



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE
Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DELLA PANDEMIA COVID-19
SULLA QUALITÀ DI VITA NELLE PAZIENTI AFFETTE DA
CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO HR+/HER2-
MEDIANTE L'UTILIZZO DI ELECTRONIC PATIENT-
REPORTED OUTCOMES (ePROs)**

Relatore:

Prof.ssa Alessandra GENNARI

Correlatore:

Prof.ssa Nadia HARBECK

Secondo correlatore:

Dott.ssa Ida TAGLIALATELA

Candidato:

Nicole SALA

Matricola 20031939

Anno Accademico 2023/2024

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE	4
1.1. IL TUMORE DELLA MAMMELLA	4
1.1.1. Epidemiologia.....	4
1.1.2. Fattori di rischio.....	6
1.1.3. Classificazione istologica	8
1.1.4. Classificazione molecolare	11
1.1.5. Fattori prognostici.....	13
1.1.6. Fattori predittivi.....	18
1.2. IL CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO – STADIO IV.....	20
1.2.1. Inquadramento generale	20
1.2.2. Strategie terapeutiche	21
1.2.3. Trattamento del carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-	23
1.3. QUALITÀ DI VITA NEL CARCINOMA MAMMARIO	27
1.3.1. Utilizzo dei PROs per la valutazione della qualità di vita.....	27
1.3.2. Impatto della pandemia COVID-19 sulla qualità di vita.....	31
2. VALUTAZIONE DELL’IMPATTO DELLA PANDEMIA COVID-19 SULLA QUALITÀ DI VITA NELLE PAZIENTI AFFETTE DA CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO HR+/HER2- MEDIANTE L’UTILIZZO DI ELECTRONIC PATIENT REPORTED OUTCOMES (ePROs).....	34
2.1. BACKGROUND E SCOPO DELLO STUDIO	34
2.2. MATERIALI E METODI	36
2.2.1. Popolazione in studio.....	38
2.2.2. Considerazioni statistiche	40
2.3. RISULTATI	41
2.3.1. Descrizione della popolazione in studio	41
2.3.2. Impatto della pandemia COVID-19 sulla qualità di vita e compliance.....	43
2.3.3. Impatto della pandemia COVID-19 sulla sintomatologia	56
2.4. DISCUSSIONE	59
2.5. CONCLUSIONI.....	64
3. BIBLIOGRAFIA	65
4. RINGRAZIAMENTI	72

1. INTRODUZIONE

1.1. IL TUMORE DELLA MAMMELLA

Il carcinoma della mammella è la neoplasia più frequente nelle donne ed è la principale causa di morbidità e mortalità oncologica, costituendo un importante problema di salute pubblica su scala globale.¹

Grazie alla diffusione su vasta scala dello screening mammografico per la diagnosi precoce e all'aumentato numero di donne che ricevono il trattamento ottimale per la loro malattia, si è registrata, a partire dal 1990, una significativa riduzione delle morti per carcinoma mammario, specialmente in Europa, negli Stati Uniti e in Australia.¹

Il carcinoma mammario rappresenta un'entità eterogenea dal punto di vista delle manifestazioni cliniche e dal punto di vista della classificazione molecolare. Queste differenze sottolineano l'importanza della personalizzazione del trattamento per ogni singola paziente; ciò rappresenta un obiettivo fondamentale dell'oncologia moderna. Questo approccio consente di adattare la terapia alle specifiche caratteristiche del tumore di ciascuna paziente, migliorando così l'efficacia del trattamento e minimizzando gli effetti collaterali.¹

1.1.1. Epidemiologia

Italia

Il carcinoma della mammella è il tumore più frequentemente diagnosticato nella popolazione femminile in Italia.

Nel 2023 sono state registrate circa 55.900 nuove diagnosi di carcinoma mammario femminile.²

Si osserva una disparità significativa nel tasso di incidenza del carcinoma mammario tra i Paesi economicamente avanzati, come i paesi del Nord Europa e gli Stati Uniti, e le regioni di Asia, Africa e America Latina. In questi paesi avanzati, il tasso di incidenza può essere fino a 10 volte superiore rispetto alle altre regioni.³

Il tumore della mammella rappresenta il tumore più comunemente diagnosticato in tutte le fasce d'età, anche se con incidenze differenti; rappresenta il 41% di tutte le neoplasie nelle donne di età compresa tra 0 e 49 anni, il 35% nelle donne di età compresa tra 50 e 69 anni e il 22% nelle donne di età superiore ai 70 anni.

Un'analisi sulla tendenza temporale dell'incidenza del carcinoma mammario in Italia nel periodo 2003-2014 ha mostrato un lieve aumento (+0,3%), soprattutto nelle regioni del Nord-Centro Italia. Questo aumento potrebbe essere attribuito all'estensione della

popolazione target con accesso al programma di screening, che è stato esteso dai 50-69 anni ai 45-74 anni.

Tuttavia, rispetto al Nord Italia, la probabilità di sviluppare un tumore mammario femminile è inferiore nel Centro Italia (-12%) e nel Sud Italia (-23%).³

Il carcinoma della mammella è la principale causa di mortalità neoplastica tra le donne.

Nel 2022 è stata stimata una mortalità di circa 15.500 decessi in Italia.²

Questo tipo di cancro è la prima causa di morte oncologica nelle diverse fasce d'età, rappresentando il 28% prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 14% dopo i 70 anni.

Il tasso di mortalità presenta differenze molto limitate nelle diverse macroaree italiane, suggerendo una distribuzione uniforme dell'impatto della malattia su scala nazionale.

Sebbene il tasso di incidenza mostri un lieve aumento anno dopo anno, dal 1990 si è verificata una riduzione dei tassi di mortalità in tutte le fasce d'età, specialmente tra le donne sotto i 50 anni, grazie all'aumento della diffusione dei programmi di screening e ai progressi in ambito terapeutico.³

Il carcinoma mammario rappresenta il tumore più prevalente a livello mondiale, in gran parte a causa della sua alta incidenza e della sua relativa buona prognosi.¹

In Italia, la prevalenza delle donne con diagnosi di carcinoma mammario è significativa, con un totale di 834.200 casi, di cui 37.000 con malattia metastatica. La maggior parte di queste 834.200 diagnosi (circa il 47%) risale a più di 10 anni fa, mentre nel 16% dei casi la diagnosi è stata fatta meno di 2 anni fa.³

Grazie alla diagnosi precoce, ai progressi scientifici e agli sviluppi in ambito farmacologico, il trattamento chirurgico può essere eseguito sempre più spesso con un approccio conservativo e le terapie adottate risultano essere sempre più efficaci.¹

Questi progressi si riflettono nella sopravvivenza globale a 5 anni dalla diagnosi di tumore della mammella femminile in Italia, che è pari all'88%.

Questo dato non varia significativamente tra le diverse fasce di età, con tassi che oscillano tra il 91% per le donne giovani (15-44 anni) e il 79% per le donne di età superiore ai 75 anni.

Tuttavia, si delineano differenze nelle macroaree italiane, con una sopravvivenza a 5 anni che varia dal 87-88% nel Nord-Centro Italia all'85% nel Sud Italia.

La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi è pari all'80%, indicando una buona persistenza della risposta al trattamento nel lungo termine.³

Estero

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 2020 sono state diagnosticate 2.3 milioni di donne con cancro al seno, con un totale di 685.000 decessi a livello globale.

A partire dalla fine del 2020, 7.8 milioni di donne sono state diagnosticate con cancro al seno nei cinque anni precedenti, rendendolo il tipo di cancro più comune nel mondo.

I tassi di sopravvivenza variano significativamente tra le diverse regioni geografiche, con una maggiore prevalenza nelle regioni più sviluppate.^{4,5}

Tra il 1980 e il 2020 i programmi di diagnosi precoce, combinati con i diversi tipi di trattamento, hanno ridotto del 40% la mortalità per cancro al seno nelle nazioni ad alto reddito. I paesi che sono riusciti a ridurre la mortalità per cancro al seno hanno raggiunto una diminuzione annua della mortalità del 2-4%. Se i tassi di mortalità globale diminuissero del 2.5% ogni anno, potrebbero essere evitati 2.5 milioni di decessi per cancro al seno tra il 2020 e il 2040. Questi obiettivi saranno raggiunti attraverso tre pilastri: promozione della salute per la diagnosi precoce, diagnosi tempestiva e gestione completa del carcinoma mammario.⁴

Attualmente il cancro al seno è la quinta principale causa di morte per neoplasia maligna a livello mondiale, considerando entrambi i sessi.

Nel sesso femminile il cancro al seno è la principale causa di morte per neoplasia nei paesi meno sviluppati (14.3% dei decessi per neoplasie) e la seconda nelle aree più sviluppate (15.4% dei decessi per neoplasie), dopo il cancro al polmone.⁵

1.1.2. Fattori di rischio

Sebbene non sia stata trovata un'unica causa di cancerogenesi, sono stati identificati diversi fattori di rischio che contribuiscono cumulativamente all'insorgenza del cancro al seno.

Il rischio di sviluppare il carcinoma mammario è influenzato da differenti elementi, tra cui l'età, i fattori riproduttivi, i fattori ormonali, i fattori dietetici, i fattori metabolici, l'esposizione a radiazioni ionizzanti, la presenza di precedenti displasie o neoplasie mammarie, la familiarità e l'ereditarietà.⁶

L'età avanzata è uno dei fattori di rischio più importanti per il cancro al seno.

L'incidenza e il tasso di mortalità aumentano proporzionalmente con l'età. Infatti, l'età avanzata si associa ad un prolungato e progressivo stimolo endocrino alla proliferazione, ad un accumulo di danni al DNA a livello di oncogeni ed oncosoppressori, ad una espressione patologica di geni correlati al ciclo cellulare e all'apoptosi, ad una deregolazione dei pathways relativi ai fattori di crescita e ai loro recettori.

In base a queste premesse, risulta plausibile come la probabilità di sviluppo di cancro al seno sia del 2.4% fino a 49 anni (1 donna su 40), del 5.5% tra i 50 e 69 anni (1 donna su 20) e del 4.7% tra i 70 e 84 anni (1 donna su 25).³

I fattori riproduttivi giocano un ruolo significativo nel rischio di sviluppare il carcinoma mammario. Tra questi, i principali fattori di rischio includono: menarca precoce (prima dei 12 anni), menopausa tardiva (dopo i 55 anni), nulliparità, prima gravidanza tardiva a termine dopo i 30 anni e mancato allattamento al seno. Questi fattori si associano ad una più lunga durata del periodo fertile e, di conseguenza, ad una più lunga esposizione dell'epitelio ghiandolare agli stimoli proliferativi degli estrogeni, che sembrerebbe essere correlata ad un aumentato rischio di sviluppo di carcinoma mammario.³

Tra i fattori ormonali i principali fattori di rischio sono la terapia ormonale sostitutiva con estrogeni sintetici effettuata durante la menopausa e la terapia contraccettiva orale.

Il rischio di sviluppo del carcinoma mammario è inoltre correlato ad una più lunga durata della somministrazione della terapia ed il rischio risulta essere reversibile alla sua sospensione.^{3,6,7}

Tra i fattori dietetici e metabolici i principali fattori di rischio per lo sviluppo del carcinoma mammario includono il consumo eccessivo di alcol, l'elevato consumo di grassi animali, l'elevato consumo di alimenti con alto indice glicemico e il basso consumo di fibre vegetali. Al contrario, alcuni nutrienti, come il calcio, il folato, la vitamina D e i carotenoidi, sembrano essere inversamente associati al rischio di sviluppo del carcinoma mammario.⁸

In aggiunta, anche l'obesità, la sindrome metabolica, il fumo, l'assenza di attività fisica e la sedentarietà ricoprono un ruolo rilevante.

Infatti, l'obesità comporta un eccesso di tessuto adiposo che rappresenta la principale fonte di produzione di estrogeni plasmatici dopo la menopausa, aumentando così il rischio di sviluppare il carcinoma mammario.

Relativamente alla sindrome metabolica, la resistenza all'insulina provoca un aumento dei livelli di insulina, che andrà ad interagire con il recettore di membrana del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1R), attivando delle vie determinanti nel favorire lo sviluppo della neoplasia.⁹

Per ridurre significativamente il rischio di sviluppo del carcinoma mammario, è importante adottare interventi di lifestyle che comprendano la regolare attività fisica quotidiana, l'adozione di una dieta equilibrata mediterranea, la perdita di peso, la riduzione del consumo di alcol e la riduzione del fumo.^{10,11}

La pregressa radioterapia, svolta soprattutto a livello toracico e prima dei 30 anni d'età per trattare una precedente patologia, come il Linfoma di Burkitt, costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma mammario.¹⁰

Relativamente alla familiarità ed ereditarietà, sebbene nella maggior parte dei casi il carcinoma mammario si manifesti in modo sporadico, circa il 5-7% dei casi è associato a fattori ereditari. Le mutazioni più significative, riscontrate nel 25% dei casi in cui il carcinoma è legato a fattori ereditari, coinvolgono i geni di BRCA1 e BRCA2, con trasmissione autosomica dominante e penetranza variabile. Questi geni sono fondamentali oncosoppressori implicati nei meccanismi di riparazione del DNA nel corso della replicazione cellulare.

