-1310. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439688>.
155. Rutgers E, Donker M, Poncet C, et al. Abstract GS4-01: Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: 10 year follow up results of the EORTC AMAROS trial (EORTC 10981/22023). *Cancer Research* 2019;79:GS4-01. Available at:
156. Savolt A, Peley G, Polgar C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:672-679. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28139362>.
157. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14:609-618. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23683750>.
158. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *Jama* 2013;310:1455-1461. Available at:



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

159. Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol* 2015;33:258-264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452445>.
160. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0-T4, N1-N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: results from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2016;263:802-807. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26649589>.
161. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol* 2016;34:1072-1078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811528>.
162. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer staging manual, Seventh Edition (2010) published by Springer Science+Business Media, LLC
163. Rocha RD, Girardi AR, Pinto RR, de Freitas VA. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in preoperative staging of axillary lymph nodes in patients with invasive breast cancer. *Radiol Bras* 2015;48:345-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811550>.
164. Mulliez T, Veldeman L, van Greveling A, et al. Hypofractionated whole breast irradiation for patients with large breasts: a randomized trial comparing prone and supine positions. *Radiother Oncol* 2013;108:203-208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24044803>.
165. Antonini N, Jones H, Horiot JC, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82:265-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126434>.
166. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378-1387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11794170>.
167. Pignol JP, Olivotto I, Rakovitch E, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008;26:2085-2092. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18285602>.
168. Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS, et al. Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis. *J Clin Oncol* 2013;31:4488-4495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043742>.
169. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371:1098-1107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18355913>.
170. Group ST, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9:331-341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356109>.
171. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006;7:467-471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16750496>.
172. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513-520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20147717>.
173. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. Lancet Oncol 2013;14:1086-1094. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055415>.

174. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, et al. Hypofractionated versus standard fractionated radiotherapy in patients with early breast cancer or ductal carcinoma in situ in a randomized phase III trial: The DBCG HYPO trial. J Clin Oncol 2020;38:3615-3625. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32910709>.

175. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, et al. Ten-year results of FAST: A randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. J Clin Oncol 2020;38:3261-3272. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32663119>.

176. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet 2020;395:1613-1626. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32580883>.

177. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, et al. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC 'boost vs. no boost' trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. Radiother Oncol 2000;55:219-232. Available at:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10869738](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10869738).

178. Jones HA, Antonini N, Hart AA, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. J Clin Oncol 2009;27:4939-4947. Available at: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720914](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720914).

179. Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, et al. Prognostic factors for local control in breast cancer after long-term follow-up in the EORTC boost vs no boost trial: A randomized clinical trial. JAMA Oncol 2017;3:42-48. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27607734>.

180. Frazier RC, Kestin LL, Kini V, et al. Impact of boost technique on outcome in early-stage breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. Am J Clin Oncol 2001;24:26-32. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11232945>.

181. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. N Engl J Med 2015;373:307-316. Available at:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200977](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200977).

182. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. N Engl J Med 2015;373:317-327. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1415369>.

183. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020;21:1602-1610. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33152277>.

184. Gentile MS, Usman AA, Neuschler EI, et al. Contouring guidelines for the axillary lymph nodes for the delivery of radiation therapy in breast cancer: Evaluation of the RTOG Breast Cancer Atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;93:257-265. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26383674>.

185. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. Radiother Oncol 2016;118:205-208. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26791404>.

186. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2017;390:1048-1060. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28779963>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

187. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, et al. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast cancer: Long-term results of the randomized phase III APBI-IMRT-Florence trial. *J Clin Oncol* 2020;38:4175-4183. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32840419>.

188. Polgar C, Major T, Takacs-Nagy Z, Fodor J. Breast-conserving surgery followed by partial or whole breast irradiation: Twenty-year results of a phase 3 clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;109:998-1006. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33186620>.

189. Bhattacharya IS, Haviland JS, Kirby AM, et al. Patient-reported outcomes over 5 years after whole- or partial-breast radiotherapy: Longitudinal analysis of the import low (cruk/06/003) phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2019;37:305-317. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30532984>.

190. Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013;31:4038-4045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835717>.

191. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated partial breast irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:73-79. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.09.007>.

192. Kim YB, Byun HK, Kim DY, et al. Effect of elective internal mammary node irradiation on disease-free survival in women with node-positive breast cancer: A randomized phase 3 clinical trial. *JAMA Oncol* 2022;8:96-105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34695841>.

193. Thorsen LBJ, Overgaard J, Matthiessen LW, et al. Internal mammary node irradiation in patients with node-positive early breast cancer: Fifteen-year results from the Danish Breast Cancer Group internal mammary node study. *J Clin*

Oncol 2022;JCO2200044. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35394824>.

194. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:971-977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342805>.

195. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31:2382-2387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690420>.

196. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:963-970. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342804>.

197. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:266-273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637340>.

198. Hellman S. Stopping metastases at their source. *N Engl J Med* 1997;337:996-997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9309106>.

199. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9395428>.

200. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

1999;353:1641-1648. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10335782>.

201. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657341>.

202. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-1569. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230499>.

203. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, McGale P, Taylor C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383:2127-2135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656685>.

204. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006;24:2268-2275. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16618947>.

205. Abdel-Wahab M, Wolfson A, Raub W, et al. The importance of postoperative radiation therapy in multimodality management of locally advanced breast cancer: a phase II trial of neoadjuvant MVAC, surgery, and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:875-880. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531373>.

206. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and

mastectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:4691-4699. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570071>.

207. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1004-1009. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418973>.

208. Swisher SK, Vila J, Tucker SL, et al. Locoregional control according to breast cancer subtype and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2016;23:749-756. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26511263>.

209. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1934-1940. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774786>.

210. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1356-1361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8614420>.

211. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:24-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545669>.

212. Harris EE, Christensen VJ, Hwang WT, et al. Impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:11-16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545665>.

213. Ahn PH, Vu HT, Lannin D, et al. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not affect local relapse rates. *J*



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Clin Oncol 2005;23:17-23. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15545666>.

214. Li YF, Chang L, Li WH, et al. Radiotherapy concurrent versus sequential with endocrine therapy in breast cancer: A meta-analysis. Breast 2016;27:93-98. Available at:

215. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. N Engl J Med 2017;376:2147-2159. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28564564>.

216. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. N Engl J Med 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34081848>.

217. Mignot F, Ajgal Z, Xu H, et al. Concurrent administration of anti-HER2 therapy and radiotherapy: Systematic review. Radiother Oncol 2017;124:190-199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28751231>.

218. McLaughlin JM, Anderson RT, Ferketich AK, et al. Effect on survival of longer intervals between confirmed diagnosis and treatment initiation among low-income women with breast cancer. J Clin Oncol 2012;30:4493-4500. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169521>.

219. Liu AS, Kao HK, Reish RG, et al. Postoperative complications in prosthesis-based breast reconstruction using acellular dermal matrix. Plast Reconstr Surg 2011;127:1755-1762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228744>.

220. McCarthy CM, Mehrara BJ, Riedel E, et al. Predicting complications following expander/implant breast reconstruction: an outcomes analysis based on preoperative clinical risk. Plast Reconstr Surg 2008;121:1886-1892. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18520873>.

221. Cowen D, Gross E, Rouannet P, et al. Immediate post-mastectomy breast reconstruction followed by radiotherapy: risk factors for complications. Breast

Cancer Res Treat 2010;121:627-634. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424909>.

222. Woerdeman LA, Hage JJ, Hofland MM, Rutgers EJ. A prospective assessment of surgical risk factors in 400 cases of skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with implants to establish selection criteria. Plast Reconstr Surg 2007;119:455-463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17230076>.

223. Antony AK, McCarthy CM, Cordeiro PG, et al. Acellular human dermis implantation in 153 immediate two-stage tissue expander breast reconstructions: determining the incidence and significant predictors of complications. Plast Reconstr Surg 2010;125:1606-1614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20517083>.

