



**PRI E-R**

Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

**RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO ADIUVANTE DEI TUMORI DELLA MAMMELLA**

**RACCOMANDAZIONI** sull'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH),  
in assenza di cardiopatia

Prima edizione  
luglio 2006

Conferma  
---

Revisione e aggiornamento  
settembre 2008

**Membri del panel e del Gruppo di coordinamento**

**pag. 2**

**Nota introduttiva sull'aggiornamento del settembre 2008**

**pag. 3**

**Raccomandazione**

**pag. 5**

**Bibliografia**

**pag. 13**

## **Membri del panel**

**Regione Emilia-Romagna:** Dino Amadori, Fabrizio Artioli, Donatella Beccati, Lisa Berridge, Filippo Bertoni, Giancarlo Bisagni, Paolo Calzoni, Carmela Caserta, PierFranco Conte, Beatrice Di Blasio, Enzo Durante, Vincenzo Eusebi, Giovanni Frezza, Lorenzo Gianni, Marina Grappa, Maura Malpighi, Andrea Martoni, Carlo Alberto Mori, Gianni Natalini, Benedetta Petocchi, Gianbattista Spagnoli, Mario Taffurelli

**Rete oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta:** Michela Donadio

## **Gruppo di coordinamento metodologico**

Elena Bandieri (AUSL Modena), Maurizio Belfiglio (Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, CH), Manuela Ceccarelli (CPO Piemonte), Gianni Ciccone (CPO Piemonte), Rossana De Palma (ASSR Bologna), Maurizio Leoni (AUSL Ravenna), Giuseppe Longo (AOU Modena), Nicola Magrini (CeVEAS Modena), Donato Papini (ASSR Bologna), Fausto Roila (AO Terni)

Coordinatore: Alessandro Liberati (ASSR Bologna)

## **Contributi**

- La revisione della letteratura e la preparazione delle *tables of evidence* GRADE sono state condotte del Centro Cochrane Italiano (Lorenzo Moja, Ivan Moschetti, Elena Parmelli, Vanna Pistotti).

## **Ringraziamenti**

- Il progetto si svolge all'interno del Programma "Appropriatezza in oncologia", cofinanziato nell'ambito del Bando Ricerca finalizzata del Ministero della salute, anno 2004.
- Si ringraziano gli Sponsor che hanno sostenuto il Programma Ricerca e innovazione della Regione Emilia-Romagna (PRI E-R) anni 2005-2006.

### **Redazione a cura di**

Programma PRI E-R - Progetto Appropriatezza farmaci oncologici  
Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, dicembre 2008

### **Impaginazione a cura di**

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

## Nota introduttiva sull'aggiornamento del settembre 2008

La necessità di aggiornamento della raccomandazione è stata verificata attraverso:

- una raccolta delle opinioni dei componenti del panel sull'attualità delle precedenti raccomandazioni e sull'eventuale pubblicazione di nuovi studi pertinenti ai quesiti;
- una revisione accurata della letteratura, condotta dal gruppo metodologico, relativa al periodo successivo alla pubblicazione delle raccomandazioni.

In base alle valutazioni raccolte e agli esiti della revisione della letteratura, il panel ha concordato sulla necessità di procedere all'aggiornamento della raccomandazione che si è svolta attraverso:

1. la preparazione di tabelle sintetiche che presentano le prove di efficacia e sicurezza del farmaco realizzate in accordo al metodo GRADE;
2. la discussione collegiale delle prove di efficacia e sicurezza per singolo *outcome* e complessivamente;
3. la votazione del bilancio tra benefici ed effetti avversi o indesiderati;
4. la votazione della direzione (positiva/negativa) e la forza (forte/debole) della raccomandazione.

Nell'aggiornamento delle raccomandazioni, così come nella loro stesura originale, si è utilizzato il metodo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) per valutare la qualità delle informazioni disponibili in letteratura e per graduare la forza delle raccomandazioni.