Nelle donne portatrici di mutazioni del gene BRCA1 il rischio di sviluppare il carcinoma mammario nel corso della vita è del 57%, mentre nelle donne con mutazioni del gene BRCA2 è del 49%.

Altri fattori ereditari meno comunemente associati al carcinoma mammario includono la mutazione del gene ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated), la mutazione del gene CHEK2, la mutazione del gene PALB2, la sindrome di Li-Fraumeni (mutazione di p53), la Sindrome di Cowden (mutazione del gene PTEN) e la sindrome di Peutz-Jeghers.

Le donne con mutazione di CHEK2 e familiarità positiva di cancro al seno hanno un rischio di sviluppare la neoplasia nel corso della vita superiore al 25% e possono essere candidate all'esecuzione sia di risonanza magnetica sia di chemio-prevenzione con il Tamoxifene.

Inoltre, alcuni dati suggeriscono che il rischio di sviluppo del cancro al seno per le donne portatrici di mutazione PALB2 si sovrapponga al rischio nelle donne portatrici di mutazione BRCA2.^{10,12,13,14}

1.1.3. Classificazione istologica

La classificazione isto-patologica del carcinoma mammario secondo WHO 2019 include diverse entità, di cui le più frequenti sono di natura epiteliale, nello specifico l'istologia duttale e lobulare.¹ (Tabella 1)⁶

La maggior parte dei tumori mammari invasivi e i loro precursori in situ derivano dall'unità terminale duttale-lobulare, indipendentemente dal tipo istologico.^{15,16}

Il carcinoma invasivo (o infiltrante) di istotipo non speciale (non special type, NST), anche conosciuto come carcinoma duttale di tipo non altrimenti specificato (NAS), rappresenta il gruppo più comune tra i carcinomi invasivi della mammella, costituendo circa il 70-80% di tutti i casi.

Il NST/NAS identifica un gruppo eterogeneo di carcinomi che non presentano caratteristiche sufficienti e specifiche per poter essere classificati come tipi istologici speciali. Pertanto, la diagnosi di questo tipo di tumore è una diagnosi di esclusione.¹⁷

Nonostante il carcinoma invasivo NST sia l'istotipo più comune, esistono anche istotipi speciali di carcinoma della mammella che costituiscono fino al 25% dei carcinomi mammari con caratteristiche morfologiche e comportamenti clinici distinti.¹⁷

Il carcinoma lobulare infiltrante rappresenta il 10-15% dei carcinomi della mammella ed è l'istotipo speciale più frequente alla diagnosi. È spesso multifocale e multicentrico, con contorni mal definiti. Si stima che il carcinoma lobulare infiltrante possa svilupparsi in modo sincro e metacrono nel tessuto mammario controlaterale nel 6-28% dei casi.¹

La multifocalità del carcinoma lobulare è attribuita alla mancata espressione della E-caderina, una molecola di adesione cellulare, che porta alla dispersione delle cellule nei tessuti circostanti.¹⁷

La RM preoperatoria è stata proposta come strumento diagnostico utile nella valutazione del carcinoma lobulare infiltrante, specialmente nelle donne con tessuto mammario denso, poiché può aiutare a identificare foci di malattia multifocali/multicentrici o controlaterali con una sensibilità superiore rispetto alla mammografia o ecografia.^{18,19}

Rispetto ai tumori duttali NST, i tumori lobulari sembrano essere meno responsivi al trattamento chemioterapico e mostrano percentuali più basse di risposte patologiche complete dopo terapia neoadiuvante e conservativa. Tuttavia, la prognosi a lungo termine è migliore poiché la maggior parte dei carcinomi lobulari esprime recettori ormonali, rendendoli sensibili all'ormonoterapia.^{20,21}

Tumori epiteliali	Carcinoma mammario invasivo	Carcinoma infiltrante di istotipo non speciale NST/Carcinoma duttale infiltrante NAS	
		Istotipi speciali	Carcinoma lobulare Carcinoma tubulare Carcinoma cribriforme Carcinoma mucinoso Cistoadenocarcinoma mucinoso Carcinoma infiltrante micropapillare Adenocarcinoma apocrino Carcinoma metaplastico
	Carcinoma mammario non invasivo	Carcinoma duttale in situ	
		Carcinoma lobulare in situ	
	Tumori rari del tipo ghiandolare	Carcinoma a cellule aciniche Carcinoma adenoideo cistico Carcinoma secretorio Carcinoma mucoepidermoide Carcinoma a cellule alte con polarità invertita	
	Neoplasie neuroendocrine (NEN)	Tumore neuroendocrino (NET) Carcinoma neuroendocrino (NEC)	
	Neoplasie papillari	Papilloma intraduttale Carcinoma duttale in situ Carcinoma papillare incapsulato Carcinoma papillare incapsulato con invasione Carcinoma solido-papillare in situ Carcinoma solido-papillare con invasione Adenocarcinoma intraduttale papillare con invasione	
	Adenomi	Adenoma tubulare NAS Adenoma lattazionale Adenoma duttale NAS	
Tumori epiteliali-mioepiteliali	Adenoma pleomorfo Adenomioepitelioma NAS Adenomioepitelioma con carcinoma Carcinoma epiteliale-mioepiteliale		

Tabella 1. Sintesi della classificazione istologica del tumore epiteliale della mammella secondo WHO 2019.⁶

1.1.4. Classificazione molecolare

Negli anni le conoscenze sulla biologia del carcinoma mammario sono notevolmente aumentate, portando alla comprensione che il carcinoma mammario rappresenti una malattia eterogenea caratterizzata da differenti fenotipi clinici, istologici e molecolari. Di conseguenza, il comportamento tumorale e la risposta alla terapia dipendono dalle caratteristiche biologiche sottostanti.

In particolare, l'espressione del recettore degli estrogeni (ER), del recettore del progesterone (PgR) e del recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2) sono stati identificati come i principali determinanti della biologia del carcinoma mammario. Questi recettori possono essere utilizzati per affinare la classificazione molecolare e la prognosi, con l'obiettivo di fornire una terapia più mirata e personalizzata ai pazienti.^{6,22,23,24}

Lo studio del gene-expression profile tramite microarray si è dimostrato essere un potente predittore, in termini di outcome, dei pazienti con carcinoma mammario, superando il sistema di valutazione standard basato esclusivamente sui criteri clinici e istologici.

Questo approccio ha permesso di identificare quattro principali sottotipi di carcinoma mammario invasivo:

- Luminali A
- Luminali B
- HER2-enriched
- Triplo negativo

Le forme luminali costituiscono circa il 70% dei carcinomi, le forme HER2+ il 10-20% e le forme triplo negative il 10-15%.

I carcinomi luminali A presentano una marcata espressione dei recettori ormonali (ER e/o PgR) e un basso livello proliferativo con Ki67<20%. Sono generalmente associati a prognosi più favorevole rispetto agli altri sottotipi.

I carcinomi luminali B, pur esprimono i recettori ormonali, presentano un rischio di recidiva maggiore rispetto ai tumori luminali A. Sono anche caratterizzati da un indice proliferativo più elevato (Ki67>20%), correlato ad un'alta espressione dei geni di proliferazione.

I carcinomi HER2-enriched sono caratterizzati dalla presenza di espressione del recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2) ed è associato ad una prognosi meno favorevole, essendo più aggressivo.

I carcinomi tripli negativi sono privi dell'espressione sia dei recettori ormonali sia di HER2. Inoltre, presentano un'aumentata espressione delle citocheratine basali e sono spesso associati ad una prognosi sfavorevole, essendo considerati tumori aggressivi.^{6,25,26,27}

A dimostrazione dell'estrema eterogeneità presente all'interno del carcinoma mammario triplo negativo, sono stati identificati sei sottotipi distinti basati su differenze nella biologia molecolare e nel comportamento clinico. Questi sottotipi includono il basal-like 1 e 2 (BL1 e BL2), l'immunomodulatory (IM), il mesenchymal (M), il mesenchymal stem-like (MSL) e il luminal androgen receptor (LAR).

Si sottolinea che la corrispondenza tra il fenotipo "triplo negativo" e il sottogruppo intrinseco "basal-like" è presente solo nell'80% dei casi circa.^{6,28}

In pratica clinica la valutazione dello stato dei recettori ormonali, del Ki67 e di HER2 viene svolta mediante immunoistochimica (IHC) come surrogato del gene profiling. L'analisi immunoistochimica potrebbe non riflettere completamente la complessità dei sottotipi basati sull'espressione genica, delineando possibili discrepanze nell'utilizzo di questa metodica.

Tuttavia, attualmente le informazioni ottenute dalle indagini immunoistochimiche risultano adeguate nella caratterizzazione della neoplasia e nell'orientare le decisioni terapeutiche.

I principali markers utilizzati nell'indagine immunoistochimica sono estrogeno, progesterone, HER2 e Ki67.^{6,29}

Gruppo immunofenotipico		Caratteristiche immunofenotipiche
Luminali A		HR+ PgR+ (> 20%) HER2- Ki67 basso (< 20%)
Luminali B	HER2-	HR+ HER2- PgR- (< 20%) e/o Ki67 alto (> 20%)
	HER2+	HR+ HER2+ PgR+/- Ki67 alto/basso
HER2 + (non luminali)		HR- PgR- HER2+
Basal-like (triplo negativo)		HR- PgR- HER2-

Tabella 2. Caratteristiche immunofenotipiche, ricavate tramite indagine IHC, dei principali sottogruppi fenotipici di carcinoma mammario (linee guida AIOM 2023).⁶

1.1.5. Fattori prognostici

I fattori prognostici sono indicatori riguardanti la prognosi, la previsione dell'andamento della malattia e la probabilità di guarigione indipendentemente dal trattamento. I metodi attuali per la stratificazione prognostica integrano una vasta gamma di informazioni, tra cui le variabili cliniche, patologiche e biologiche.¹

Nell'ambito del carcinoma mammario, i principali fattori prognostici sono le dimensioni del tumore, lo status linfonodale, lo staging secondo TNM, il grading istologico, l'istotipo tumorale, l'invasione neoplastica emolinfatica e/o perineurale, l'età della paziente, la multifocalità, lo stato dei recettori ormonali, lo stato di HER2, l'attività proliferativa (Ki67), i linfociti infiltranti il tumore (TILs), i classificatori genomici (se disponibili) e i profili di espressione genica.^{6,30}

La stadiazione anatomica è classificata dal sistema TNM, che rappresenta il principale fattore prognostico del carcinoma mammario.

Da gennaio 2018 è in uso l'ottava edizione del sistema di classificazione TNM rivisto dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC).

L'ottava edizione della classificazione AJCC vede la classificazione clinica, basata sulla sola estensione anatomica del carcinoma mammario (TNM), e la classificazione prognostica (Prognostic Stage Group) che include oltre alle caratteristiche anatomiche (TNM), anche le caratteristiche prognostiche.

I parametri anatomici valutano le dimensioni del tumore primario (T), la disseminazione delle cellule tumorali ai linfonodi regionali (N) e la presenza di metastasi a distanza (M). I parametri prognostici includono il grado tumorale, l'espressione dei recettori ormonali e lo stato di HER2.

Una caratteristica innovativa dell'ottava edizione è l'introduzione di test multigenici, che permettono una migliore stratificazione prognostica dei tumori ER+/HER2-.^{5,6,31,32,33}

CLASSIFICAZIONE CLINICA

Tumore primitivo (T)

- Tx: tumore primitivo non definibile
- T0: non evidenza del tumore primitivo
- Tis: carcinoma in situ
- T1: tumore della dimensione massima fino a 20 mm
- T2: tumore superiore a 20 mm ma non superiore a 50 mm nella dimensione massima
- T3: tumore superiore a 50 mm nella dimensione massima
- T4: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute (ulcerazione o noduli cutanei)

Linfonodi regionali (N)

- Nx: linfonodi regionali non valutabili

- N0: linfonodi regionali liberi da metastasi (agli esami strumentali e all'esame clinico)
- N1: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali mobili (livello I-II)
- N2: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) che sono clinicamente fissi o fissi tra di loro; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari
- N3: metastasi in uno o più linfonodi sottoclaveari omolaterali (livello III ascellare) con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari del livello I, II; o nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari livello I-II; o metastasi in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni

Metastasi a distanza (M)

- Mx: metastasi a distanza non accertabili
- M0: non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza
- M1: metastasi a distanza evidenziate mediante classici esami clinico-radiologici e/o istologicamente dimostrate di dimensioni superiori a 0,2 mm

CLASSIFICAZIONE PATOLOGICA

pT: Tumore primitivo

- La classificazione patologica del tumore primitivo corrisponde a quella clinica

pN: Linfonodi regionali

- pNx: i linfonodi regionali non possono essere definiti
- pN0: non metastasi nei linfonodi regionali identificate istologicamente o presenza di sole cellule tumorali isolate (ITC)
- pN1: micrometastasi; o metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali; e/o metastasi (micro- o macro-) nei linfonodi mammari interni omolaterali rilevate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili
- pN2: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi mammari interni omolaterali agli esami strumentali in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari
- pN3: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari (livello III ascellare) omolaterali; o metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali evidenti all'indagine strumentale in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari positivi livello I-II; o metastasi in più di 3 linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche evidenziate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili; o metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

Tabella 3. *Classificazione AJCC (ottava edizione)⁶*

STADIO 0	Tis	N0	M0
STADIO IA	T1	N0	M0
STADIO IB	T0 T1	N1 mi N1 mi	
STADIO IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0
STADIO IIB	T2 T3	N1 N0	M0
STADIO IIIA	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0
STADIO IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0
STADIO IIIC	Ogni T	N3	M0
STADIO IV	Ogni T	Ogni N	M1

Tabella 4. Classificazione in stadi del carcinoma mammario - AJCC (ottava edizione)⁶

La classificazione secondo Elston-Ellis, anche conosciuta come Nottingham Grading System, è uno dei sistemi di grading più ampiamente utilizzati per classificare i tumori della mammella. In questa classificazione il grado tumorale è definito in base alla formazione di tubuli, al pleomorfismo nucleare e all'indice mitotico.