224. Ahmed S, Snelling A, Bains M, Whitworth IH. Breast reconstruction. BMJ 2005;330:943-948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15845976>.

225. Edlich RF, Winters KL, Faulkner BC, et al. Advances in breast reconstruction after mastectomy. J Long Term Eff Med Implants 2005;15:197-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15777171>.

226. Pennington DG. Breast reconstruction after mastectomy: current state of the art. ANZ J Surg 2005;75:454-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15943736>.

227. Chang DW. Breast Reconstruction with Microvascular MS-TRAM and DIEP Flaps. Arch Plast Surg 2012;39:3-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22783484>.

228. Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. Plast Reconstr Surg 2009;124:395-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19644254>.

229. Tran NV, Chang DW, Gupta A, et al. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:78-82.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420508>.

230. Mehta VK, Goffinet D. Postmastectomy radiation therapy after TRAM flap breast reconstruction. *Breast J* 2004;10:118-122. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15009038>.

231. Berry T, Brooks S, Sydow N, et al. Complication rates of radiation on tissue expander and autologous tissue breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2010;17 Suppl 3:202-210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20853034>.

232. Francis SH, Ruberg RL, Stevenson KB, et al. Independent risk factors for infection in tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:1790-1796. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952635>.

233. Colwell AS, Damjanovic B, Zahedi B, et al. Retrospective review of 331 consecutive immediate single-stage implant reconstructions with acellular dermal matrix: indications, complications, trends, and costs. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:1170-1178. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22094736>.

234. Garcia-Etienne CA, Cody III HS, Disa JJ, et al. Nipple-sparing mastectomy: initial experience at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and a comprehensive review of literature. *Breast J* 2009;15:440-449. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19496781>.

235. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, et al. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European Institute of oncology of Milan (EIO). *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:333-338. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19152026>.

236. Yueh JH, Houlihan MJ, Slavin SA, et al. Nipple-sparing mastectomy: evaluation of patient satisfaction, aesthetic results, and sensation. *Ann Plast*

Surg 2009;62:586-590. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387167>.

237. Chung AP, Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy: Where are we now? *Surg Oncol* 2008;17:261-266. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456492>.

238. Gerber B, Krause A, Dieterich M, et al. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. *Ann Surg* 2009;249:461-468. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19247035>.

239. Mallon P, Feron JG, Couturaud B, et al. The role of nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a comprehensive review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:969-984. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23629079>.

240. Piper M, Peled AW, Foster RD, et al. Total skin-sparing mastectomy: A systematic review of oncologic outcomes and postoperative complications. *Ann Plast Surg* 2013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23486127>.

241. Toth BA, Forley BG, Calabria R. Retrospective study of the skin-sparing mastectomy in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:77-84. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597677>.

242. Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH, et al. The use of skin sparing mastectomy in the treatment of breast cancer: The Emory experience. *Surg Oncol* 2003;12:265-269. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998566>.

243. Downes KJ, Glatt BS, Kanchwala SK, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction is an acceptable treatment option for patients with high-risk breast carcinoma. *Cancer* 2005;103:906-913. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15651068>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

244. Foster RD, Esserman LJ, Anthony JP, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective cohort study for the treatment of advanced stages of breast carcinoma. Ann Surg Oncol 2002;9:462-466.
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12052757>.

245. Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix RJ, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. Ann Surg 2002;235:814-819.
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12035037>.

246. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence afterskin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. Ann Surg Oncol 1998;5:620-626. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9831111>.

247. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, et al. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. Ann Surg Oncol 2010;17:1375-1391. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20140531>.

248. Anderson BO, Masetti R, Silverstein MJ. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. Lancet Oncol 2005;6:145-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15737831>.

249. Huemer GM, Schrenk P, Moser F, et al. Oncoplastic techniques allow breast-conserving treatment in centrally located breast cancers. Plast Reconstr Surg 2007;120:390-398. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17632339>.

250. Kaur N, Petit J-Y, Rietjens M, et al. Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. Ann Surg Oncol 2005;12:539-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15889210>.

251. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005;97:188-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15687361>.

252. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 2008;26:778-785. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258986>.

253. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol 2008;26:814-819. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258991>.

254. Killelea BK, Yang VQ, Mougalian S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: results from the National Cancer Database. J Am Coll Surg 2015;220:1063-1069. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25868410>.

255. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:1275-1281. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250347>.

256. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014;384:164-172. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529560>.

257. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012;30:1796-1804. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508812>.

258. Iwata H, Masuda N, Yamamoto Y, et al. Validation of the 21-gene test as a predictor of clinical response to neoadjuvant hormonal therapy for ER+, HER2-negative breast cancer: the TransNEOS study. Breast Cancer Res Treat 2019;173:123-133. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30242578>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

259. Pease AM, Riba LA, Gruner RA, et al. Oncotype DX((R)) Recurrence Score as a Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2019;26:366-371. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30542840>.
260. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106:2095-2103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16598749>.
261. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5108-5116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998903>.
262. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-1532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11822750>.
263. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105 Suppl 1:33-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17912634>.
264. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011;29:2342-2349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555689>.
265. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:345-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265697>.
266. Torrisi R, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Letrozole plus GnRH analogue as preoperative and adjuvant therapy in premenopausal women with ER positive locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:431-441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221766>.
267. Fontein DB, Charehbili A, Nortier JW, et al. Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients--a phase II trial. *Eur J Cancer* 2014;50:2190-2200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24970786>.
268. Hunt KK, Suman VJ, Wingate HF, et al. Local-regional recurrence after neoadjuvant endocrine therapy: Data from ACOSOG Z1031 (Alliance), a randomized phase 2 neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-positive clinical stage 2 or 3 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2023;30:2111-2118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36653664>.
269. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs* 2011;22:128-135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21218604>.
270. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278-2284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23704196>.
271. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). *ASCO Meeting Abstracts* 2015;33:505. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/505.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

272. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol 2016;17:791-800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27179402>.
273. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2022;386:556-567. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35139274>.
274. Schmid P, Cortés J, Dent RA, et al. Pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by pembrolizumab or placebo for early-stage TNBC: Updated EFS results from the phase III KEYNOTE-522 study (abstract). Annals of Oncology 2023;34:S1257. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.008>.
275. Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. Lancet Oncol 2022;23:149-160. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34902335>.
276. Allred DC, Carlson RW, Berry DA, et al. NCCN Task Force Report: Estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. J Natl Compr Canc Netw 2009;7 Suppl 6:S1-S21; quiz S22-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755043>.
277. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998;351:1451-1467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605801>.
278. Arpino G, Green SJ, Allred DC, et al. HER-2 amplification, HER-1 expression, and tamoxifen response in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a southwest oncology group study. Clin Cancer Res 2004;10:5670-5676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15355892>.
279. Berry DA, Muss HB, Thor AD, et al. HER-2/neu and p53 expression versus tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer. J Clin Oncol 2000;18:3471-3479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11032587>.
280. De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. Clin Cancer Res 2005;11:4741-4748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000569>.
281. Eppenberger-Castori S, Kueng W, Benz C, et al. Prognostic and predictive significance of ErbB-2 breast tumor levels measured by enzyme immunoassay. J Clin Oncol 2001;19:645-656. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157014>.
282. Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, et al. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. J Clin Oncol 2001;19:3376-3384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454885>.
283. Mass R. The role of HER-2 expression in predicting response to therapy in breast cancer. Semin Oncol 2000;27:46-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236028>.
284. Pegram MD, Pauletti G, Slamon DJ. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. Breast Cancer Res Treat 1998;52:65-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10066073>.
285. Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A. HER2. a 'predictive factor' ready to use in the daily management of breast cancer patients? Eur J Cancer 2000;36:1755-1761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10974622>.
286. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

cancer. J Clin Oncol 2006;24:3726-3734. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720680>.

287. Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. J Clin Oncol 2008;26:1059-1065. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18227529>.

288. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009;374:2055-2063. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20004966>.

289. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 2011;378:771-784. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802721>.

290. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687-1717. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894097>.

291. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet 2013;381:805-816. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219286>.