**Il gruppo di coordinamento metodologico ha deciso di includere nelle tabelle sintetiche delle prove di efficacia solamente gli studi randomizzati e/o le metanalisi pubblicate *in extenso*. Sono esclusi gli studi osservazionali e i lavori in *abstract*, a meno che non siano aggiornamenti di RCT già pubblicati e che riportino tutti i dati idonei alla preparazione delle tabelle.**

**In coerenza con gli sviluppi del metodo GRADE, il gruppo metodologico ha ritenuto opportuno eliminare la categoria "nessuna raccomandazione".**

In fase di aggiornamento il panel ha ritenuto opportuno differenziare la raccomandazione a seconda del rischio di recidiva, ammettendo la possibilità di raccomandazioni con forza diversa in funzione del diverso bilancio beneficio/rischio nelle diverse categorie di rischio. Partendo dal presupposto che un rischio di recidiva più elevato sia passibile di maggiori benefici in termini assoluti, e che il livello di rischio associato alla terapia sia lo stesso a prescindere dalla probabilità di recidiva, si è quindi deciso di **organizzare i dati in funzione della dimensione del tumore e del coinvolgimento linfonodale come fattori per stratificare il rischio di recidiva.**

Pertanto il quesito originale "Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH), in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?" viene riproposto sotto forma dei tre seguenti sotto-quesiti:

- QUESITO 1. Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH) e linfonodi ascellari positivi, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?**
- QUESITO 2. Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH) in assenza di linfonodi ascellari positivi, con T >1 cm, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?**
- QUESITO 3. Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH) in assenza di linfonodi ascellari positivi, con T ≤1 cm, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?**



## **PROGRAMMA PRI E-R - Appropriatelyzza in oncologia**

### **Il trastuzumab in terapia adiuvante nelle pazienti con tumore della mammella HER-2+ (HER-2 con positività 3+ in immunoistochimica o con test FISH+), in assenza di cardiopatia**

#### **Quesiti e popolazione *target***

- QUESITO 1.** Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunoistochimica o con positività al test FISH) e linfonodi ascellari positivi, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?
- QUESITO 2.** Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunoistochimica o con positività al test FISH) in assenza di linfonodi ascellari positivi, con T >1 cm, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?
- QUESITO 3.** Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunoistochimica o con positività al test FISH) in assenza di linfonodi ascellari positivi, con T ≤1 cm, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?

#### **Raccomandazioni**

- QUESITO 1.** Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunoistochimica o con positività al test FISH) e linfonodi ascellari positivi, in assenza di cardiopatia, il trastuzumab deve essere utilizzato in terapia adiuvante.

#### ***RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE***

- QUESITO 2.** Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunoistochimica o con positività al test FISH) in assenza di linfonodi ascellari positivi, con T >1 cm, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?

#### ***RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE***

- QUESITO 3.** Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunoistochimica o con positività al test FISH) in assenza di linfonodi ascellari positivi, con T ≤1 cm, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?