Un tumore con un grading più alto è considerato scarsamente differenziato e con prognosi peggiore.^{1,6}

Componenti del grado		Punteggio
Formazione di tubuli	>75% del tumore composto di tubuli	1 punto
	10-75% del tumore composto di tubuli	2 punti
	<10% del tumore composto di tubuli	3 punti
Pleomorfismo nucleare	Nuclei piccoli e uniformi	1 punto
	Moderata variazione di forma e volume	2 punti
	Marcato pleomorfismo	3 punti
Indice mitotico	Misurazione diretta nel campo	1-3 punti
Grading istologico		
G1: ben differenziato (3-5 punti)		
G2: moderatamente differenziato (6-7 punti)		
G3: scarsamente differenziato (8-9 punti)		

Tabella 5. Classificazione secondo Elston-Ellis. ¹

Il carcinoma mammario ad istotipo speciale presenta una miglior prognosi rispetto al carcinoma NST.⁶

Tra gli istotipi di carcinoma mammario a prognosi più favorevole si riscontrano il carcinoma tubulare, cribriforme, mucinoso a basso grado, papillare incapsulato, solido-papillare e il carcinoma secretorio.^{34,35,36,37}

Il carcinoma midollare è generalmente associato ad una prognosi favorevole con tassi di sopravvivenza libera da malattia a 10 anni superiori al 90%. Alcuni studi hanno dimostrato che la buona prognosi del carcinoma midollare possa essere correlata alla componente infiammatoria ricca di linfociti intra-tumorali che caratterizzano la neoplasia. Il carcinoma adenoido-cistico è caratterizzato dall'espressione ER-/PR-, da un interessamento linfonodale raro e da una prognosi favorevole con sopravvivenza libera da recidiva a 10 anni superiore al 90%.^{10,38,39}

L'invasione tumorale degli spazi linfatici e microvascolari è un aspetto complesso e soggetto a interpretazioni variabili nella valutazione prognostica del tumore.

L'invasione vascolare e linfatica è stata comunemente associata alla positività linfonodale. Tuttavia, si è recentemente evidenziato che l'invasione vascolare possa avere un significato prognostico indipendentemente dalla positività linfonodale.

Alcuni studi confermano che l'invasione vascolare è associata ad una prognosi più sfavorevole in termini di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza globale.^{1,6,40}

L'età della paziente è un fattore prognostico indipendente. Le donne molto giovani (<35 anni) hanno una prognosi peggiore rispetto alle pazienti più anziane.⁶

La multifocalità tumorale si associa ad una sopravvivenza significativamente inferiore rispetto alla malattia unifocale, indipendentemente dal fenotipo molecolare.^{6,41}

I recettori ormonali (ER e PgR) hanno valenza prognostica. Secondo le raccomandazioni dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), un tumore è considerato positivo per i recettori ormonali se almeno l'1% delle cellule tumorali esprime tali recettori. I tumori con espressione ormonale compresa tra l'1 e il 9% vengono definiti ER-low e rappresentano una minoranza dei tumori ER-positivi.

I tumori con livelli più elevati di recettori ormonali tendono ad avere una miglior prognosi, mentre da recenti evidenze emerge che i tumori ER-low possano mostrare similitudini in termini di aggressività, prognosi e risposta alla terapia con i tumori tripli-negativi.^{6,42,43}

Lo stato di HER2 riveste un'importanza significativa come fattore prognostico nel carcinoma mammario.

Il gene HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) codifica per un recettore cellulare transmembrana appartenente alla famiglia delle tirosin-kinasi ed è implicato nella regolazione della proliferazione, sopravvivenza e differenziazione cellulare.

La sovraespressione e/o l'amplificazione genica di HER2 sono presenti in circa il 13-15% dei carcinomi mammari e si associano ad una prognosi sfavorevole.

Per determinare lo status di HER2, vengono utilizzate due principali tecniche diagnostiche: l'immunoistochimica (IHC), che valuta l'eventuale iperespressione del recettore HER2, e la tecnica ISH, che valuta l'amplificazione genica.

Un tumore è considerato HER2 positivo se presenta uno score IHC 3+.

Uno score IHC 2+ è considerato equivoco e richiede ulteriori valutazioni tramite ISH per determinare l'amplificazione genica. Se lo score 2+ presenta una concomitante amplificazione genica, il tumore viene considerato HER2 positivo.

Lo score IHC 1+ e lo score IHC 0 indicano che il carcinoma mammario è HER2 negativo. Recenti evidenze hanno portato a definire come HER2-low il carcinoma mammario che presenta uno score IHC 2+ senza amplificazione genica o uno score IHC 1+ con ISH negativa o non eseguita.^{6,44,45,46}

L'espressione del Ki67, proteina coinvolta nella regolazione del ciclo cellulare, è stata ampiamente studiata come fattore prognostico nel carcinoma mammario.

L'espressione del Ki67, valutata con IHC, è direttamente proporzionale all'attività proliferativa delle cellule tumorali e ad una peggior prognosi.

Tuttavia, ad oggi non esiste ancora un valore soglia universalmente accettato per distinguere tra tumori ad alta e bassa attività proliferativa.

Pertanto, mentre l'espressione di Ki67 può fornire informazioni preziose dal punto di vista prognostico, attualmente non può essere utilizzato come unico parametro predittivo al fine di predire l'efficacia della terapia.^{6,47}

I classificatori genomici sono stati introdotti nel contesto del trattamento del carcinoma mammario al fine di personalizzare le terapie, migliorare la prognosi dei pazienti e valutare il rischio di recidiva.

Nei pazienti con tumore borderline, in particolare luminale B, di dimensioni comprese tra 1 e 3 cm, con coinvolgimento linfonodale limitato (pN0 o al massimo tre linfonodi coinvolti) e un indice di proliferazione intermedio (Ki67 15-30%), i test genomici possono essere particolarmente utili nel determinare se la chemioterapia adiuvante sia necessaria o meno.

Attualmente sono disponibili in commercio cinque test genomici per il carcinoma della mammella:

- Prosigna (PAM50)
- Mammaprint: è un test centralizzato che utilizza un microarray di DNA per analizzare l'espressione di 70 geni su tessuto fresco congelato

- Oncotype DX: è un test centralizzato che studia l'espressione di 21 geni su tessuto paraffinato utilizzando la metodica RT-PCR
- Breast Cancer Index
- Endopredict: è un test molecolare eseguibile in loco che valuta l'espressione di mRNA nei geni che codificano per i recettori di estrogeno, progesterone e fattori di proliferazione cellulare

Attualmente in Italia i test genomici sono stati recentemente inseriti tra i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e quindi sono rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) laddove indicati.^{6,10}

1.1.6. Fattori predittivi

Si definisce fattore predittivo un elemento in grado di predire la risposta alla terapia in relazione alla specifica scelta terapeutica.

I fattori predittivi nel carcinoma mammario comprendono lo stato di HER2, lo stato dei recettori ormonali, il PD-L1, la mutazione germinale dei geni BRCA 1 e/o 2 e la mutazione di PIK3CA.⁵⁰

Lo stato di HER2-positivo è un fattore predittivo di risposta ai farmaci anti-HER2, come Trastuzumab e Pertuzumab.

Recenti studi hanno evidenziato risultati promettenti riguardo a nuove strategie anti-HER2 in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-low. Queste strategie includono nuovi anticorpi monoclonali farmaco-coniugati come il Trastuzumab deruxtecan, da cui si sono ottenuti ottimi risultati in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia e sopravvivenza complessiva, mostrando tuttavia alcuni effetti collaterali come tossicità ematologiche, nausea, vomito, diarrea e malattia polmonare interstiziale.^{51,52}

Anche lo stato dei recettori ormonali (ER e PR) rappresenta un fattore predittivo. Infatti, è importante sottolineare che i tumori con livelli più elevati di recettori ormonali tendono ad avere una maggior probabilità di beneficiare della terapia ormonale con gli inibitori degli aromatasi o con i modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM).¹⁰

Il tumore ER-low presenta bassi livelli di espressione ormonale (1-10%), una risposta incerta alla terapia endocrina e una prognosi più sfavorevole rispetto ai tumori ER+ con espressione ormonale superiore al 10%. La determinazione della soglia ottimale di espressione ormonale per l'inizio della terapia endocrina rimane ancora oggetto di discussione e ricerca attiva.^{6,42,43}

La terapia sistemica predominante per il tumore triplo negativo è la chemioterapia, la cui risposta determina tuttavia una sopravvivenza globale mediana dai 12 ai 18 mesi. Perciò, in questo contesto l'immunoterapia rappresenta una strategia di trattamento promettente per i tumori tripli negativi.^{6,53}

L'espressione del programmed death-ligand 1 (PD-L1), valutata tramite IHC su campione tissutale, è da considerarsi come un biomarcatore predittivo di risposta al trattamento con inibitori dei checkpoint immunitari, come l'Atezolizumab e il Pembrolizumab, in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo in stadio avanzato.⁶

Il carcinoma triplo negativo è più probabile che risponda all'immunoterapia rispetto ad altre tipologie di carcinoma mammario, in quanto comprende alti livelli di TILs e una maggiore espressione di PD-L1 sia sul tumore sia sulle cellule immunitarie.⁵⁴

Inoltre, l'espressione di PD-L1 è generalmente maggiore nel tumore primario rispetto ai siti metastatici.⁵⁵

Lo studio KEYNOTE-355 ha dimostrato che l'aggiunta di Pembrolizumab alla chemioterapia standard migliori in maniera significativa la sopravvivenza libera da progressione di malattia, rispetto al solo approccio con chemioterapia, in pazienti con carcinoma mammario metastatico triplo negativo con CPS pari o superiore a 10.⁵⁶

La mutazione germinale dei geni BRCA1 e BRCA2 ha un valore predittivo significativo nel carcinoma mammario in quanto permette l'applicazione di una terapia mirata con PARP-inibitori, come l'Olaparib e il Talazoparib.

L'utilizzo di Olaparib e Talazoparib, la cui efficacia in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia è stata dimostrata rispettivamente dagli studi OlympiAD ed EMBRACA, è consentito nel carcinoma mammario metastatico HER2-negativo con mutazione BRCA 1 e/o 2.^{57,58}

La mutazione del gene PIK3CA ha un valore predittivo importante nel carcinoma mammario avanzato ER+/HER2- in quanto rappresenta un'opportunità per la terapia mirata con l'inibitore α -selettivo di PI3K, l'Alpelisib,

Lo studio SOLAR-1 ha dimostrato che l'aggiunta di Alpelisib al trattamento con Fulvestrant porti ad un significativo beneficio nella sopravvivenza libera da progressione nel carcinoma mammario avanzato ER+/HER2- con mutazione di PIK3CA.^{59,60}

1.2. IL CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO – STADIO IV

1.2.1. Inquadramento generale

Il cancro al seno metastatico (MBC) è una malattia che, ad oggi, rimane incurabile.

Nonostante i significativi progressi fatti nella ricerca e nelle strategie terapeutiche, che hanno portato a miglioramenti in termini di sopravvivenza, il carcinoma mammario metastatico continua ad essere la principale causa di morte tra tutti i tumori femminili. Nel 2015 ha rappresentato il 3.6% di tutti i decessi femminili e l'1.8% di tutti i decessi in Europa.⁶¹

La maggior parte delle diagnosi di malattia metastatica viene effettuata durante il follow-up. In particolare, una percentuale considerevole, compresa tra il 20 e il 30%, dei pazienti con tumore inizialmente diagnosticato in stadio precoce, sviluppa recidive e diffusione sistemica nel corso del tempo, noto come MBC ricorrente.