292. Gray R, Rea D, Handley K, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer [Abstract]. J Clin Oncol 2013;31(Suppl):Abstract 5. Available at:

293. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet 2007;369:559-570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17307102>.

294. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. J Clin Oncol 2007;25:2664-2670. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563395>.

295. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. J Natl Cancer Inst 2005;97:1262-1271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145047>.

296. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet 2002;359:2131-2139. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12090977>.

297. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005;365:60-62. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15639680>.

298. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008;9:45-53. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083636>.

299. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, et al. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment. Hum Reprod 2006;21:545-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16210385>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

300. Fallowfield L, Celli D, Cuzick J, et al. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:4261-4271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514369>.
301. Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008;26:1051-1057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309940>.
302. Dowsett M, Cuzick J, Howell A, Jackson I. Pharmacokinetics of anastrozole and tamoxifen alone, and in combination, during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer in postmenopausal women: a sub-protocol of the 'Arimidex and tamoxifen alone or in combination' (ATAC) trial. *Br J Cancer* 2001;85:317-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11487258>.
303. Buzdar AU, Guastalla JP, Nabholz JM, et al. Impact of chemotherapy regimens prior to endocrine therapy: Results from the ATAC (anastrozole and tamoxifen, alone or in combination) trial. *Cancer* 2006;107:472-480. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804925>.
304. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-2757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382061>.
305. Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:5715-5722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998546>.
306. Rabaglio M, Sun Z, Price KN, et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2009;20:1489-1498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474112>.
307. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:766-776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692688>.
308. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5138-5147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009955>.
309. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 7:10-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16760270>.
310. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-1092. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15014181>.
311. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16084253>.
312. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7:991-996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17138220>.
313. van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:321-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247627>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

314. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371:107-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881463>.
315. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:122-137. Available at:
316. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer: Long-term follow-up of the combined TEXT and SOFT trials. *Journal of Clinical Oncology* 2023;41:1376-1382. Available at: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.22.01064>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10419413/pdf/jco-41-1376.pdf>.
317. Baek SY, Noh WC, Ahn SH, et al. Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer after chemotherapy: An 8-year follow-up of the ASTRRA trial. *J Clin Oncol* 2023;41:4864-4871. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37607321>.
318. Pan H, Gray R, Davies C, et al. Predictors of recurrence during years 5-14 in 46,138 women with ER+ breast cancer allocated 5 years only of endocrine therapy (ET) [abstract]. *J Clin Oncol* 2016;34:Abstract 505. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/166053-176>.
319. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-1802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551341>.
320. Jin H, Tu D, Zhao N, et al. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol* 2012;30:718-721. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22042967>.
321. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2008;26:1948-1955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332475>.
322. Ingle JN, Tu D, Pater JL, et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer: NCIC CTG MA.17. *Ann Oncol* 2008;19:877-882. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18332043>.
323. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 2006;24:3629-3635. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822845>.
324. Whelan TJ, Goss PE, Ingle JN, et al. Assessment of quality of life in MA.17: a randomized, placebo-controlled trial of letrozole after 5 years of tamoxifen in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2005;23:6931-6940. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157934>.
325. Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1845-1853. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18073378>.
326. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28:509-518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949017>.
327. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* 2016;375:209-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27264120>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

328. Del Mastro L, Mansutti M, Bisagni G, et al. Extended therapy with letrozole as adjuvant treatment of postmenopausal patients with early-stage breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021;22:1458-1467. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34320285>.
329. Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, et al. Duration of adjuvant aromatase-inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer. N Engl J Med 2021;385:395-405. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34320285>.
330. Smith IE, Dowsett M, Yap Y-S, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. J Clin Oncol 2006;24:2444-2447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735701>.
331. Yu B, Douglas N, Ferin MJ, et al. Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. Cancer 2010;116:2099-2105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187091>.
332. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2000;356:2059-2063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11145492>.
333. Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, et al. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2011;29:3862-3868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911720>.
334. Kaplan M, Mahon S, Cope D, et al. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for hot flashes resulting from cancer therapies. Clin J Oncol Nurs 2011;15:149-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444282>.
335. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. J Clin Oncol 2010;28:5147-5152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060031>.
336. Garber K. Tamoxifen pharmacogenetics moves closer to reality. J Natl Cancer Inst 2005;97:412-413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770000>.
337. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. J Natl Cancer Inst 2005;97:30-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632378>.
338. Henry NL, Stearns V, Flockhart DA, et al. Drug interactions and pharmacogenomics in the treatment of breast cancer and depression. Am J Psychiatry 2008;165:1251-1255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829880>.
339. Ahern TP, Pedersen L, Cronin-Fenton DP, et al. No increase in breast cancer recurrence with concurrent use of tamoxifen and some CYP2D6-inhibiting medications. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:2562-2564. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690182>.
340. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. JAMA 2009;302:1429-1436. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19809024>.
341. Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M, et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the breast international group 1-98 trial. J Natl Cancer Inst 2012;104:441-451. Available at:
342. Rae J, Drury S, Hayes D, et al. Lack of correlation between gene variants in tamoxifen metabolizing enzymes with primary endpoints in the ATAC trial [abstract]. Cancer Res 2010;70(Suppl):Abstract S1-7. Available at:



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/70/24_MeetingAbstracts/S1-7?sid=e2c268c0-3fe1-481b-a9c9-01b32769a3d9.

343. Park HS, Choi JY, Lee MJ, et al. Association between genetic polymorphisms of CYP2D6 and outcomes in breast cancer patients with tamoxifen treatment. *J Korean Med Sci* 2011;26:1007-1013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21860550>.

344. Higgins MJ, Stearns V. Pharmacogenetics of endocrine therapy for breast cancer. *Annu Rev Med* 2011;62:281-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21226615>.

345. Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2009;27:3235-3258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470930>.

346. Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006;295:1658-1667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16609087>.

347. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-2826. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15591335>.

348. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010;28:1829-1834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212256>.

349. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP

B-20. *J Clin Oncol* 2010;28:1677-1683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065188>.

350. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:55-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005174>.

351. Tang G, Shak S, Paik S, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:133-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221771>.

352. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111-121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29860917>.

353. Sparano J, Gray, RJ, Wood, WC, Makower, DF, Lively, TG, Saphner, TJ et al. TAILORx: Phase III trial of chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene recurrence score [Abstract]. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl): Abstract LBA1 Available at: http://abstracts.asco.org/214/AbstView_214_212997.html.

354. Nitz U, Gluz O, Christgen M, et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genetically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:573-583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28664507>.

355. Stemmer SM, Steiner M, Rizel S, et al. Clinical outcomes in ER+ HER2 - node-positive breast cancer patients who were treated according to the Recurrence Score results: evidence from a large prospectively designed



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

registry. NPJ Breast Cancer 2017;3:32. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28900632>.

356. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, et al. West German Study Group phase III PlanB trial: First prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. J Clin Oncol 2016;34:2341-2349. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26926676>.

357. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272037> {Identifier: NCT01272037}. Available at:

358. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. N Engl J Med 2021;385:2336-2347. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34914339>.

359. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. N Engl J Med 2016;375:717-729. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602253>.

360. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. J Clin Oncol 2013;31:2783-2790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816962>.

361. Laenholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant recurrence in a comprehensive danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer. J Clin Oncol 2018;36:735-740. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29369732>.

362. Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2018;4:545-553. Available at: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncology.2017.5524>.

363. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. Clin Cancer Res 2011;17:6012-6020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21807638>.

364. Ma XJ, Wang Z, Ryan PD, et al. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. Cancer Cell 2004;5:607-616. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15193263>.

365. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. Lancet Oncol 2013;14:1067-1076. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035531>.

366. Noordhoek I, Treuner K, Putter H, et al. Breast Cancer Index Predicts Extended Endocrine Benefit to Individualize Selection of Patients with HR(+) Early-stage Breast Cancer for 10 Years of Endocrine Therapy. Clin Cancer Res 2021;27:3111-3119. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33109739>.

367. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenborg E, et al. Optimal Duration of Extended Adjuvant Endocrine Therapy for Early Breast Cancer; Results of the IDEAL Trial (BOOG 2006-05). J Natl Cancer Inst 2018;110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28922787>.

368. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen—To Offer More? (aTTom) trial. Annals of Oncology 2019;30:1776-1783. Available at:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420325898>

[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)32589-8/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32589-8/pdf).

369. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of hr+, her2-, node-positive, high-



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

risk, early breast cancer (monarchE). J Clin Oncol 2020;38:3987-3998.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32954927>.

370. Gnant M, Dueck AC, Frantal S, et al. Adjuvant palbociclib for early breast cancer: The PALLAS trial results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). J Clin Oncol 2022;40:282-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34874182>.

371. Loibl S, Marmé F, Martin M, et al. Palbociclib for residual high-risk invasive hr-positive and her2-negative early breast cancer-The Penelope-B trial. J Clin Oncol 2021;39:1518-1530. Available at:

372. Slaton D, Lipatov O, Nowecki Z, et al. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. N Engl J Med 2024;390:1080-1091. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38507751>.

373. Geyer CE, Jr., Garber JE, Gelber RD, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol 2022;33:1250-1268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36228963>.

374. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. The Lancet. Oncology 2011;12:631-641. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21641868>.

375. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. N Engl J Med 2011;365:1396-1405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21995387>.

376. Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE, et al. Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncologist 2013;18:353-361. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23404816>.

377. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Coleman R, Powles T, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of

individual patient data from randomised trials. Lancet 2015;386:1353-1361.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26211824>.

378. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015;386:433-443. Available at:

379. Gnant M, Frantal S, Pfeiler G, et al. Long-term outcomes of adjuvant denosumab in breast cancer. NEJM Evidence 2022;1:EVIDoa2200162. Available at: <https://evidence.nejm.org/doi/abs/10.1056/EVIDoa2200162>.

380. Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, et al. Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020;21:60-72. Available at:

381. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37,298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. The Lancet 2019;393:1440-1452. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33137-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33137-4).

382. Henderson I, Berry D, Demetri G, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:976-983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637460>.

383. Mamounas E, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. J Clin Oncol 2005;23:3686-3696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15897552>.

384. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003;21:1431-1439. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668651>.

385. Sparano J, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Engl J Med 2008;358:1663-1671. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18420499>.

386. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735. J Clin Oncol 2009;27:1177-1183. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204201>.

387. Kuroi K, Toi M, Ohno S, et al. Prognostic significance of subtype and pathologic response in operable breast cancer: a pooled analysis of prospective neoadjuvant studies of JBCRG. Breast Cancer 2015;22:486-495. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24338638>.

388. Martín M, Simón AR, Borrego MR, et al. Epirubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel versus epirubicin plus docetaxel followed by capecitabine as adjuvant therapy for node-positive early breast cancer: Results from the GEICAM/2003-10 study. Journal of Clinical Oncology 2015;33:3788-3795. Available at: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2015.61.9510>.

389. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Adjuvant capecitabine, docetaxel, cyclophosphamide, and epirubicin for early breast cancer: final analysis of the randomized FinXX trial. J Clin Oncol 2012;30:11-18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22105826>.

390. Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:3103-3110. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408507>.

391. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;352:2302-2313. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15930421>.

392. Swain SM, Jeong J-H, Geyer CE, et al. NSABP B-30: definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer [abstract]. Cancer Research 2009;69(Suppl):Abstract 75. Available at:
http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/69/2_MeetingAbstracts/75.

393. Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Long-term follow-up of the e1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. J Clin Oncol 2015;33:2353-2360. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26077235>.

394. Bang SM, Heo DS, Lee KH, et al. Adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide versus cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in premenopausal women with axillary lymph node positive breast carcinoma. Cancer 2000;89:2521-2526. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11135211>.

395. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. J Clin Oncol 1990;8:1483-1496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2202791>.

396. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. J Clin Oncol 1997;15:1858-1869. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164196>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

397. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998;352:930-942. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9752815>.
398. Wang X, Wang SS, Huang H, et al. Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;325:50-58. Available at:
399. Chia S, Norris B, Speers C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. J Clin Oncol 2008;26:5697-5704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001334>.
400. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. J Clin Oncol 2009;27:5700-5706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884543>.
401. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, et al. Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. J Clin Oncol 2009;27:5693-5699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884553>.
402. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. Ann Oncol 2008;19:1090-1096. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18296421>.
403. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011;365:1273-1283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21991949>.
404. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2015;372:134-141. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564897>.
405. Tolaney SM, Tarantino P, Graham N, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. Lancet Oncol 2023;24:273-285. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36858723>.
406. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006;354:809-820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495393>.
407. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. J Clin Oncol 2009;27:5685-5692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884557>.
408. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. New England Journal of Medicine 2017;377:122-131. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1703643>.
409. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, et al. VP6-2022: Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with early HER-2 positive breast cancer in APHINITY: 8.4 years' follow-up. Annals of Oncology 2022;33:986-987. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753422017380>.
410. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2019;380:617-628. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30516102>.
411. Tarantino P, Tayob N, Dang CT, et al. Abstract PD18-01: Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Paclitaxel plus Trastuzumab for Stage I HER2+



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Breast Cancer: 5-year results and correlative analyses from ATTEMPT (TBCRC033). *Cancer Research* 2023;83:PD18-01-PD18-01. Available at: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-PD18-01>.

412. Romond E, Perez E, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236738>.

413. Perez EA, Suman VJ, Rowland KM, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clin Breast Cancer* 2005;6:425-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16381626>.

414. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet* 2010;375:377-384. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609619644>.

415. D'Hondt V, Canon JL, Roca L, et al. UCBG 2-04: Long-term results of the PACS 04 trial evaluating adjuvant epirubicin plus docetaxel in node-positive breast cancer and trastuzumab in the human epidermal growth factor receptor 2-positive subgroup. *Eur J Cancer* 2019;122:91-100. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31634648>.

416. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236737>.

417. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG

N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011;29:3366-3373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768458>.

418. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative g. Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol* 2021;22:1139-1150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34339645>.

419. Romond E, Suman V, Jeong J-H, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Cancer Research* 2012;72:S5-5. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/S5-5.

420. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1630-1640. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30413379>.

421. Nitz UA, Gluz O, Christgen M, et al. De-escalation strategies in HER2-positive early breast cancer (EBC): final analysis of the WSG-ADAPT HER2+/HR- phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant dual blockade with trastuzumab and pertuzumab +/- weekly paclitaxel. *Ann Oncol* 2017;28:2768-2772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28945833>.

422. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual erbB2 blockade in patients with erbB2-positive breast cancer: A secondary analysis of the train-2 randomized, phase 3 trial. *JAMA Oncol* 2021;7:978-984. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34014249>.

423. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2019;393:2599-2612. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31178152>.

424. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. Lancet 2019;393:2591-2598. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31178155>.

425. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. J Clin Oncol 2008;26:1231-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250349>.

426. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. J Clin Oncol 2005;23:7811-7819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258083>.

427. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. J Clin Oncol 2012;30:3792-3799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987084>.

428. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88:553-564. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.11.012>.

429. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. JAMA 1994;271:1587-1592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8182811>.

430. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. JAMA 1994;271:1593-1597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7848404>.

431. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. J Clin Oncol 1999;17:1080-1082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071303>.

432. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1865-1878. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251019>.

433. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, et al. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. Eur J Cancer 2005;41:2304-2311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140006>.

434. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol 2004;22:2328-2335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197194>.

435. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:2437-2443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16636335>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

436. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:1475-1478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16738185>.
437. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079372>.
438. Dayes IS, Whelan TJ, Julian JA, et al. Randomized trial of decongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3758-3763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24043733>.
439. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast Surg* 2007;59:464-472. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17901744>.
440. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Human Reproduction Update* 2009;15:323-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19174449>.
441. Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG, et al. Effects of breast-conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer J* 2005;11:399-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16259870>.
442. Gnant M, Mlineritsch B, Schipplinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679-691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19213681>.
443. Li CI, Daling JR, Porter PL, et al. Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5312-5318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738113>.
444. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol* 2007;25:2345-2351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17557947>.
445. Chlebowski RT BG, et al. . Final survival analysis from the randomized Women's Intervention Nutrition Study (WINS) evaluating dietary intervention as adjuvant breast cancer therapy [abstract]. San Antonio Breast Cancer Symposium 2014;Abstract S5-08. Available at:
446. de Glas NA, Fontein DB, Bastiaannet E, et al. Physical activity and survival of postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients: results of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter Lifestyle study. *Cancer* 2014;120:2847-2854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24840230>.
447. Courneya KS, Segal RJ, McKenzie DC, et al. Effects of exercise during adjuvant chemotherapy on breast cancer outcomes. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46:1744-1751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24633595>.
448. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD008465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895974>.
449. 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;183:479-486. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269044>.
450. Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, et al. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:431-435. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9529287>.
451. Arslan C, Sari E, Aksoy S, Altundag K. Variation in hormone receptor and HER-2 status between primary and metastatic breast cancer: review of the



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

literature. Expert Opin Ther Targets 2011;15:21-30. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21105765>.

452. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. Oncologist 2010;15:1164-1168. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041379>.

453. Bogina G, Bortesi L, Marconi M, et al. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: clinical implications of progesterone receptor loss. Virchows Arch 2011;459:1-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21643691>.

454. Fabi A, Di Benedetto A, Metro G, et al. HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and impact on patient care. Clin Cancer Res 2011;17:2055-2064. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307144>.

455. Karlsson E, Lindström LS, Wilking U, et al. Discordance in hormone receptor status in breast cancer during tumor progression [abstract]. J Clin Oncol 2010;28:(Suppl):Abstract 1009. Available at:
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&conID=74&abstractID=47385.

456. Sari E, Guler G, Hayran M, et al. Comparative study of the immunohistochemical detection of hormone receptor status and HER-2 expression in primary and paired recurrent/metastatic lesions of patients with breast cancer. Med Oncol 2011;28:57-63. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20099049>.

457. Simmons C, Miller N, Geddie W, et al. Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? Ann Oncol 2009;20:1499-1504. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299408>.

458. Gong Y, Booser DJ, Sneige N. Comparison of HER-2 status determined by fluorescence in situ hybridization in primary and metastatic breast carcinoma. Cancer 2005;103:1763-1769. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15786420>.

459. Tapia C, Savic S, Wagner U, et al. HER2 gene status in primary breast cancers and matched distant metastases. Breast Cancer Res 2007;9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17511881>.

460. Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. J Clin Oncol 2012;30:2601-2608. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711854>.

461. Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. Ann Oncol 2013;24:101-108. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23002281>.

462. Aurilio G, Disalvatore D, Pruneri G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. Eur J Cancer 2014;50:277-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24269135>.

463. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. J Clin Oncol 2000;18:2817-2827. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10920129>.

464. van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, et al. Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Eur J Cancer 1999;35:32-38. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10211085>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

465. Cox CE, Furman BT, Kiluk JV, et al. Use of reoperative sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2008;207:57-61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18589362>.
466. Poodt IGM, Vugts G, Schipper RJ, Nieuwenhuijzen GAP. Repeat sentinel lymph node biopsy for ipsilateral breast tumor recurrence: A systematic review of the results and impact on prognosis. *Ann Surg Oncol* 2018;25:1329-1339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29468606>.
467. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15:156-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439313>.
468. Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer* 1994;74:416-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8004615>.
469. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13:776-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16614878>.
470. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132:620-626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12407345>.
471. Rao R, Feng L, Kuerer HM, et al. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1696-1702. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18357493>.
472. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:2743-2749. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702580>.
473. Morrow M, Goldstein L. Surgery of the primary tumor in metastatic breast cancer: closing the barn door after the horse has bolted? *J Clin Oncol* 2006;24:2694-2696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702578>.
474. Olson JA, Marcom PK. Benefit or bias? The role of surgery to remove the primary tumor in patients with metastatic breast cancer. *Ann Surg* 2008;247:739-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438109>.
475. 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;16:1380-1388. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26363985>.
476. King TA, Lyman JP, Gonan M, et al. Prognostic Impact of 21-Gene Recurrence Score in Patients With Stage IV Breast Cancer: TBCRC 013. *J Clin Oncol* 2016;34:2359-2365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27001590>.
477. King TA, Lyman J, Gonan M, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:1006-1006. Available at: https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.1006.
478. 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;25:3141-3149. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29777404>.
479. Higgins MJ, Wolff AC. Therapeutic options in the management of metastatic breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:614-623. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18561551>.
480. Woo S-B, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702591>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

481. Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR, et al. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:1704-1712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15251160>.
482. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2038-2044. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626201>.
483. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1785-1791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8965890>.
484. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000;88:1082-1090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699899>.
485. McLachlan SA, Cameron D, Murray R, et al. Safety of oral ibandronate in the treatment of bone metastases from breast cancer: long-term follow-up experience. *Clin Drug Investig* 2006;26:43-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17163234>.
486. Pecherstorfer M, Rivkin S, Body J-J, et al. Long-term safety of intravenous ibandronic acid for up to 4 years in metastatic breast cancer: an open-label trial. *Clin Drug Investig* 2006;26:315-322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17163265>.
487. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004;100:36-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692022>.
488. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:846-854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071275>.
489. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2013;14:663-670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23684411>.
490. Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:48-58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28030702>.
491. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued treatment effect of zoledronic acid dosing every 12 vs 4 weeks in women with breast cancer metastatic to bone: The OPTIMIZE-2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:906-912. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28125763>.
492. Hortobagyi GN, Lipton A, Chew HK, et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. *ASCO Meeting Abstracts* 2014;32:LBA9500. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/18_suppl/LBA9500.
493. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98:1735-1744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14534891>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

494. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-5139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060033>.
495. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-1936. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27959613>.
496. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29:1541-1547. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29718092>.
497. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3638-3646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28968163>.
498. 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;19:904-915. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29804902>.
499. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 2019;381:307-316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31166679>.
500. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 2009;27:4530-4535. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19704066>.
501. Robertson JF, Lindemann JP, Llombart-Cussac A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. *Breast Cancer* Res Treat
- Res Treat 2012;136:503-511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065000>.
502. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-Line treatment of advanced breast cancer: Overall survival analysis from the phase II FIRST study. *J Clin Oncol* 2015;33:3781-3787. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371134>.
503. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4594-4600. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855825>.
504. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:djt337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24317176>.
505. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2997-3005. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27908454>.
506. 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;Jco2018789909. Available at:
507. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:514-524. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31826360>.
508. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1919-1925. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370325>.

509. 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;14:989-998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902874>.

510. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:435-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22853014>.

511. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Overall survival with fulvestrant plus anastrozole in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1226-1234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30917258>.

512. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001;19:3357-3366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454883>.

513. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 1998;83:1142-1152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9740079>.

514. Campos SM, Guastalla JP, Subar M, et al. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clin Breast Cancer* 2009;9:39-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299239>.

515. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1991;9:1283-1297. Available at:

516. Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748-3757. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078487>.

517. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-3767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078488>.

518. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:4883-4890. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794551>.

519. Vergote I, Bonneterre J, Thurlimann B, et al. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2000;36 Suppl 4:S84-85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11056332>.

520. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1285-1291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985247>.

521. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:209-219. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030518/>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

522. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016;17:425-439. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2694731>

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00613-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00613-0/fulltext).

523. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. J Clin Oncol 2017;35:2875-2884. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28580882>.

524. 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 2019. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31563959>.

525. Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. J Clin Oncol 2002;20:3396-3403. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177099>.

526. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. J Clin Oncol 2002;20:3386-3395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177098>

527. Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy:

North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. J Clin Oncol 2006;24:1052-1056. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16505423>.

528. 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;26:1664-1670. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316794>.

529. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2019;380:1929-1940. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31091374>.

530. Bachelot T, Bourgier C, Crochet C, et al. TAMRAD: A GINECO randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone in patients (pts) with hormone-receptor positive, HER2 negative metastatic breast Cancer (MBC) with prior exposure to aromatase inhibitors (AI) [abstract]. Cancer Res 2010;70(Suppl):Abstract: S1-6 Available at:

http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/70/24_MeetingAbstracts/S1-6.

531. Chow L, Sun Y, Jassem J, et al. Phase 3 study of temsirolimus with letrozole or letrozole alone in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2006;100(Suppl 1):6091. Available at:

532. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. Adv Ther 2013;30:870-884. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158787>.

533. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012;366:520-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149876>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

534. Pritchard KI, Burris HA, 3rd, Ito Y, et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. *Clin Breast Cancer* 2013;13:421-432 e428. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24267730>.

535. Dixon JM, Renshaw L, Langridge C, et al. Anastrozole and letrozole: an investigation and comparison of quality of life and tolerability. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:741-749. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20821047>.

536. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. Comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer* 2003;39:2318-2327. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556923>.

537. Thurlimann B, Robertson JF, Nabholz JM, et al. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2003;39:2310-2317. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556922>.

538. Abrams J, Aisner J, Cirrincione C, et al. Dose-response trial of megestrol acetate in advanced breast cancer: cancer and leukemia group B phase III study 8741. *J Clin Oncol* 1999;17:64-73. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458219>.

539. Willemse PH, van der Ploeg E, Sleijfer DT, et al. A randomized comparison of megestrol acetate (MA) and medroxyprogesterone acetate (MPA) in patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1990;26:337-343. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2141491>.

540. Buzdar A, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials.

Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2000-2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8683230>.

541. Ellis MJ, Gao F, Dehdashti F, et al. Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: a phase 2 randomized study. *JAMA* 2009;302:774-780. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690310>.

542. Dickler MN, Tolanay SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR(+)/HER2(-) metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:5218-5224. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28533223>.

543. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149875>.

544. Swain S, Kim S-B, Cortes J, et al. Confirmatory overall survival (OS) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive first-line (1L) metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Research* 2012;72:P5-18-26. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/P5-18-26.

545. Ewer M, Baselga J, Clark E, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the CLEOPATRA study [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl):Abstract 533. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&onflID=114&abstractID=95049.

546. Cortés J, Baselga J, Im Y, et al. Quality of life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2012 30(Suppl)



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Abstract 598 Available at:

http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&conID=114&abstractID=95084.

547. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). Ann Oncol 2019;30:766-773. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30796821>.

548. Datko F, D'Andrea G, Dickler M, et al. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with metastatic HER2-overexpressing metastatic breast cancer [abstract]. Cancer Research 2012;72:Abstract P5-18-20. Available at:

http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/P5-18-20.

549. Paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab in the treatment of metastatic HER2-positive breast cancer (Clinical Trial ID: NCT01276041). Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01276041>.

550. Perez E, Lopez-Vega J, Mastro L, et al. A combination of pertuzumab, trastuzumab, and vinorelbine for first-line treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer: An open-label, two-cohort, phase II study (VELVET) [abstract]. J Clin Oncol 2012;30(Suppl):Abstract TPS653. Available at:

http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&conID=114&abstractID=93917.

551. Ellis PA, Barrios CH, Eiermann W, et al. Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine (T-DM1) {+/-} pertuzumab (P) vs trastuzumab + taxane (HT) for first-line treatment of HER2-positive MBC: Primary results from the MARIANNE study. ASCO Meeting Abstracts 2015;33:507. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/507.

552. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783-792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248153>.

553. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. Cancer 2007;110:965-972. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17614302>.

554. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2006;24:2786-2792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782917>.

555. Seidman A, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. J Clin Oncol 2008;26:1642-1649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375893>.

556. Schaller G, Bangemann N, Weber J, et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in a German multicentre phase II study of pre-treated metastatic breast cancer [abstract]. J Clin Oncol 2005;23(Suppl 16):Abstract 717. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/717.

557. Yamamoto D, Iwase S, Kitamura K, et al. A phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 00 Trial. Cancer Chemother Pharmacol 2008;61:509-514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17516068>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

558. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-1221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870163>.
559. Bartsch R, Wenzel C, Altorki G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3853-3858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17679724>.
560. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27:1999-2006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289619>.
561. Von Minckwitz G, Zielinski C, Maartense E, et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):Abstract 1025. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/1025.
562. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2010;28:1138-1144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124182>.
563. Cortes J, Fumoleau P, Bianchi GV, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1594-1600. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393084>.
564. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-1791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020162>.
565. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31825192>.
566. Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192538>.
567. Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15:924-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736298>.
568. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErBB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1124-1130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124187>.
569. 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;30:2585-2592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689807>.
570. Freedman RA, Gelman RS, Anders CK, et al. TBCRC 022: A phase II trial of neratinib and capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2019;37:1081-1089. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30860945>.
571. Saura C, Oliveira M, Feng Y-H, et al. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. *Journal of Clinical Oncology*



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

2019;37:1002-1002. Available at:

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1002.

572. 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;27:5529-5537. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786670>.

573. 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;21:27-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862331>.

574. Johnston S, Pippen J, 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;27:5538-5546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786658>.

575. 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;36:2826-2835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30106636>.

576. Gradishar WJ, Hegg R, Im S-A, et al. Phase III study of lapatinib (L) plus trastuzumab (T) and aromatase inhibitor (AI) vs T+AI vs L+AI in postmenopausal women (PMW) with HER2+, HR+ metastatic breast cancer (MBC): ALTERNATIVE. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:1004-1004. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1004.

577. Malone KE, Daling JR, Doody DR, et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in

white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res*

2006;66:8297-8308. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912212>.

578. Kurian AW, Gong GD, John EM, et al. Performance of prediction models for BRCA mutation carriage in three racial/ethnic groups: findings from the Northern California Breast Cancer Family Registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1084-1091. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19336551>.

579. 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;0:null. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578601>.

580. 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;30:558-566. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30689707>

[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31111-1/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31111-1/pdf).

581. 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;379:753-763. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30110579>.

582. 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;24:628-637. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29713086>.

583. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2108-2121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30345906>.

584. Emens LA, Cruz C, Eder JP, et al. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. JAMA Oncol 2019;5:74-82.
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30242306>.

585. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Journal of Clinical Oncology 2019;37:1003-1003. Available at: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1003.

586. Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival [abstract]. J Clin Oncol 2004;22:Abstract 510 Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/510.

587. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005;CD003372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846660>.

588. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 2002;20:2812-2823. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065558>.

589. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). J Clin Oncol 2003;21:588-592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586793>.

590. 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;29:2144-2149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464403>.

591. Giarratano T, Frezzini S, Zanocco M, et al. Use of scalp cooling device to prevent alopecia for early breast cancer patients receiving chemotherapy: A prospective study. Breast J 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31837103>.

592. Kruse M, Abraham J. Management of chemotherapy-induced alopecia with scalp cooling. J Oncol Pract 2018;14:149-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29529389>.

593. Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a scalp cooling device on alopecia in women undergoing chemotherapy for breast cancer: The SCALP randomized clinical trial. JAMA 2017;317:596-605. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196254>.

594. Rugo HS, Klein P, Melin SA, et al. Association between use of a scalp cooling device and alopecia after chemotherapy for breast cancer. JAMA 2017;317:606-614. Available at:

595. Rugo HS, Melin SA, Voigt J. Scalp cooling with adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2017;163:199-205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275922>.

596. Stockler MR, Wilcken NJC, Coates AS. Chemotherapy for Advanced Breast Cancer – How Long Should it Continue? Breast Cancer Research and Treatment 2003;81:49-52. Available at: <https://doi.org/10.1023/A:1026316806601>.