#### ***RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE***

## Considerazioni generali sulla raccomandazione

- L'efficacia in termini di sopravvivenza globale e intervallo libero da malattia è stata confermata dal più prolungato *follow up* degli studi già considerati nella edizione precedente, ponendo le basi per una conferma della positività della raccomandazione. La suddivisione in tre classi di rischio ha permesso una valutazione differenziata del bilancio benefici/rischi portando a giudizi diversi e a una forza della raccomandazione diversa.
- La mancanza di studi specifici relativi alle neoplasie di dimensione inferiore a 1 centimetro ha implicato che i giudizi sul bilancio rischi/benefici per questa specifica categoria siano stati effettuati indirettamente, applicando le stime relative agli effetti avversi ricavate dagli studi disponibili e la stima relativa al beneficio atteso in base al rischio di base in questo sottogruppo di pazienti.
- Per una completa interpretazione delle raccomandazioni occorre tenere conto delle specifiche valutazioni del bilancio rischio/beneficio nei tre scenari clinici:
  - nelle pazienti a più alto rischio di recidiva (N+) la stragrande maggioranza (87%) dei membri del panel ha ritenuto che i benefici superano i rischi e ha optato per una raccomandazione forte a favore del trattamento;
  - nelle pazienti a rischio intermedio di recidiva (T >1 cm, N-) il 62% dei membri del panel ha ritenuto che i benefici superano gli effetti avversi, mentre i rimanenti hanno valutato incerto il beneficio tra benefici e rischi. Ciò si è tradotto, al momento della decisione sulla forza della raccomandazione, nella formulazione di una raccomandazione debole a favore del trattamento;
  - nelle pazienti a rischio più basso di recidiva (T ≤1 cm, N-) la stragrande maggioranza (87%) dei membri del panel ha ritenuto che il bilancio rischio/beneficio sia incerto. Anche in questo caso, al momento della decisione sulla forza della raccomandazione, il panel si è espresso per una raccomandazione debole a favore del trattamento.

## Studi disponibili

Trastuzumab	
Studio	Commenti
Piccart-Gebhart (HERA) NEJM 2005	Già incluso nella precedente raccomandazione. Nelle <i>tables of evidence</i> sono presenti i dati riportati nell'aggiornamento (Smith 2007)
Smith (HERA) Lancet 2007	<i>Follow up</i> a 2 anni di HERA. Nelle "Tables of Evidence" sono presenti i dati di sopravvivenza globale, intervallo libero da malattia e tossicità.
Suter (HERA) JCO 2007	Dati non presentati nelle "Tables of Evidence" perché sono gli stessi di Smith.
Untch (HERA) Ann Onc 2008	Disponibili dati per alcuni sottogruppi.
Romond (B-31 + N9831) NEJM 2005	Già incluso nella precedente raccomandazione. Nelle <i>tables of evidence</i> sono presenti solo i dati relativi alla tossicità, per sopravvivenza globale e intervallo libero da malattia vedi Perez 2007.
Perez (B-31 + N9831) ASCO 2007	Aggiornamento di Romond. Nelle <i>tables of evidence</i> sono presenti i dati relativi a sopravvivenza globale e intervallo libero da malattia.
Tan-Chiu (B-31) JCO 2005	Non presente nelle <i>tables of evidence</i> perché stessi dati di cardiotossicità del B-31 <i>trial</i> (Romond 2005).
Joensuu (FinHer) NEJM 2006	<i>Short term</i> . Nelle <i>tables of evidence</i> sono presenti i dati relativi a sopravvivenza globale, intervallo libero da malattia e tossicità.
Raganathan (BCIRG006) Clin Breast Cancer 2007	II <i>interim analysis</i> presentata da Slamon al 29° ASCO. Nelle <i>tables of evidence</i> sono presenti i dati relativi a sopravvivenza globale, intervallo libero da malattia e tossicità.
Jones (BCIRG006) Cancer Epid Biomark Prev 2007	Non sono state prodotte <i>tables of evidence</i> perché non randomizzato, solo dati di cardiotossicità su 36 pazienti.

Viani BMC Cancer 2007	Non sono state prodotte <i>tables of evidence</i> . Metanalisi che include HERA, B-31, N9831, FinHer, BCIRG006. Dati errati per B-31 e N9831.
Bria Breast Cancer Res Treat 2007	Non sono state prodotte <i>tables of evidence</i> ". Metanalisi. Stessi studi di Viani.
Beslija Ann Oncol 2007	Non sono state prodotte <i>tables of evidence</i> perché è una <i>Consensus Conference</i> .
Witherby Oncology 2006	Non sono state prodotte <i>tables of evidence</i> perché è una revisione narrativa.

## Valutazione della qualità delle prove, del bilancio benefici/rischi e della forza della raccomandazione

**QUESITO 1.** Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH) e linfonodi ascellari positivi, in assenza di cardiopatia, il trastuzumab deve essere utilizzato in terapia adiuvante.