Inoltre, nonostante l'ampio utilizzo dello screening mammografico, l'incidenza del MBC non è diminuita in modo significativo. Infatti, circa il 6% dei tumori al seno si presenta alla diagnosi come carcinoma metastatico de novo.

In aggiunta, l'incidenza del carcinoma mammario metastatico de novo è rimasta stabile nel tempo, mentre l'incidenza del carcinoma mammario metastatico ricorrente risulta essere diminuita.^{5,62,63}

La malattia metastatica de novo ha mostrato un aumento della sopravvivenza a cinque anni, attualmente pari al 55%. Al contrario, la sopravvivenza a 5 anni per la malattia metastatica ricorrente è diminuita nel tempo ed è ora pari al 13%.

Questa differenza può essere dovuta al fatto che i pazienti con MBC de novo risultino più sensibili al trattamento sistemico, mentre i pazienti con MBC ricorrente possano aver sviluppato una resistenza alle terapie sistemiche adiuvanti.^{61,62,63}

Il cancro al seno è caratterizzato da un'eterogeneità metastatica, che porta a differenze nella prognosi e nella risposta alla terapia.

Secondo i dati forniti da ESME (Epidemiological Strategy and Medical Economics), un programma che raccoglie dati in tempo reale da Centri Oncologici francesi, la sopravvivenza globale (OS) mediana è pari a 43.3 mesi nei pazienti con carcinoma HR+/HER2-negativo, a 50.1 mesi nei pazienti con carcinoma HER2+ e a 14.8 mesi nei pazienti con carcinoma triplo negativo.⁶⁴

Negli ultimi dieci anni si sono verificati significativi progressi nelle strategie di trattamento per il cancro al seno metastatico, in particolare per il sottotipo HER2-positivo.

Di conseguenza, la sopravvivenza mediana per le pazienti con tumore metastatico HER2+ è aumentata significativamente rispetto agli altri sottotipi tumorali.⁶⁵

I tumori HER2+ e triplo negativi tendono a recidivare prima, entro 5 anni dalla diagnosi iniziale del tumore; i tumori ormono-positivi possono ripresentarsi dopo diversi anni.

Inoltre, i diversi sottotipi molecolari del carcinoma mammario sono associati a differenti pattern di interessamento dei siti metastatici.

L'osso rappresenta il sito metastatico più comune in tutti i sottotipi tumorali, ad eccezione del tumore triplo negativo.

I tumori triplo negativi presentano un tasso più elevato di metastasi al cervello, al polmone e ai linfonodi distanti, mentre mostrano un tasso significativamente più basso di metastasi ossee ed epatiche. I tumori luminali A sono tipicamente associati a metastasi ossee. I tumori luminali B e quelli HER2-positivi sono correlati a un tasso significativamente più alto di metastasi cerebrali, epatiche e polmonari.^{5,66,67}

Sono diversi i fattori associati ad una peggior sopravvivenza specifica per la malattia (DSS) nel carcinoma mammario metastatico, tra cui la negatività per i recettori ormonali, la presenza di MBC ricorrente, un'età più avanzata (>70 anni) e l'interessamento di più sedi soggette a metastasi.⁶²

Dal punto di vista del processo diagnostico, nei casi di malattia metastatica de novo la biopsia diventa essenziale per valutare il profilo biologico tumorale al fine di guidare il corretto percorso terapeutico. La biopsia può essere eseguita sia sulla lesione primitiva sia su una delle localizzazioni secondarie.

Analogamente, nei pazienti con recidiva di malattia può essere utile ripetere la biopsia su uno dei siti metastatici. Ciò ha ampia rilevanza perché lo status dei recettori ormonali e/o di HER2 può modificarsi nel corso della progressione tumorale.^{50,68}

Per fornire informazioni relative all'estensione della malattia e alla presenza di eventuali metastasi del carcinoma mammario si richiedono esami strumentali, quali la tomografia computerizzata (TC) del torace e dell'addome, includendo il distretto encefalico soprattutto nella malattia HER2+ o triplo-negativa, insieme alla scintigrafia ossea. La PET con FDG può essere particolarmente utile quando la TC e la scintigrafia non forniscono informazioni conclusive.⁶⁹

1.2.2. Strategie terapeutiche

L'attuale algoritmo di cura del carcinoma mammario metastatico si basa sull'utilizzo di trattamenti sistemici selezionati in base al sottotipo biologico di malattia, che possono

essere, a seconda delle sedi interessate e delle esigenze cliniche, eventualmente integrati con interventi locoregionali mirati, come la radioterapia stereotassica ablativa (SABR) che risulta essere un trattamento efficace per il carcinoma mammario oligometastatico.^{61,70}

Il panorama terapeutico del carcinoma mammario avanzato HR-positivo ed HER2-negativo è stato rivoluzionato dall'introduzione degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK4/6). Questi farmaci, in associazione alla terapia ormonale, hanno mostrato un beneficio globale significativo in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia e di outcome complessivo rispetto al solo trattamento con terapia ormonale.⁷¹

Il trattamento mirato al recettore HER2 ha rivoluzionato la gestione del carcinoma mammario avanzato HER2-positivo, cambiando radicalmente la storia naturale della malattia e migliorando significativamente i risultati clinici per i pazienti.

Lo studio CLEOPATRA è un esempio significativo di come i trattamenti a bersaglio molecolare abbiano portato a risultati eccezionali nella gestione del carcinoma mammario HER2-positivo.

In questo studio si confronta l'efficacia e la sicurezza del Pertuzumab, Trastuzumab e Docetaxel con placebo, Trastuzumab e Docetaxel in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo.

I risultati dello studio hanno dimostrato che l'aggiunta di Pertuzumab al trattamento standard abbia portato ad un significativo miglioramento in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia, dimostrando un tasso di sopravvivenza globale di 8 anni pari al 37% nel gruppo trattato con Pertuzumab.⁷²

Infine, la gestione dei carcinomi mammari avanzati tripli negativi ha visto significativi progressi negli ultimi anni grazie all'introduzione di nuove opzioni terapeutiche, come l'immunoterapia e gli ADC (anticorpi farmaco-coniugati).

Il Sacituzumab Govitecan è un anticorpo coniugato composto sia da un anticorpo che colpisce l'antigene Trop-2, espresso nella maggior parte dei tumori al seno, sia da SN-38, un inibitore della topoisomerasi I.

In particolare, uno studio ha dimostrato che la sopravvivenza libera da progressione di malattia fosse significativamente maggiore nei pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo trattati con Sacituzumab Govitecan rispetto a quelli trattati con la monochemioterapia.⁷³

1.2.3. Trattamento del carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-

Prima linea

Secondo le attuali linee guida, il trattamento di prima linea per il carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- prevede la terapia endocrina, basata su inibitori dell'aromatasi o Fulvestrant, in combinazione con gli inibitori di CDK4/6, come il Palbociclib, Ribociclib o Abemaciclib.

Nelle donne in premenopausa, la terapia endocrina viene associata ad un analogo LHRH. Tuttavia, nelle situazioni in cui la malattia pone a rischio la vita della paziente in poche settimane, la chemioterapia può essere presa in considerazione come opzione terapeutica. È importante notare che, nonostante le raccomandazioni delle linee guida, nella pratica clinica quotidiana l'uso della chemioterapia può estendersi anche al di fuori di questa circostanza clinica.⁷⁴

Lo studio PEARL ha evidenziato che il Palbociclib, quando associato alla terapia endocrina, non mostri una superiorità statisticamente significativa rispetto alla sola Capecitabina in termini di sopravvivenza libera da progressione di malattia. Tuttavia, è emerso che il Palbociclib, in combinazione con l'endocrinoterapia, abbia un profilo di sicurezza maggiore e garantisca una miglior qualità della vita rispetto al solo utilizzo della Capecitabina.⁷⁵

In alcuni casi selezionati la combinazione di Paclitaxel e Bevacizumab, un anticorpo monoclonale che agisce contro il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), può essere approvata come trattamento iniziale per il carcinoma mammario metastatico. Questa combinazione è stata dimostrata essere efficace nel migliorare in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza libera da progressione di malattia rispetto al solo utilizzo del Paclitaxel, non modificando tuttavia la sopravvivenza globale.⁷⁶

Lo studio PALOMA-2 ha dimostrato che la combinazione Palbociclib più Letrozolo, rispetto al gruppo placebo più Letrozolo, comporti un significativo miglioramento nella sopravvivenza libera da progressione di malattia nel carcinoma mammario HR+/HER2-. Tuttavia, eventi avversi, come neutropenia, leucopenia, anemia e affaticamento, sono stati più comuni nel gruppo trattato con Palbociclib più Letrozolo. Nonostante ciò, la sospensione permanente del trattamento a causa di eventi avversi è stata relativamente bassa, coinvolgendo solo il 9.7% dei pazienti nel gruppo Palbociclib più Letrozolo.⁷⁷

Lo studio MONALEESA-7 ha dimostrato che la combinazione Ribociclib più Letrozolo comporti una significativa e prolungata sopravvivenza libera da progressione, rispetto al placebo più Letrozolo, nel carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-.

Tuttavia, l'uso del Ribociclib è stato associato ad un aumentato rischio di mielosoppressione.

Nonostante ciò, i benefici ottenuti dalla combinazione di Ribociclib e Letrozolo superano gli eventuali rischi, migliorando la sopravvivenza libera da progressione e la gestione della malattia.⁷⁸

Lo studio MONARCH-3 ha dimostrato che la combinazione Abemaciclib più un inibitore delle aromatasi comporta una significativa e prolungata sopravvivenza libera da progressione, rispetto al placebo più un inibitore delle aromatasi, nel carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-.

I risultati hanno evidenziato una maggiore sopravvivenza mediana libera da progressione e un tasso di risposta superiore nel braccio trattato con Abemaciclib. Tuttavia, gli effetti avversi più comuni indotti da Abemaciclib sono stati la diarrea (81.3%), principalmente di grado 1, la nausea, la neutropenia e la leucopenia.⁷⁹

Dagli studi PALOMA-2, MONALEESA-7 e MONARCH-3 si deduce che gli inibitori di CDK4/6 abbiano una simile efficacia in termini di risposta clinica, controllo della malattia e sopravvivenza libera da progressione nel trattamento del carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-. Questi farmaci hanno dimostrato di ritardare l'utilizzo della chemioterapia e di migliorare la qualità di vita dei pazienti. Tuttavia, ciascuno di questi farmaci presenta uno spettro di tossicità leggermente diverso, che può influenzare la scelta del trattamento in base alle esigenze e preferenze del paziente.⁵⁰

La scelta della terapia endocrina, in associazione all'inibitore di CDK4/6, dipende da diversi fattori, tra cui il tipo di malattia e la storia terapeutica del paziente.

Quando la malattia metastatica è de novo, quando l'inibitore dell'aromatasi non è stato utilizzato come trattamento neo-/adiuvante o quando la ricaduta è avvenuta oltre 12 mesi dall'interruzione dell'inibitore dell'aromatasi utilizzato nel trattamento dello stadio precoce, l'uso di un inibitore dell'aromatasi, come il Letrozolo, è generalmente preferito. In questi casi, come evidenziato dallo studio PARSIFAL, non è stato dimostrato alcun vantaggio nel preferire l'utilizzo del Fulvestrant rispetto a un inibitore dell'aromatasi.⁸⁰

Invece, nel caso di ricaduta avvenuta durante o entro i 12 mesi dalla fine della terapia endocrina adjuvante utilizzata nel trattamento dello stadio precoce, l'aggiunta di Fulvestrant, in associazione all'inibitore di CDK4/6, rappresenta lo standard di trattamento al fine di sopprimere ulteriormente la crescita del tumore e migliorare il controllo della malattia.⁵⁰

L'endocrinoterapia di prima linea, non associata ad un inibitore di CDK4/6, dovrebbe essere considerata solo in rari casi selezionati. Questi casi includono pazienti con un basso

stato di salute o con comorbidità. In tali circostanze, la sola endocrinoterapia potrebbe essere preferibile per minimizzare il rischio di effetti avversi aggiuntivi.⁵⁰

Seconda linea

La gestione del carcinoma mammario avanzato HR+/HER2-, dopo la recidiva o progressione da una prima linea di trattamento, è oggetto di discussione e incertezza clinica. Tuttavia, la decisione sulla terapia successiva da intraprendere dipende da una valutazione completa del singolo paziente, considerando fattori come la risposta al trattamento, la tollerabilità, i fattori prognostici e le linee guida più recenti.⁵⁰

La resistenza alla terapia endocrina nel carcinoma mammario HR-positivo è stata associata all'attivazione della via mTOR (mammalian target of rapamycin).

Lo studio BOLERO-2 ha confrontato l'efficacia di Everolimus, un inibitore di mTOR, più Exemestane contro placebo più Exemestane in pazienti con carcinoma mammario avanzato HR+/HER2- con progressione dopo trattamento con un inibitore dell'aromatasi non steroideo.