597. Claessens AKM, Bos M, Lopez-Yurda M, et al. Intermittent versus continuous first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: the Stop & Go study of the Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Breast Cancer Res Treat 2018;172:413-423. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30121808>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

598. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4216-4223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11709565>.
599. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642-1649. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375893>.
600. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2010;36:69-74. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945225>.
601. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2341-2354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561296>.
602. Gasparini G, Dal Fior S, Panizzoni GA, et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial. *Am J Clin Oncol* 1991;14:38-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1987737>.
603. Norris B, Pritchard KI, James K, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study MA8. *J Clin Oncol* 2000;18:2385-2394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10805862>.
604. Andersson M, Daugaard S, von der Maase H, Mouridsen HT. Doxorubicin versus mitomycin versus doxorubicin plus mitomycin in advanced breast cancer: a randomized study. *Cancer Treat Rep* 1986;70:1181-1186. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30635175>.
605. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440-449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998846>.
606. Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:536-542. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14962720>.
607. Oshaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1247-1254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11697835>.
608. 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;377:914-923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376385>.
609. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015;33:594-601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605862>.
610. Vernieri C, Prisciandaro M, Milano M, et al. Single-Agent Gemcitabine vs. Carboplatin-Gemcitabine in Advanced Breast Cancer: A Retrospective Comparison of Efficacy and Safety Profiles. *Clin Breast Cancer* 2019;19:e306-e318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30635175>.
611. Jones S, Winer E, Vogel C, et al. Randomized comparison of vinorelbine and melphalan in anthracycline-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2385-2394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10805862>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

1995;13:2567-2574. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595708>.

612. Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T, et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. J Clin Oncol 1993;11:1245-1252. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315421>.

613. Martin M, Ruiz A, Munoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Lancet Oncol 2007;8:219-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17329192>.

614. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:5542-5551. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110015>.

615. Ibrahim NK, Samuels B, Page R, et al. Multicenter phase II trial of ABI-007, an albumin-bound paclitaxel, in women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:6019-6026. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135470>.

616. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:7794-7803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172456>.

617. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009;27:3611-3619. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470941>.

618. Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast

cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 1996;14:1146-1155. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648369>.

619. Roche H, Yelle L, Cognetti F, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy. J Clin Oncol 2007;25:3415-3420. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606972>.

620. Thomas E, Tabernero J, Fornier M, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:3399-3406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606975>.

621. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J Clin Oncol 2007;25:3407-3414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606974>.

622. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. J Clin Oncol 2003;21:968-975. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637459>.

623. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. J Clin Oncol 2002;20:3114-3121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118025>.

624. Langley RE, Carmichael J, Jones AL, et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Research Institute trial AB01. J Clin Oncol 2005;23:8322-8330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293863>.

625. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. J Clin Oncol 2008;26:3950-3957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711184>.

626. Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA, et al. Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 2011;29:4498-4504. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22025143>.

627. O'Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2014;32:3840-3847. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349301>.

628. Yardley DA, Brufsky A, Coleman RE, et al. Phase II/III weekly nab-paclitaxel plus gemcitabine or carboplatin versus gemcitabine/carboplatin as first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer (the tnAcity study): study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2015;16:575. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26673577>.

629. Nelli F, Moscetti L, Natoli G, et al. Gemcitabine and carboplatin for pretreated metastatic breast cancer: the predictive value of immunohistochemically defined subtypes. Int J Clin Oncol 2013;18:343-349. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22350024>.

630. 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;29:1763-1770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29878040>.

631. Perez EA, Hillman DW, Stella PJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus carboplatin as first-line chemotherapy for women with metastatic breast carcinoma. Cancer 2000;88:124-131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618614>.

632. Fountzilas G, Kalofonos HP, Dafni U, et al. Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. Ann Oncol 2004;15:1517-1526. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367413>.

633. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2007;357:2666-2676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18160686>.

634. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC) [abstract]. J Clin Oncol 2009;27(Suppl):Abstract 1005. Available at: <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/1005>.

635. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2011;29:1252-1260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383283>.

636. Mavroudis D, Papakotoulas P, Aravanis A, et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer. Ann Oncol 2010;21:48-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19906761>.

637. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. J



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

Clin Oncol 2010;28:3239-3247. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498403>.

638. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel once per week compared with nanoparticle albumin-bound nab-paclitaxel once per week or ixabepilone with bevacizumab as first-line chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). J Clin Oncol 2015;33:2361-2369. Available at:

639. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray RJ, et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC) [abstract]. J Clin Oncol 2010;28(Suppl):Abstract 1005. Available at:
http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/1005.

640. Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al. The landscape of kinase fusions in cancer. Nat Commun 2014;5:4846. Available at:

641. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.

642. Meric-Bernstam F, Shukla N, Peled N, et al. Abstract P6-20-02: Activity of larotrectinib, a highly selective inhibitor of tropomyosin receptor kinase, in TRK fusion breast cancers. Cancer Research 2019;79:P6-20-02. Available at:

643. Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. Ann Oncol 2019;30:viii23-viii30. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31738426>.

644. Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001. Annals of Oncology 2018;29. Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy483.003>.

645. Adams S, Loi S, Toppmeyer D, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. Ann Oncol 2019;30:405-411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30475947>.

646. Phan K, Charif M. Pembrolizumab for PD-L1-positive breast cancer refractory to chemotherapy. Am J Ther 2020;27:e622-e624. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31219807/>.

647. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. J Clin Oncol 2016;34:2460-2467. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27138582>.

648. Alva AS, Mangat PK, Garrett-Mayer E, et al. Pembrolizumab (P) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. Journal of Clinical Oncology 2019;37:1014-1014. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1014.

649. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>.

650. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981;47:207-214. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7459811>.

651. Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500. J Clin Oncol 2014;32:3483-3489. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24888818>.

652. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. Cancer Treat Rev 2001;27:9-18. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11237774>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

653. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg* 1998;187:171-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704964>.
654. Marcus E. The management of Paget's disease of the breast. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:153-160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990209>.
655. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, et al. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *J Am Coll Surg* 2008;206:316-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222386>.
656. Frei KA, Bonel HM, Pelte M-F, et al. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Invest Radiol* 2005;40:363-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15905723>.
657. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer* 2001;91:472-477. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11169928>.
658. Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2005;12:391-397. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15915373>.
659. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer* 2003;97:2142-2149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712465>.
660. Pierce LJ, Haffty BG, Solin LJ, et al. The conservative management of Paget's disease of the breast with radiotherapy. *Cancer* 1997;80:1065-1072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9305706>.
661. Singh A, Sutton RJ, Baker CB, Sacks NP. Is mastectomy overtreatment for Paget's disease of the nipple? *Breast* 1999;8:191-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14731439>.
662. Laronga C, Hasson D, Hoover S, et al. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2006;192:481-483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16978954>.
663. Sukumvanich P, Bentrem DJ, Cody HS, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in Paget's disease of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1020-1023. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17195914>.
664. Telli ML, Horst KC, Guardino AE, et al. Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:324-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17439760>.
665. Anderson BO, Lawton TJ, Lehman CD, Moe RE. Phyllodes tumors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast* (ed 3rd). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
666. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1989;63:2532-2536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2541890>.
667. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene* 2001;20:4621-4628. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11498785>.
668. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000;89:1502-1511. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013364>.
669. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, et al. Surgical management of phyllodes tumors. *Arch Surg* 1999;134:487-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10323420>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

670. Pandey M, Mathew A, Kattoor J, et al. Malignant phyllodes tumor. *Breast J* 2001;7:411-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843853>.
671. Tse GMK, Lee CS, Kung FYL, et al. Hormonal receptors expression in epithelial cells of mammary phyllodes tumors correlates with pathologic grade of the tumor: a multicenter study of 143 cases. *Am J Clin Pathol* 2002;118:522-526. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12375638>.
672. Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, et al. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1504-1512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11408874>.
673. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:39-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11271981>.
674. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055-1060. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942575>.
675. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, et al. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology* 2006;239:52-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16484353>.
676. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002;131:108-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11812971>.
677. Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:442-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16113569>.
678. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 2008;14:250-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18476883>.
679. Mondi MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol* 2007;14:218-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17066225>.
680. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol* 2007;5:10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17261174>.
681. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1348-1351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15319240>.
682. Keleher A, Wendt R, Delpassand E, et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004;10:492-495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15569204>.
683. Pandit-Taskar N, Dauer LT, Montgomery L, et al. Organ and fetal absorbed dose estimates from 99mTc-sulfur colloid lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer patients. *J Nucl Med* 2006;47:1202-1208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818956>.
684. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004;15:146-150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679135>.
685. Johnson PH, Gwyn K, Gordon N, et al. The treatment of pregnant women with breast cancer and the outcomes of the children exposed to chemotherapy in utero [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23(Suppl):Abstract 540. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/540.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

686. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16:337-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2678485>.
687. Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997;74:207-220. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9336023>.
688. Hahn KME, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107:1219-1226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894524>.
689. Gainford MC, Clemons M. Breast cancer in pregnancy: are taxanes safe? *Clinical Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16523825>.
690. Garcia-Manero M, Royo MP, Espinos J, et al. Pregnancy associated breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:215-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550321>.
691. Gonzalez-Angulo AM, Walters RS, Carpenter RJ, et al. Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;5:317-319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15507181>.
692. Mir O, Berveiller P, Ropert S, et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. *Ann Oncol* 2008;19:607-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17921242>.
693. Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, et al. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 2007;8:79-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17196514>.
694. Fanale MA, Uyei AR, Theriault RL, et al. Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. *Clin Breast Cancer* 2005;6:354-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16277887>.
695. Pant S, Landon MB, Blumenfeld M, et al. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol* 2008;26:1567-1569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349415>.
696. Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:507-510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17666645>.
697. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, et al. Favorable pregnancy outcome following Trastuzumab (Herceptin) use during pregnancy--Case report and updated literature review. *Reprod Toxicol* 2007;23:611-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17399946>.
698. Waterston AM, Graham J. Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy. *J Clin Oncol* 2006;24:321-322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16401684>.
699. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005;105:642-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738038>.
700. Witzel ID, Müller V, Harps E, et al. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol* 2008;19:191-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18084047>.
701. Kelly H, Graham M, Humes E, et al. Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. *Clin Breast Cancer* 2006;7:339-341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17092403>.
702. Dawood S, Cristofanilli M. What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? *Oncology* 2007;21:673-679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17564325>



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

703. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992;10:1014-1024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1588366>.
704. Bertucci F, Finetti P, Rougemont J, et al. Gene expression profiling identifies molecular subtypes of inflammatory breast cancer. *Cancer Res* 2005;65:2170-2178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781628>.
705. Van Laere SJ, Van den Eynden GG, Van der Auwera I, et al. Identification of cell-of-origin breast tumor subtypes in inflammatory breast cancer by gene expression profiling. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95:243-255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16261404>.
706. Zell JA, Tsang WY, Taylor TH, et al. Prognostic impact of human epidermal growth factor-like receptor 2 and hormone receptor status in inflammatory breast cancer (IBC): analysis of 2,014 IBC patient cases from the California Cancer Registry. *Breast Cancer Res* 2009;11:R9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228416>.
707. Parton M, Dowsett M, Ashley S, et al. High incidence of HER-2 positivity in inflammatory breast cancer. *Breast* 2004;13:97-103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15019688>.
708. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual, 7th Edition. New York: Springer; 2010.
709. Haagensen CD. Inflammatory Carcinoma. *Diseases of the Breast*. Philadelphia: WB Saunders; 1956:488-498.
710. Cristofanilli M, Valero V, Buzdar AU, et al. Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence: understanding the biology of a unique disease. *Cancer* 2007;110:1436-1444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694554>.
711. Panades M, Olivotto IA, Speers CH, et al. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. *J Clin Oncol* 2005;23:1941-1950. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774787>.
712. Dawood S, Ueno NT, Valero V, et al. Differences in survival among women with stage III inflammatory and noninflammatory locally advanced breast cancer appear early: a large population-based study. *Cancer* 2011;117:1819-1826. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509759>.
713. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:966-975. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998949>.
714. Bleicher RJ, Morrow M. Inflammatory breast cancer: Still poorly characterized. The Dawood/Cristofanilli article reviewed. *Oncology* 2007;21:679-680. Available at: <http://www.cancernetwork.com/breast-cancer/content/article/10165/61508>.
715. Nguyen DM, Sam K, Tsimelzon A, et al. Molecular heterogeneity of inflammatory breast cancer: a hyperproliferative phenotype. *Clin Cancer Res* 2006;12:5047-5054. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16951220>.
716. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159189>.
717. Carkaci S, Macapinlac HA, Cristofanilli M, et al. Retrospective study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data. *J Nucl Med* 2009;50:231-238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19164229>.



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

718. Chia S, Swain SM, Byrd DR, Mankoff DA. Locally advanced and inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:786-790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258987>.
719. Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU, et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:452-461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9309333>.
720. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;40:321-329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9225950>.
721. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, et al. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer* 2004;4:415-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023242>.
722. Kim T, Lau J, Erban J. Lack of uniform diagnostic criteria for inflammatory breast cancer limits interpretation of treatment outcomes: a systematic review. *Clin Breast Cancer* 2006;7:386-395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17239263>.
723. Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, et al. Disease-free and overall survival after pathologic complete disease remission of cytologically proven inflammatory breast carcinoma axillary lymph node metastases after primary systemic chemotherapy. *Cancer* 2006;106:1000-1006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16444747>.
724. Dawood S, Broglio K, Gong Y, et al. Prognostic significance of HER-2 status in women with inflammatory breast cancer. *Cancer* 2008;112:1905-1911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18300243>.
725. Hurley J, Doliny P, Reis I, et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive

locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1831-1838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549824>.

726. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol* 2003;21:46-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506169>.

727. Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK, et al. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1232-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296975>.

728. Van Pelt AE, Mohsin S, Elledge RM, et al. Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer: preliminary results. *Clin Breast Cancer* 2003;4:348-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14715110>.

729. Boussen H, Cristofanilli M, Zaks T, et al. Phase II study to evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant lapatinib plus paclitaxel in patients with inflammatory breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:3248-3255. Available at: <http://jco.ascopubs.org/content/28/20/3248.abstract>.

730. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153890>.

731. Kell MR, Morrow M. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis* 2005;22:67-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16735788>.

732. Stearns V, Ewing CA, Slack R, et al. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla



NCCN Guidelines Versione 4.2024

Cancro del seno

except for inflammatory breast cancer. Ann Surg Oncol 2002;9:235-242.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923129>.

733. Motwani SB, Strom EA, Schechter NR, et al. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:76-82. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765534>.

734. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. Ann Surg 2008;247:732-738. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438108>.

735. Olson JA, Morris EA, Van Zee KJ, et al. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. Ann Surg Oncol 2000;7:411-415. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894136>.

736. Varadarajan R, Edge SB, Yu J, et al. Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastasis. Oncology 2006;71:456-459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690561>.

737. Schelfout K, Kersschot E, Van Goethem M, et al. Breast MR imaging in a patient with unilateral axillary lymphadenopathy and unknown primary malignancy. Eur Radiol 2003;13:2128-2132. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12928964>.

738. Bhatia SK, Saclarides TJ, Witt TR, et al. Hormone receptor studies in axillary metastases from occult breast cancers. Cancer 1987;59:1170-1172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3815292>.

739. Bleicher RJ, Morrow M. MRI and breast cancer: role in detection, diagnosis, and staging. Oncology (Williston Park) 2007;21:1521-1528, 1530; discussion 1530, 1532-1523. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18077995>.

740. Stomper PC, Waddell BE, Edge SB, Klippenstein DL. Breast MRI in the evaluation of patients with occult primary breast carcinoma. Breast J 1999;5:230-234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11348292>.

741. Buchanan CL, Morris EA, Dorn PL, et al. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. Ann Surg Oncol 2005;12:1045-1053. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16244803>.

Discussion
update in
progress