**a. Giudizio sulla qualità delle prove**

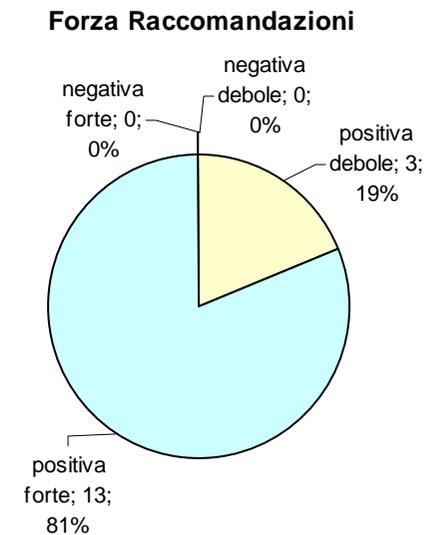
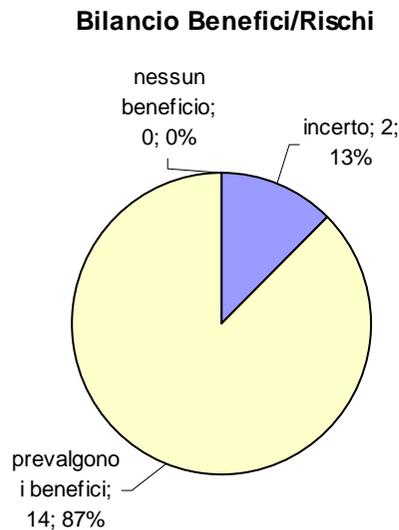
Il panel ha condiviso che la qualità complessiva delle informazioni (valutata con il metodo GRADE) sugli *outcome* di efficacia e sicurezza risulta essere "intermedia".

**b. Giudizio sul bilancio benefici/rischi o effetti avversi**

La maggioranza dei componenti del panel (14/16) ha ritenuto che "prevalgono i benefici" del trattamento sugli effetti avversi, mentre per due il bilancio è incerto.

**c. Giudizio sulla forza della raccomandazione**

La maggioranza dei componenti del panel (13/16) ha ritenuto di formulare una raccomandazione "fortemente positiva", i rimanenti tre si sono espressi per una raccomandazione "debolmente positiva".



**QUESITO 2.** Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH) in assenza di linfonodi ascellari positivi, con T >1 cm, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?

a. **Giudizio sulla qualità delle prove**

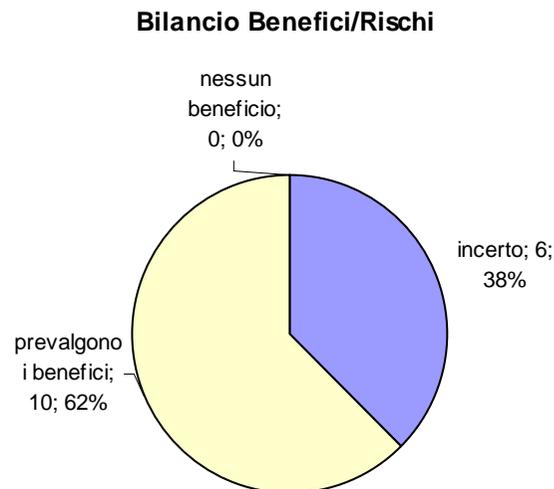
Il panel ha condiviso che la qualità complessiva delle informazioni (valutata con il metodo GRADE) sugli *outcome* di efficacia e sicurezza risulta essere "intermedia".

b. **Giudizio sul bilancio benefici/rischi o effetti avversi**

La maggioranza dei componenti del panel (10/16) ha ritenuto che "prevalgono i benefici" del trattamento sugli effetti avversi, mentre per sei il bilancio è incerto.

c. **Giudizio sulla forza della raccomandazione**

La metà dei componenti del panel (8/16) ha ritenuto di formulare una raccomandazione "debolmente positiva". Dei rimanenti otto, sette si sono espressi per una raccomandazione "fortemente positiva" e uno per una "debolmente negativa".