Lo studio ha dimostrato che, nonostante un miglioramento significativo nella sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS), non è stato osservato un beneficio significativo in termini di sopravvivenza complessiva (OS) e qualità di vita (QoL). Inoltre, il gruppo trattato con Everolimus ed Exemestane, seppur raramente, ha presentato un numero maggiore di effetti collaterali, quali stomatite, anemia, dispnea, iperglicemia, stanchezza e polmonite.^{81,82}

Il limite dello studio BOLERO-2 è che i pazienti arruolati avevano precedentemente ricevuto solo trattamenti con terapia ormonale e mai con inibitori CDK4/6. Questo è un aspetto importante, poiché le attuali linee guida prevedono un trattamento di prima linea nel carcinoma mammario HR+/HER2- che includa sia la terapia ormonale sia gli inibitori CDK4/6. Tuttavia, i risultati di studi successivi hanno dimostrato che, nonostante l'esposizione precedente anche ad inibitori di CDK4/6, la combinazione di Everolimus ed Exemestane continui a fornire un beneficio significativo in termini di PFS nel carcinoma mammario avanzato HR+/HER2- che ha avuto ricorrenza o progressione.⁸³

Ad oggi, l'associazione di Fulvestrant e inibitori CDK4/6 è diventata uno standard di cura per i pazienti con carcinoma mammario avanzato HR+/HER2- che hanno sperimentato ricaduta o progressione dopo la terapia con soli inibitori dell'aromatasi come trattamento di prima linea.

Gli studi clinici MONALEESA-3, PALOMA-3 e MONARCH-2 hanno dimostrato che l'aggiunta di un inibitore CDK4/6 al trattamento con Fulvestrant, rispetto al solo trattamento con Fulvestrant, porti ad un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) in questo particolare contesto clinico.^{84,85,86}

Nei casi in cui la terapia di prima linea abbia incluso la sola chemioterapia, la terapia endocrina, in associazione a un inibitore di CDK4/6, può essere utilizzata come trattamento successivo alla progressione della malattia.⁵⁰

La monoterapia con Talazoparib è indicata per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- e mutazione germinale BRCA1/2, precedentemente trattati con terapia endocrina e inibitori di CDK4/6.

Lo studio EMBRACA ha coinvolto pazienti con carcinoma mammario avanzato e mutazione germinale BRCA1/2, assegnandoli in un rapporto 2:1 a ricevere Talazoparib o una monoterapia chemioterapica standard (Capecitabina, Eribulina, Gemcitabina o Vinorelbina).

I risultati dello studio hanno dimostrato che la monoterapia con Talazoparib fornisca un vantaggio significativo rispetto alla chemioterapia standard in termini sia di sopravvivenza libera da progressione sia di tasso di risposta oggettiva. Tuttavia, Talazoparib ha indotto un maggior numero di effetti avversi ematologici, soprattutto anemia, e non ha mostrato risultati significativi in termini di sopravvivenza complessiva rispetto alla chemioterapia.^{87,88}

La mutazione di PIK3CA si riscontra nel 40% dei pazienti affetti da carcinoma mammario avanzato HR+/HER2- ed è associata a peggior prognosi.

Lo studio SOLAR-1 ha dimostrato che l'Alpelisib, un inibitore specifico di PI3K α , in combinazione con Fulvestrant, rappresenta una promettente opzione di trattamento di seconda linea nel prolungare la sopravvivenza libera da progressione in pazienti con carcinoma mammario avanzato HR+/HER2- e mutazione PIK3CA.

Tuttavia, l'Alpelisib è associato ad una serie di eventi avversi come diarrea, iperglicemia, eruzione cutanea, perdita di peso, nausea, vomito e affaticamento. Inoltre, la percentuale significativa di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di questi effetti collaterali sottolinea l'importanza di bilanciare l'efficacia del trattamento con la sua tollerabilità.⁸⁹

Terza linea

Il principale approccio terapeutico di terza linea per il carcinoma mammario avanzato HR+/HER2- è la chemioterapia. La mono-chemioterapia è generalmente preferita ai regimi polichemioterapici poiché garantisce una minor tossicità.

Nel carcinoma mammario metastatico non esiste al momento un trattamento chemioterapico ottimale definito. Tuttavia, Taxani, Antracicline, Capecitabina, Eribulina e Vinorelbina sono ampiamente utilizzati.

I pazienti con carcinoma mammario metastatico trattati con regimi di Epirubicina/Paclitaxel (ET) hanno dimostrato risultati soddisfacenti in termini di tasso di risposta, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza complessiva.^{90,91}

1.3. QUALITÀ DI VITA NEL CARCINOMA MAMMARIO

1.3.1. Utilizzo dei PROs per la valutazione della qualità di vita

Il miglioramento dell'outcome del carcinoma mammario metastatico, sempre più considerato come una malattia cronica, rappresenta un importante progresso nella gestione della malattia. Tuttavia, è fondamentale comprendere che le complesse esigenze dei pazienti che vivono questa condizione vadano oltre la semplice gestione medica e palliativa. Pertanto, è necessario adottare un approccio terapeutico integrato che consideri non solo gli aspetti medici della malattia, ma anche le implicazioni sulla sfera psicologica, sociale e funzionale al fine di garantire una gestione efficace e una migliore qualità di vita (QoL), che rappresenta l'obiettivo principale per questi pazienti.⁹²

I pazienti affetti da carcinoma mammario possono manifestare sintomi sia a causa della malattia stessa sia a causa delle tossicità indotte dai trattamenti antitumorali.

Mentre il personale sanitario rileva e documenta i segni della malattia e i risultati dei test di laboratorio, i sintomi, essendo soggettivi, sono percepiti direttamente dai pazienti e riportati a loro discrezione. Questo aspetto può portare i medici a sottostimarne l'intensità e la gravità.

La sottovalutazione dei sintomi può ridurre la comprensione complessiva dell'impatto della malattia e dei trattamenti antitumorali, compromettendo il miglioramento generale della qualità della vita del paziente.⁹³

Le ragioni della sottovalutazione dei sintomi possono derivare dalla mancanza di una sistematica progettazione e presentazione di domande da parte dei medici durante le visite, dai vincoli di tempo delle visite cliniche che limitano la possibilità di approfondire la discussione sui sintomi e da eventuali pregiudizi che possono influenzare la percezione dei medici, spingendoli a concentrarsi solo sugli eventi avversi più gravi o attesi, trascurando tutti gli altri sintomi che possono altrettanto influenzare la qualità di vita del paziente. In aggiunta, i pazienti possono sentirsi riluttanti a menzionare alcuni sintomi, come quelli di natura sessuale, per timore di giudizio o di interruzione del trattamento. Infine, i pazienti possono avere difficoltà a ricordare tutti i sintomi sperimentati tra una visita e l'altra.^{93,94}

Tradizionalmente, i pazienti discutono con il personale sanitario sui sintomi ed effetti collaterali durante le visite ospedaliere oppure attraverso chiamate telefoniche o messaggistica elettronica.

Tuttavia, ad oggi la raccolta sistematica dei patient-reported outcomes (PROs) si è dimostrata essere un metodo valido e affidabile per valutare le tossicità sintomatiche e per rilevare le esperienze soggettive che potrebbero non essere rilevate dai medici.

L'utilizzo dei patient-reported outcomes ha dimostrato nella pratica clinica un significativo miglioramento della qualità di vita rispetto alla visita clinica tradizionale.

Infatti, i PROs forniscono informazioni dirette e dettagliate dalla prospettiva unica del paziente sul proprio stato di salute, senza la necessità di interpretazione da parte del medico, consentendo una identificazione più accurata e tempestiva dei sintomi.^{93,95,96}

I patient-reported outcomes measures (PROMs) sono strumenti utilizzati per raccogliere i dati, principalmente tramite questionari, riguardanti i sintomi riferiti dai pazienti.

I PROs possono essere presentati sia in formato cartaceo sia in formato elettronico, noto come electronic patients-reported outcomes (ePROs), utilizzando dispositivi come telefoni, computer o tablet.

L'ePRO ha dimostrato una maggior affidabilità, rispetto alla versione cartacea, evitando errori di immissione dei dati e fornendo un accesso immediato alle informazioni. Inoltre, l'ePRO consente l'attivazione di avvisi/notifiche e permette al paziente di segnalare o monitorare in tempo reale le informazioni potenzialmente sensibili.⁹³

Nella pratica clinica, nel contesto del carcinoma mammario metastatico, i PROMs rappresentano uno strumento prezioso per favorire la comunicazione bidirezionale tra i pazienti e il personale medico. I PROs sono compilati dai pazienti ed inviati a infermieri e/o medici al fine di garantire una valutazione tempestiva dei sintomi, dei danni funzionali legati alla malattia e al trattamento prolungato, del benessere psicofisico-emotivo del paziente e della compliance terapeutica.⁹³

I PROs consentono di individuare precocemente le difficoltà che i pazienti stanno affrontando, offrendo l'opportunità di discutere eventuali modifiche del dosaggio e di proporre cure di supporto al fine di migliorare la qualità di vita del paziente e favorire una maggior aderenza alle terapie, determinando un miglioramento clinicamente significativo della sopravvivenza.⁹³

In aggiunta, l'uso crescente di farmaci antitumorali somministrati per via orale, come gli inibitori delle aromatasi e gli inibitori di CDK4/6, presenta specifiche sfide che richiedono un approccio innovativo nella gestione dei pazienti.

Rispetto alla somministrazione endovenosa, la terapia orale offre al paziente la comodità di assumere i farmaci a casa propria, migliorando la sua qualità di vita e offrendo numerosi vantaggi anche dal punto di vista psicologico. Tuttavia, ciò responsabilizza maggiormente il paziente nella gestione terapeutica, con una supervisione medica minore.

Pertanto, l'utilizzo dei PROs nel carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- risulta particolarmente utile per valutare l'aderenza al trattamento, la soddisfazione del paziente e il riconoscimento tempestivo degli effetti collaterali.⁹⁸

Ad oggi, il FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast) è uno dei questionari maggiormente utilizzati per valutare la qualità della vita legata alla salute (HRQoL) nei pazienti con carcinoma mammario.

Questo strumento è composto da 37 items distribuiti su cinque domini specifici:

- Physical well-being (PWB)
- Social/family well-being (SWB)
- Emotional well-being (EWB)
- Functional well-being (FWB)
- Breast cancer subscale (BCS)

Il FACT-B combina il FACT-General (FACT-G) con la Breast Cancer Subscale (BCS), rendendolo uno strumento mirato e specifico per i pazienti con carcinoma mammario.

La sua efficacia è stata dimostrata sia nella versione cartacea sia nella versione elettronica (ePRO), risultando facile da somministrare, breve, affidabile e valido.

Inoltre, il FACT-B è sensibile ai cambiamenti nella qualità della vita, inclusi i cambiamenti derivanti dai trattamenti.^{99,100,101}

Parallelamente, il FACT-G (The Functional Assessment of Cancer Therapy – General) è un questionario composto da 27 items che misura quattro domini della qualità della vita nei pazienti oncologici:

- Physical well-being (PWB)
- Social/family well-being (SWB)
- Emotional well-being (EWB)
- Functional well-being (FWB)

Il FACT-G è progettato per essere breve, facile da somministrare, affidabile, valido e sensibile ai cambiamenti clinici nel tempo. È particolarmente utile per valutare il benessere generale nei pazienti oncologici, anche se è meno specifico rispetto al FACT-B che risulta essere più specifico per i pazienti con carcinoma mammario.¹⁰²

Un altro strumento importante nella pratica clinica del paziente oncologico è l'EQ-VAS (EuroQol-Visual Analog Scale).

Uno studio ha dimostrato che l'EQ-VAS sia efficace nel valutare la qualità della vita percepita dai pazienti con carcinoma mammario e nel rilevare i cambiamenti dello stato di salute percepito durante il trattamento.^{103,104}

Lo studio PALOMA-2 ha valutato l'impatto sulla qualità di vita della terapia di combinazione Palbociclib più Letrozolo, rispetto al gruppo trattato con placebo più Letrozolo, nei pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-.

Per questa valutazione sono stati utilizzati i patient-reported outcomes (PROs) attraverso i questionari FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast) ed EQ-5D (EuroQoL-5 dimensions).

I questionari hanno dimostrato che la qualità di vita sia stata mantenuta ad un livello paragonabile a quello della popolazione sana generale in entrambe le braccia di trattamento. Inoltre, nel gruppo trattato con Palbociclib e Letrozolo si è osservato un miglioramento significativo nel punteggio del dolore.

Lo studio ha anche evidenziato un beneficio clinicamente significativo nel prolungare la sopravvivenza senza progressione di malattia nel gruppo trattato con Palbociclib e Letrozolo.

Inoltre, nonostante la neutropenia sia stato l'evento avverso principale associato alla terapia di combinazione, essa non sembra aver influenzato negativamente la qualità di vita dei pazienti.¹⁰⁵

Lo studio AGO-B WSG PreCycle ha invece esaminato l'impatto degli electronic patient-reported outcomes (ePROs) sulla qualità di vita durante il trattamento con Palbociclib e terapia endocrina nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-.

Per questa valutazione è stato utilizzato CANKADO, una piattaforma digitale eHealth (www.cankado.com), che integra tecnologie digitali per migliorare la gestione sanitaria dei pazienti oncologici, consentendo una maggiore personalizzazione delle cure e un coinvolgimento più attivo dei pazienti nel loro processo di cura. Questa piattaforma fornisce un metodo semplice e costante per misurare i PROs.

Le pazienti nello studio sono state randomizzate 2:1 rispettivamente nel gruppo CANKADO-active e CANKADO-inform.

Le pazienti nel gruppo CANKADO-active hanno compilato quotidianamente il questionario EQ-VAS sul loro stato di salute.

Un questionario sintomatico, il Triggered Symptoms Questionnaire (TSQ), veniva attivato se il software rilevava un cambiamento imprevisto e inatteso nei valori longitudinali EQ-VAS.

Il TSQ comprende 13 sintomi/segni (febbre, sudorazione notturna, mancanza di respiro, sanguinamento, perdita dell'appetito, mucosite, nausea, vomito, diarrea, perdita di capelli, affaticamento, disturbi visivi, cambiamenti della pelle) specifici per i pazienti con carcinoma mammario, in quanto rappresentano effetti avversi della terapia ormonale e della terapia con inibitori di CDK4/6, oltre a una domanda sui cambiamenti dei farmaci autosomministrati, inclusi integratori nutrizionali.

In base alla gravità documentata nel TSQ, il sistema ha raccomandato alla paziente se e con quale urgenza contattare il centro di trattamento:

- Livello 1: approntare le proprie preoccupazioni alla prossima visita programmata
- Livello 2: contattare immediatamente il centro di riferimento
- Livello 3: andare immediatamente nel centro di riferimento o in pronto soccorso

Le pazienti nel braccio CANKADO-inform hanno documentato unicamente l'assunzione giornaliera dei farmaci senza compilare questionari.

I risultati dello studio hanno dimostrato che le pazienti nel braccio CANKADO-active hanno avuto una probabilità complessiva inferiore di sperimentare eventi avversi seri (SAE) rispetto al braccio CANKADO-inform. A 24 mesi, il 22.9% delle pazienti nel braccio CANKADO-active ha avuto un evento avverso severo (SAE), rispetto al 30.3% nel braccio CANKADO-inform.

Inoltre, le pazienti nel braccio CANKADO-active hanno avuto una minore probabilità di subire una riduzione della dose terapeutica a causa degli eventi avversi (18.2% vs 21.1%). Questi risultati suggeriscono che l'uso di CANKADO possa migliorare la gestione della terapia, migliorando la qualità della vita dei pazienti e riducendo gli eventi avversi seri. Pertanto, CANKADO e gli ePROs rappresentano uno strumento promettente per ottimizzare la qualità della vita e la gestione della terapia nei pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-.⁹⁸

1.3.2. Impatto della pandemia COVID-19 sulla qualità di vita

Sin dalla sua comparsa iniziale a Wuhan (Cina), nel dicembre 2019, il COVID-19 si è diffuso rapidamente, evolvendo in una pandemia globale a partire da marzo 2020.

Questo evento ha avuto un impatto significativo sulla comunità internazionale, causando effetti senza precedenti in tutto il mondo.

Oltre alle gravi conseguenze sulla salute causate dall'infezione stessa, l'evento pandemico ha richiesto l'adozione di restrizioni fisiche e di misure di distanziamento sociale al fine di contenere la diffusione del virus, influenzando profondamente ogni aspetto della vita quotidiana.

Le misure di quarantena hanno avuto implicazioni significative sulla sfera psicosociale e sulla salute mentale, causando una diminuzione della qualità di vita e un aumento dei livelli di ansia, depressione e sofferenza, specialmente tra gli anziani, le donne e le persone con malattie croniche.^{106,107,108,109}

Inevitabilmente la pandemia COVID-19 ha avuto un impatto significativo anche sui malati oncologici, tra cui i pazienti con carcinoma mammario, che sono particolarmente vulnerabili.

La qualità di vita e la salute mentale di questi pazienti sono peggiorate significativamente durante la pandemia, con un aumento dello stress psicologico, della sofferenza, dell'ansia, della depressione e dei cambiamenti d'umore.

Diversi studi hanno dimostrato che la pandemia abbia influito notevolmente sulla salute psicologica dei pazienti oncologici, influenzando la qualità di vita.

Le cause principali di disagio psicologico nei pazienti oncologici hanno incluso la paura del COVID-19, la paura della progressione della malattia, l'interruzione dei servizi oncologici, lo stadio del cancro e lo stato immunocompromesso.

L'ansia legata al COVID-19 ha influenzato negativamente il processo decisionale riguardante il trattamento, portando alcuni pazienti a ritardare o rifiutare le cure per paura dell'infezione e del peggioramento della loro condizione.

I pazienti oncologici sono risultati particolarmente vulnerabili alle conseguenze a lungo termine della pandemia a causa delle condizioni di salute preesistenti e dei problemi psicosociali associati al cancro e al suo trattamento.

Questi aspetti sottolineano l'importanza di fornire un supporto migliore ai pazienti oncologici in un contesto di emergenza così impattante.^{110,111,112}

La pandemia COVID-19 ha causato conseguenze critiche anche per la cura del cancro, incluso il carcinoma mammario, poiché i servizi clinici e sanitari sono stati duramente colpiti dall'emergenza.

L'impatto della pandemia ha causato ritardi nello screening, nelle procedure diagnostiche e di stadiazione e nei trattamenti sistemici e chirurgici, portando ad una sostanziale riduzione del volume degli screening, a un minor numero di tumori diagnosticati e a un aumento delle percentuali di tumori riscontrati in stadio avanzato. Ciò ha determinato un inevitabile abbassamento della qualità di vita e un aumento della mortalità.^{113,114}

Tuttavia, con l'aumento dei tassi di vaccinazione contro il COVID-19, la maggior parte delle restrizioni sociali è stata abolita, determinando un miglioramento della qualità di vita anche nei pazienti con carcinoma mammario.¹¹⁵

L'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) ha pubblicato il 25 aprile 2020 delle raccomandazioni specifiche per la gestione dei pazienti con carcinoma mammario durante la pandemia COVID-19, suddivise in tre categorie di priorità per garantire un approccio ottimizzato in un contesto di emergenza sanitaria.

Le categorie di priorità sono state definite sulla base delle condizioni cliniche del paziente, ma hanno tenuto conto anche delle caratteristiche biologiche e istopatologiche della neoplasia, dello stadio di malattia e degli eventuali trattamenti già effettuati:

- Priorità A (alta): le condizioni del paziente sono clinicamente instabili e/o immediatamente a rischio di grave peggioramento clinico. Questi pazienti necessitano di interventi chirurgici urgenti, terapie sistemiche senza ritardi o trattamenti radioterapici immediati;
- Priorità B (media): la situazione del paziente non è critica, ma un ritardo diagnostico/terapeutico oltre le 6-8 settimane potrebbe avere un impatto negativo sull'esito finale di cura;

- Priorità C (bassa): le condizioni del paziente sono abbastanza stabili da consentire una dilazione della diagnosi/terapia e/o della sorveglianza per la durata della pandemia COVID-19 o quanto meno per la durata del picco pandemico;¹¹⁶

Alcune raccomandazioni specifiche per ottimizzare il trattamento sistemico del carcinoma mammario avanzato durante la pandemia, riducendo al minimo i rischi associati al COVID-19 e massimizzando l'efficacia delle terapie disponibili, hanno incluso:

- Utilizzare il teleconsulto e/o strumenti di telemedicina (qualora disponibili) per gestire le potenziali tossicità o sintomi riportati dai pazienti;
- Programmare, quando possibile, esami di imaging ed esami del sangue vicino al domicilio del paziente;
- Preferire trattamenti orali di chemioterapia per ridurre l'accesso ospedaliero, quando possibile;
- Considerare l'assunzione di fattori di crescita profilattici e antibiotici durante la chemioterapia, dato il suo potenziale effetto immunosoppressivo, per evitare complicazioni gravi da COVID-19;
- Limitare l'uso di cortisone (desametasone) per ridurre il rischio di immunosoppressione, quando possibile;
- Raccomandare la somministrazione domiciliare mensile di analoghi LHRH da parte della paziente o di un'infermiera in visita;
- Continuare la terapia endocrina orale (tamoxifene, inibitori dell'aromatasi) durante la pandemia poiché non sopprime l'attività del sistema immunitario. Pertanto, non aumenta il rischio di sviluppare COVID-19 grave. Anche il Fulvestrant non ha alcun effetto sulla funzione immunitaria. Tuttavia, per ridurre l'accesso ospedaliero mensile del paziente, potrebbe essere considerata la terapia a domicilio con fornitura del farmaco per 2-3 mesi;
- Monitorare attentamente la neutropenia associata agli inibitori del CDK4/6, richiedendo una sorveglianza adeguata e un monitoraggio dei sintomi;
- Considerare il posticipo dell'incorporazione degli inibitori del CDK4/6 in prima linea per i pazienti con malattia metastatica de novo, specialmente nella popolazione anziana, tenendo conto della limitata estensione della malattia;
- Considerare periodi di sospensione transitoria delle cure, dilazione nei trattamenti e depotenziamento farmacologico in ambito metastatico, dopo discussione multidisciplinare e valutazioni individuali, quando appropriato;¹¹⁶

2. VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DELLA PANDEMIA COVID-19 SULLA QUALITÀ DI VITA NELLE PAZIENTI AFFETTE DA CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO HR+/HER2- MEDIANTE L'UTILIZZO DI ELECTRONIC PATIENT REPORTED OUTCOMES (ePROs)

2.1. BACKGROUND E SCOPO DELLO STUDIO

Il miglioramento dell'outcome del carcinoma mammario metastatico, sempre più considerato come una malattia cronica, rappresenta un significativo progresso nella sua gestione. Tuttavia, le esigenze delle pazienti vanno oltre la semplice gestione medica dei sintomi organici. È pertanto necessario adottare un approccio terapeutico integrato che consideri non solo gli aspetti medici della malattia, ma anche le implicazioni sulla sfera psicologica, sociale e funzionale al fine di garantire una gestione efficace e ottimale della qualità di vita.⁹²

Diversi studi hanno già dimostrato l'efficacia dei patient-reported outcomes (PROs) nella valutazione della qualità di vita nelle pazienti affette da carcinoma mammario.^{99,100,101,103} Specificatamente, lo studio AGO-B WSG PreCycle ha valutato l'impatto degli electronic patient-reported outcomes (ePROs) nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- trattate con Palbociclib e terapia endocrina, evidenziando il ruolo cruciale di questi strumenti nell'ottimizzazione della qualità della vita e nella gestione terapeutica.⁹⁸

Tuttavia, ad oggi, nessuno studio ha accuratamente esaminato l'utilizzo e l'efficacia degli ePROs durante una situazione di emergenza sanitaria, come la pandemia COVID-19, al fine di valutarne l'impatto sulla qualità di vita nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-.

In un contesto di emergenza sanitaria, caratterizzato da restrizioni sociali come la quarantena, l'implementazione degli ePROs risulta fondamentale per garantire il necessario supporto e monitoraggio delle pazienti affette da carcinoma mammario HR+/HER2-, superando le limitazioni sanitarie imposte dalla pandemia.

Ciò è particolarmente rilevante considerando che la pandemia COVID-19 ha causato ritardi e modifiche nella gestione terapeutica delle pazienti, oltre a un impatto significativo sulla loro sfera psicosociale.^{110,111,112,113}

Lo studio condotto è un'indagine retrospettiva e multicentrica volta a valutare l'impatto della pandemia COVID-19 sulla qualità di vita nelle pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- mediante l'utilizzo degli electronic patient-reported outcomes (ePROs).

Al contempo, lo studio si prefigge di analizzare l'efficacia e l'affidabilità degli ePROs in un contesto di emergenza come la pandemia COVID-19.

2.2. MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto in 71 centri e ambienti clinici in Germania, tra cui università, ospedali e studi privati.

Ulteriori informazioni, inclusi i siti partecipanti, possono essere trovate su <http://www.precycle.info>.

Per la valutazione dell'impatto della pandemia COVID-19 sulla qualità di vita è stato utilizzato il sistema ePROs CANKADO, una piattaforma digitale eHealth di supporto al trattamento che include:

- Documentazione sull'assunzione giornaliera di farmaci;
- Documentazione giornaliera della qualità di vita (QoL) tramite la compilazione del questionario EQ-VAS;
- Documentazione di sintomi tramite l'attivazione del questionario TSQ;
- Funzioni di feedback (PRO-React);
- Valutazione funzionale tramite la compilazione del questionario FACT-B ogni 28 giorni (comprendente il FACT-G).