**QUESITO 3.** Nelle pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo (HER-2 con positività 3+ in immunocistochimica o con positività al test FISH) in assenza di linfonodi ascellari positivi, con T ≤1 cm, in assenza di cardiopatia, è raccomandato l'impiego del trastuzumab in terapia adiuvante?

**a. Giudizio sulla qualità delle prove**

Il panel ha condiviso che la qualità complessiva delle informazioni (valutata con il metodo GRADE) sugli *outcome* di efficacia e sicurezza risulta essere "**bassa**".

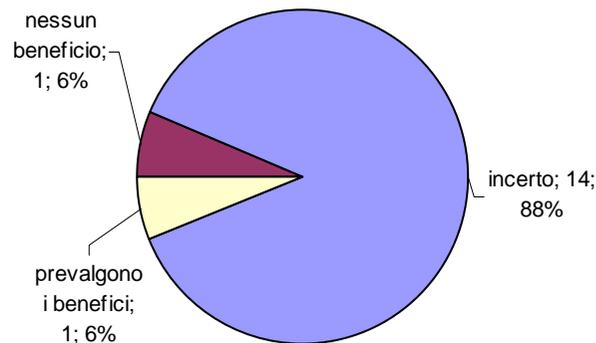
**b. Giudizio sul bilancio benefici/rischi o effetti avversi**

La maggioranza dei componenti del panel (14/16) ha considerato "**incerto**" il rapporto tra il beneficio del trattamento e gli effetti avversi. I rimanenti due hanno espresso giudizi di segno opposto: per un panelista prevalgono i benefici, mentre per l'altro non vi sono benefici.

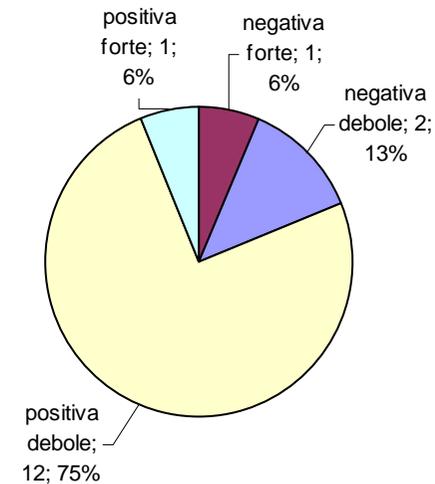
**c. Giudizio sulla forza della raccomandazione**

La maggioranza dei componenti del panel (12/16) ha ritenuto di formulare una raccomandazione "**debolmente positiva**". I rimanenti quattro hanno espresso giudizi discordanti: due si sono espressi per una raccomandazione "debolmente negativa", uno per una raccomandazione "fortemente negativa" e uno per una raccomandazione "fortemente positiva".