Il sistema CANKADO include una matrice di risposta per le raccomandazioni alle pazienti su come chiarire le loro osservazioni con i centri di supervisione:

- Livello 1: indirizzare le proprie osservazioni alla prossima visita programmata;
- Livello 2: contattare il centro di riferimento prontamente;
- Livello 3: contattare il centro di riferimento oggi o visitare il pronto soccorso;

Informazioni sull'inserimento dei dati, la codifica e le politiche di sicurezza per il sistema eHealth CANKADO possono essere trovate su <https://cankado.com/policy>.

Le pazienti dello studio sono state invitate a compilare il questionario EQ-VAS ogni giorno.

Un ulteriore questionario sintomatico, il Triggered Symptoms Questionnaire (TSQ), veniva attivato se il sistema CANKADO rilevava un cambiamento imprevisto e inatteso nei valori longitudinali EQ-VAS.

Il TSQ comprende 13 sintomi/segni (febbre, sudorazione notturna, mancanza di respiro, sanguinamento, perdita dell'appetito, mucosite, nausea, vomito, diarrea, perdita di capelli, affaticamento, disturbi visivi, cambiamenti della pelle) e un'ulteriore domanda sul cambiamento dei farmaci autosomministrati, inclusi gli integratori nutrizionali.

Tutte le opzioni di risposta del TSQ sono state classificate in base ai Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versione 5.0. Quest'ultimo presenta per ogni sintomo i seguenti livelli di severità:

- Grado 1: lieve, asintomaticità o lievi sintomi, intervento non indicato;
- Grado 2: moderato, indicato intervento locale o non invasivo;
- Grado 3: grave o significativo dal punto di vista medico ma non in immediato pericolo di vita, indicato il ricovero in ospedale o il prolungamento del ricovero;
- Grado 4: conseguenze pericolose per la vita, è richiesto un intervento urgente;
- Grado 5: morte legata all'evento avverso;

Ciascuna paziente è stata invitata a compilare i questionari FACT-B e FACT-G ogni 28 giorni.

Il questionario FACT-B (The Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast) è uno strumento costituito da 37 item progettato per misurare cinque domini relativi alla qualità di vita legata alla salute (HRQoL) nelle pazienti con carcinoma mammario:

- Physical well-being (PWB): 7 item, misura il grado in cui la malattia influenza la capacità di svolgere le attività quotidiane e il lavoro;
- Social/family well-being (SWB): 7 item, esamina l'impatto della malattia sulle relazioni con la famiglia e gli amici, nonché sul supporto emotivo ricevuto;
- Emotional well-being (EWB): 6 item, valuta la frequenza e l'intensità di emozioni negative (come ansia, depressione) e positive (come speranza e felicità) associate alla malattia;
- Functional well-being (FWB): 7 item, indaga il livello di affaticamento e di disturbi fisici generali che possono influenzare la capacità di svolgere attività quotidiane a causa della malattia;
- Breast cancer subscale (BCS): 10 item, esamina specificamente l'impatto del carcinoma mammario sulla qualità di vita, includendo preoccupazioni legate alla malattia stessa, come il dolore, i cambiamenti nel corpo e la preoccupazione per la salute futura;

Ogni item ha un punteggio da 0 (per nulla) a 5 (moltissimo), con un punteggio finale compreso tra 0 e 185. Il punteggio è direttamente proporzionale a un miglioramento della qualità di vita.

Il questionario FACT-G (The Functional Assessment of Cancer Therapy – General) è uno strumento costituito da 27 item progettato per misurare quattro domini relativi alla qualità di vita legata alla salute (HRQoL) nei pazienti oncologici:

- Physical well-being (PWB): 7 item, misura il grado in cui la malattia influenza la capacità di svolgere le attività quotidiane e il lavoro;
- Social/family well-being (SWB): 7 item, esamina l'impatto della malattia sulle relazioni con la famiglia e gli amici, nonché sul supporto emotivo ricevuto;

- Emotional well-being (EWB): 6 item, valuta la frequenza e l'intensità di emozioni negative (come ansia, depressione) e positive (come speranza e felicità) associate alla malattia;
- Functional well-being (FWB): 7 item, indaga il livello di affaticamento e di disturbi fisici generali che possono influenzare la capacità di svolgere attività quotidiane a causa della malattia;

Ogni item ha un punteggio da 0 (per nulla) a 5 (moltissimo), con un punteggio finale compreso tra 0 e 135. Il punteggio è direttamente proporzionale ad un miglioramento della qualità di vita.

2.2.1. Popolazione in studio

Partecipanti

Il campione è costituito da pazienti con una diagnosi confermata istologicamente o citologicamente di carcinoma mammario HR+/HER2- localmente avanzato o metastatico in trattamento con Palbociclib ed endocrinoterapia costituita da un inibitore dell'aromatasi (AI) o, nelle pazienti con precedente terapia endocrina, Fulvestrant, con l'aggiunta per le pazienti in pre/peri-menopausa di un agonista LHRH.

Lo studio ha arruolato 309 pazienti che hanno compilato gli ePROs durante il trattamento. Dell'intero campione, 230 pazienti (74.4%) hanno attraversato il periodo pandemico COVID-19.

Il periodo della pandemia COVID-19 è stato considerato a partire da marzo 2020.

La prima paziente è stata arruolata il 23 febbraio 2016 e l'ultima paziente è stata arruolata il 28 luglio 2021.

Criteri di inclusione ed esclusione

Criteri di inclusione:

- Consenso informato alla partecipazione allo studio Precycle;
- Pazienti donne in post- o pre/peri-menopausa;
- Età ≥ 18 anni;
- Pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato (non operabile) o metastatico HR-positivo ed HER2-negativo;
- Pazienti che sono candidate appropriate per una terapia di combinazione con Inibitori dell'aromatasi + Palbociclib;
- Pazienti che hanno già ricevuto una terapia endocrina e che sono candidate appropriate per una terapia di combinazione Fulvestrant + Palbociclib;

- Una linea precedente di chemioterapia e/o un massimo di due linee di terapia endocrina per il carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico è/sono permesse;
- Pazienti in peri-/pre-menopausa dovrebbero ricevere in aggiunta un LHRH-agonista;
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-2;
- Adeguata funzione dell'organo e del midollo;
- Test sierico di gravidanza negativo al baseline per le pazienti con potenziale rischio di gravidanza e volontà di utilizzo di una contraccezione non ormonale altamente efficace;
- Risoluzione di tutti gli effetti tossici acuti indotti dalla terapia precedente;
- Volontà e capacità di utilizzare CANKADO;
- Disponibilità di Hardware con accesso a Internet (computer e/o tablet e/o smartphone);
- Capacità e volontà della paziente di firmare il modulo di consenso informato scritto;

Criteria di esclusione:

- Ipsensibilità o controindicazione nota all'inibitore dell'aromatasi, Fulvestrant, Palbociclib o LHRH-agonisti (se pre-menopausa);
- Precedente trattamento con qualsiasi inibitore CDK;
- Diffusione localmente avanzata o metastatica, sintomatica, con diffusione viscerale, con rischio di complicazioni a rischio di vita nel breve termine;
- Metastasi attive note del SNC sintomatiche o non controllate;
- Uso corrente di cibo o farmaci noti per essere potenti inibitori o induttori di CYP3A4;
- Alto rischio cardiovascolare;
- Diagnosi di una seconda neoplasia negli ultimi 5 anni prima dall'iscrizione, ad eccezione di tumori della pelle a cellule basali o squamosi adeguatamente trattati, o di carcinoma in situ della cervice;
- Partecipazione ad altre sperimentazioni cliniche che comportano la sperimentazione di farmaci entro due settimane dall'inizio dello studio in corso e/o durante la partecipazione allo studio;
- Donne che allattano;
- Speranza di vita < 3 mesi;
- Infezione nota con HIV, virus dell'epatite B o virus dell'epatite C;
- Malattia sistemica concomitante grave/incontrollata e/o condizione sociale/psichiatrica che potrebbe interferire con il trattamento previsto e con l'adesione della paziente al protocollo;
- Incapacità giuridica o capacità giuridica limitata;

Trattamento

Le pazienti assegnate alla combinazione di Palbociclib con un inibitore dell'aromatasi ricevono:

- Palbociclib: 125 mg per via orale, una volta al giorno (somministrato dal giorno 1 al giorno 21 di ogni ciclo di 28 giorni, seguito da 7 giorni di riposo);
- Inibitore dell'aromatasi: per via orale, una volta al giorno, in somministrazione continua;
- LHRH-agonista: aggiunto per le pazienti in pre- o peri-menopausa;

Le pazienti assegnate alla combinazione di Palbociclib con Fulvestrant ricevono:

- Palbociclib: 125 mg per via orale, una volta al giorno (somministrato dal giorno 1 al giorno 21 di ogni ciclo di 28 giorni, seguito da 7 giorni di riposo);
- Fulvestrant: 500 mg per via intramuscolare nei giorni 1 e 14 del ciclo 1, e successivamente ogni 28 giorni (± 7 giorni);
- LHRH-agonista: aggiunto per le pazienti in pre- o peri-menopausa;

Tutti i trattamenti antitumorali utilizzati nello studio sono approvati e conformi alle linee guida nazionali di trattamento.

2.2.2. Considerazioni statistiche

I calcoli statistici sono stati eseguiti utilizzando il software R package version 4.3.1.

La compliance è stata valutata come il rapporto tra i giorni effettivi di trattamento svolti e i giorni attesi di terapia.

Per valutare l'impatto della pandemia COVID-19 sulla compliance al trattamento e sulla qualità di vita, misurata con EQ-VAS, FACT-B e FACT-G, confrontando le pazienti arruolate nel periodo non pandemico e le pazienti arruolate durante il periodo pandemico, è stato utilizzato il test di Mann-Whitney U.

Per valutare l'impatto della pandemia COVID-19 sulla qualità di vita, misurata con EQ-VAS, FACT-B e FACT-G, considerando unicamente le pazienti che hanno attraversato nel corso del loro arruolamento il periodo pandemico, è stato utilizzato il test di correlazione di Spearman per variabili non normali.

Per confrontare i gruppi di pazienti che hanno manifestato sintomi nel periodo non pandemico, nel periodo di inizio pandemia e nel periodo successivo all'inizio della pandemia COVID-19, è stato utilizzato ANOVA test.

2.3. RISULTATI

2.3.1. Descrizione della popolazione in studio

Dal 23 febbraio 2016 al 28 luglio 2021 sono state arruolate 309 pazienti.

Tutte le pazienti hanno utilizzato la piattaforma CANKADO per compilare gli ePROs durante l'arruolamento.

Di queste:

- 241 pazienti (78%) hanno compilato l'EQ-VAS
- 297 pazienti (96.1%) hanno compilato il FACT-B
- 295 pazienti (95.5%) hanno compilato il FACT-G

Dell'intero campione in studio, 231 pazienti (74.8%) sono state arruolate durante la pandemia COVID-19.

Delle pazienti arruolate durante la pandemia:

- 178 pazienti (57.6%) hanno compilato l'EQ-VAS
- 224 pazienti (72.5%) hanno compilato il FACT-B
- 224 pazienti (72.5%) hanno compilato il FACT-G

Dell'intero campione in studio, 78 pazienti (25.2%) non sono state arruolate durante la pandemia (ultimo ePRO compilato prima di marzo 2020).

Delle pazienti non arruolate durante la pandemia:

- 63 pazienti (20.4%) hanno compilato l'EQ-VAS
- 73 pazienti (23.6%) hanno compilato il FACT-B
- 71 pazienti (23%) hanno compilato il FACT-G

La compliance media al trattamento orale, misurata come il rapporto tra i giorni di trattamento effettivi e i giorni di trattamento attesi, è stata del 59% con una variabilità (deviazione standard del 37%) in tutte le pazienti.

Il Triggered Symptoms Questionnaire (TSQ) è stato attivato con le seguenti frequenze:

SINTOMO	N° PAZIENTI NEL PERIODO PRECEDENTE LA PANDEMIA	N° PAZIENTI NEL PERIODO INIZIALE DELLA PANDEMIA
FEBBRE	5 (1.6%)	8 (2.6%)
SUDORAZIONE NOTTURNA	73 (23.6%)	59 (19.1%)
MANCANZA DI RESPIRO	58 (18.8%)	43 (13.9%)
SANGUINAMENTO	8 (2.6%)	13 (4.2%)
PERDITA DI APPETITO	22 (7.1%)	17 (5.5%)
MUCOSITE	25 (8.1%)	25 (8.1%)
NAUSEA	19 (6.1%)	18 (5.8%)
VOMITO	5 (1.6%)	6 (1.9%)
DIARREA	16 (5.2%)	8 (2.6%)
PERDITA DI CAPELLI	22 (7.1%)	17 (5.5%)
AFFATICAMENTO	107 (34.6%)	82 (26.5%)
DISTURBI VISIVI	19 (6.1%)	17 (5.5%)
CAMBIAMENTI DELLA PELLE	12 (3.9%)	21 (6.8%)
CAMBIAMENTI DEI FARMACI AUTOSOMMINISTRATI	23 (7.4%)	12 (3.9%)

Tabella 6. La tabella evidenzia il numero delle pazienti sintomatiche (score 1,2,3) a cui è stato attivato il TSQ nel periodo precedente la pandemia e nel periodo iniziale della pandemia.