**Bilancio Benefici/Rischi**



**Forza Raccomandazioni**



## Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazioni

- Le pazienti alle quali si applicano queste raccomandazioni sono quelle con caratteristiche corrispondenti ai criteri di inclusione negli studi pubblicati: pazienti con neoplasia mammaria operata HER-2 positiva, (HER 3+ in immunohistochimica o con positività al test FISH), trattate con chemioterapia adiuvante e che non sono affette da cardiopatia dimostrabile, sia all'inizio sia al termine del trattamento chemioterapico. Va tenuto inoltre conto che la grande maggioranza delle donne oggetto degli studi aveva un'età inferiore ai 60 anni.
- A fronte della grande incertezza sul bilancio benefici/rischi nelle pazienti con T $\leq$ 1 cm, N negativo, la decisione sul trattamento richiede un'attenta valutazione dei fattori di rischio concomitanti. Nelle pazienti con assenza di espressione di recettori estroprogestinici ed elevato grado istologico (G3) è da considerare la somministrazione del trastuzumab, mentre nelle pazienti a più basso rischio l'uso del trastuzumab richiede cautela.
- In relazione alla non trascurabile cardiotoxicità, non devono ricevere trastuzumab le pazienti con anamnesi di scompenso cardiaco congestizio, coronaropatia, infarto miocardico, ipertensione non controllata, cardiomiopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, valvulopatia e aritmia clinicamente significativa.
- L'impiego del trastuzumab è subordinato alla dimostrazione di una funzione ventricolare sinistra adeguata (LVEF >55% valutata sia prima dell'inizio della chemioterapia sia al termine della chemioterapia adiuvante e della radioterapia complementare, qualora eseguita, in assenza di una riduzione assoluta di LVEF >15% rispetto alla valutazione pre-chemioterapia).
- La somministrazione di trastuzumab in concomitanza con la chemioterapia aumenta il rischio di cardiotoxicità.

## Informazioni che devono essere fornite ai pazienti per permettere una scelta consapevole

- Il trastuzumab impiegato in aggiunta alla chemioterapia è gravato da non trascurabile cardiotoxicità. Pertanto il suo impiego deve essere preso in considerazione dopo avere attentamente valutato, insieme alla paziente, il bilancio beneficio/rischio.
- Allo stato attuale, in relazione alla brevità del *follow up*, sono ignoti gli effetti a lungo termine.

## Metodologia di lavoro

Per valutare la qualità delle informazioni disponibili in letteratura e per graduare la forza delle raccomandazioni è stato utilizzato il metodo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). La ricerca bibliografica ha incluso studi clinici randomizzati e controllati e revisioni sistematiche pubblicati *in extenso* da gennaio 2002 a dicembre 2007. Sono stati inoltre valutati studi pubblicati nei primi sei mesi del 2008, nel caso fossero aggiornamenti di studi precedenti o pubblicazioni *in extenso* di *abstract* pubblicati nel periodo della ricerca bibliografica.

## Bibliografia

### Full text

1. Piccart-Gebhart MJ et al. (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Eng J Med*, 353: 1659-1672.
2. Romond HR et al. (2005). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Eng J Med*, 353:1673-1684.
3. Joensuu H, Kellokumpu Lehtinen PL, et al. (2006). Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *The New England journal of medicine*, 354 (8): 809-820.
4. Smith I, Procter M, et al. (2007). 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 369 (9555): 29-36.
5. Ranganathan A, Moore Z, et al. (2007). Second interim efficacy analysis of the BCIRG 006 trial: Adjuvant chemotherapy with or without trastuzumab in HER2-overexpressing breast cancer. *Clinical Breast Cancer*, 7 (6): 449-450.
6. Perez EA, Romond EH, et al. (2007). Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 25 (18\_suppl): 512.
7. Beslija S, Bonnetterre J, et al. (2007). Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 18 (2): 215-225.
8. Bria E, Cuppone F, et al. (2008). Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials. *Breast Cancer Res Treat*, 109 (2): 231-239.
9. Jones LW, Haykowsky M, et al. (2007). Cardiovascular risk profile of patients with HER2/neu-positive breast cancer treated with anthracycline-taxane-containing adjuvant chemotherapy and/or trastuzumab. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16 (5): 1026-1031.
10. Suter TM, Procter M, et al. (2007). Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*, 25 (25): 3859-3865.
11. Viani GA, Afonso SL, et al. (2007). Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: A meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*, 7: 153.
12. Witherby SM, Muss HB (2006). Managing early-stage breast cancer in your older patients. *Oncology*, 20 (9): 1003-1012.
13. Huntch M., Gelber RD, et al. (2008). Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Onc*, 19 (6): 1090-1096. doi:10.1093/annonc/mdn005.