NB: il periodo precedente la pandemia corrisponde alla prima compilazione del TSQ all'inizio dell'arruolamento della paziente; il periodo iniziale della pandemia corrisponde alla prima compilazione del TSQ da marzo 2020.

2.3.2. Impatto della pandemia COVID-19 sulla qualità di vita e compliance

Nella prima parte dell'analisi sono state incluse sia le pazienti che non hanno attraversato la pandemia COVID-19 sia le pazienti che l'hanno attraversata, al fine di confrontare la qualità di vita, valutata con i questionari EQ-VAS, FACT-B e FACT-G, e la compliance al trattamento orale tra il periodo precedente la pandemia e il periodo pandemico.

La differenza percentuale tra il punteggio iniziale (prima compilazione all'inizio dell'arruolamento) e il punteggio finale (ultima compilazione alla fine dell'arruolamento) dei questionari EQ-VAS, FACT-B e FACT-G non ha mostrato alcuna differenza statisticamente significativa tra le pazienti arruolate precedentemente e le pazienti arruolate durante la pandemia COVID-19.

- EQ-VAS: $W=9184$, $p \text{ value}=0.62$
- FACT-B: $W=9159.5$, $p \text{ value}=0.83$
- FACT-G: $W=7887.5$, $p \text{ value}=0.92$

La differenza in termini di compliance al trattamento orale, tra le pazienti arruolate precedentemente e le pazienti arruolate durante la pandemia COVID-19, non ha mostrato alcuna differenza statisticamente significativa ($W=9318$, $p \text{ value}=0.65$).

Nella seconda parte dell'analisi sono state incluse esclusivamente le pazienti che hanno attraversato la pandemia COVID-19.

Si è inizialmente valutato l'impatto sulla qualità di vita, utilizzando i questionari EQ-VAS, FACT-B e FACT-G, per ciascuna paziente arruolata durante il periodo pandemico, confrontando il primo punteggio del questionario compilato all'inizio dell'arruolamento con il primo punteggio del questionario compilato a partire dall'inizio della pandemia COVID-19 (marzo 2020).

Dopo aver valutato l'impatto sulla qualità di vita all'inizio della pandemia COVID-19, è stata eseguita la medesima valutazione anche per la fase successiva all'inizio della pandemia, sempre considerando i questionari EQ-VAS, FACT-B e FACT-G.

Per ciascuna paziente, il primo punteggio del questionario compilato a partire dall'inizio della pandemia COVID-19 (marzo 2020) è stato confrontato con il punteggio finale del questionario (ultima compilazione alla fine dell'arruolamento della paziente).

Per approfondire le differenze tra FACT-B e FACT-G, è stato analizzato l'indicatore BSC (Breast Cancer Subscale), presente nel FACT-B e non nel FACT-G.

Inoltre, è stata condotta un'analisi dettagliata di ciascun indicatore costituente sia il FACT-B sia il FACT-G:

- PWB (Physical well-being)
- SWB (Social/family well-being)
- EWB (Emotional well-being)
- FWB (Functional well-being)

EQ-VAS

La pandemia COVID-19 ha influito sulla qualità di vita, valutata con il questionario EQ-VAS, in maniera statisticamente significativa e con una forte correlazione tra il periodo precedente e l'inizio della pandemia ($r=0.81$, $S=177884$, $p \text{ value} < 2.2e-16$). Anche nel periodo successivo all'inizio della pandemia, la qualità di vita ha continuato a essere influenzata in maniera statisticamente significativa e con una forte correlazione ($r=0.68$, $S=293234$, $p \text{ value} < 2.2e-16$).

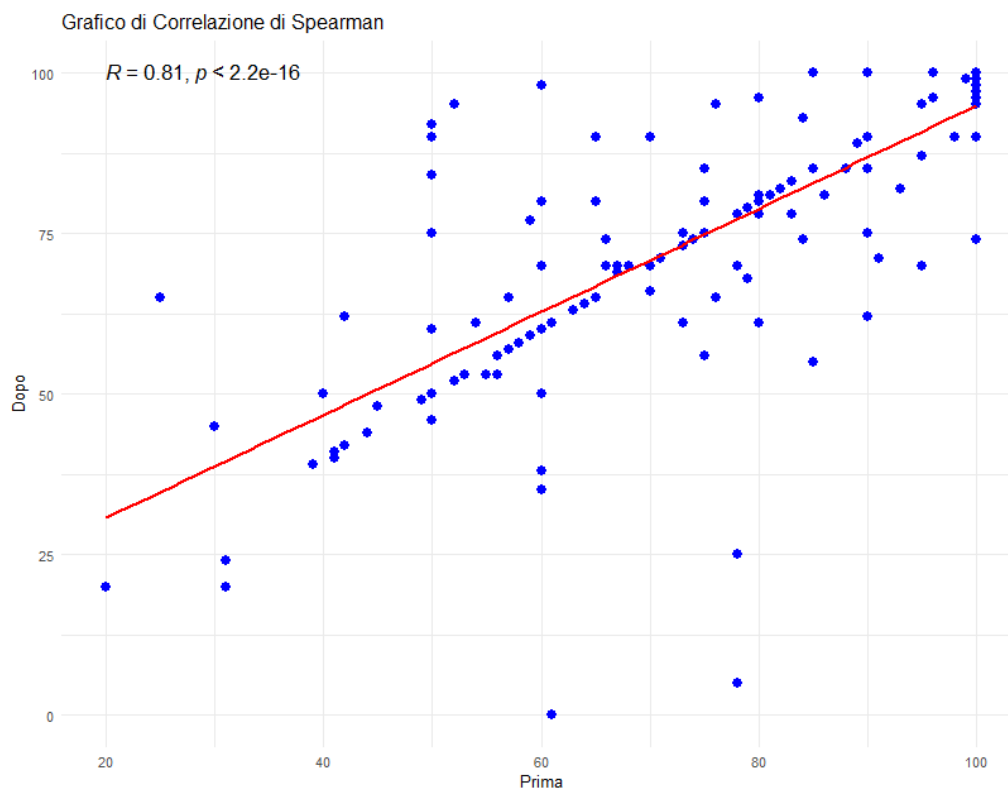


Figura 1: scatterplot che evidenzia la modifica della qualità di vita, valutata con EQ-VAS, tra il periodo pre-pandemia e l'inizio del periodo pandemico.

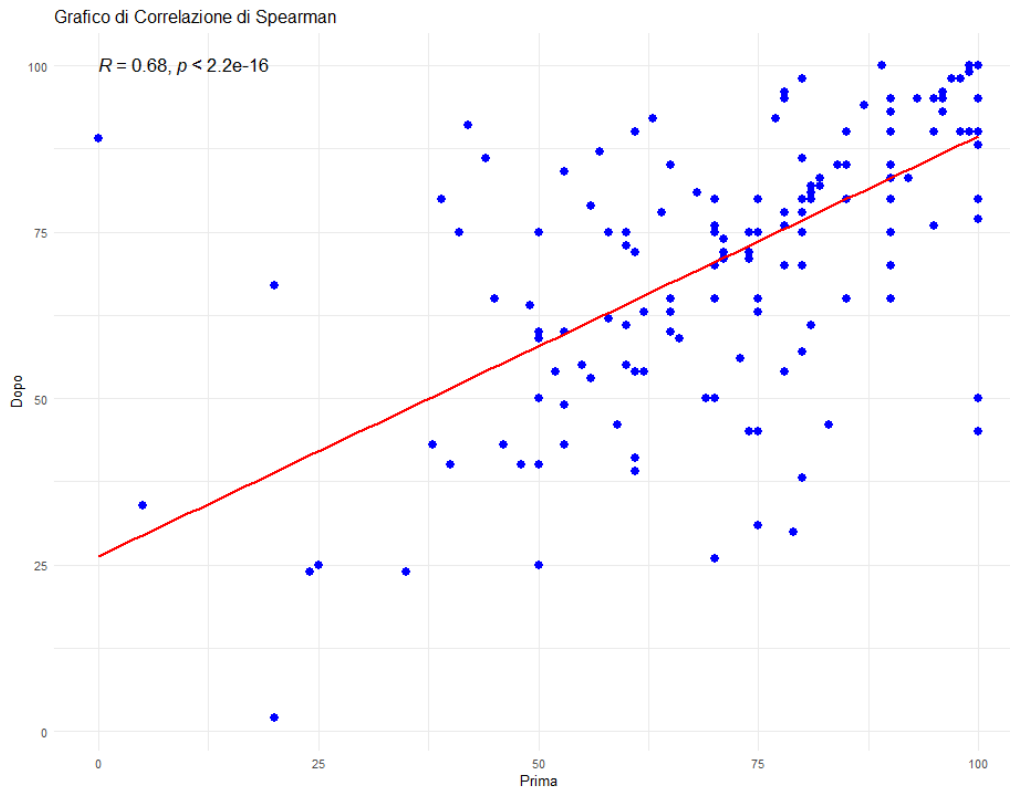


Figura 2: scatterplot che evidenzia la modifica della qualità di vita, valutata con EQ-VAS, tra il periodo iniziale e successivo della pandemia.

FACT-B

La pandemia COVID-19 ha influito sulla qualità di vita, valutata con il questionario FACT-B, in maniera statisticamente significativa e con una forte correlazione tra il periodo precedente e l'inizio della pandemia ($r=0.84, S=303604, p \text{ value} < 2.2e-16$).

Anche nel periodo successivo all'inizio della pandemia, la qualità di vita ha continuato a essere influenzata in maniera statisticamente significativa e con una forte correlazione ($r=0.75, S=459689, p \text{ value} < 2.2e-16$).

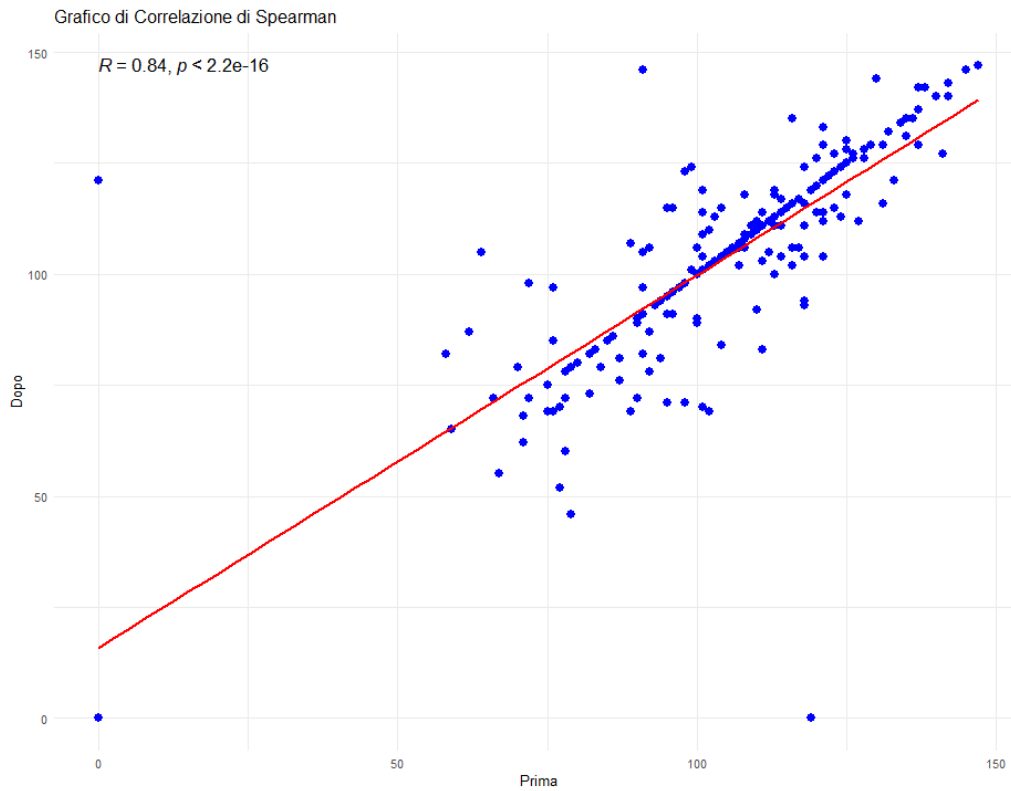


Figura 3: scatterplot che evidenzia la modifica della qualità di vita, valutata con FACT-B, tra il periodo pre-pandemia e l'inizio del periodo pandemico.

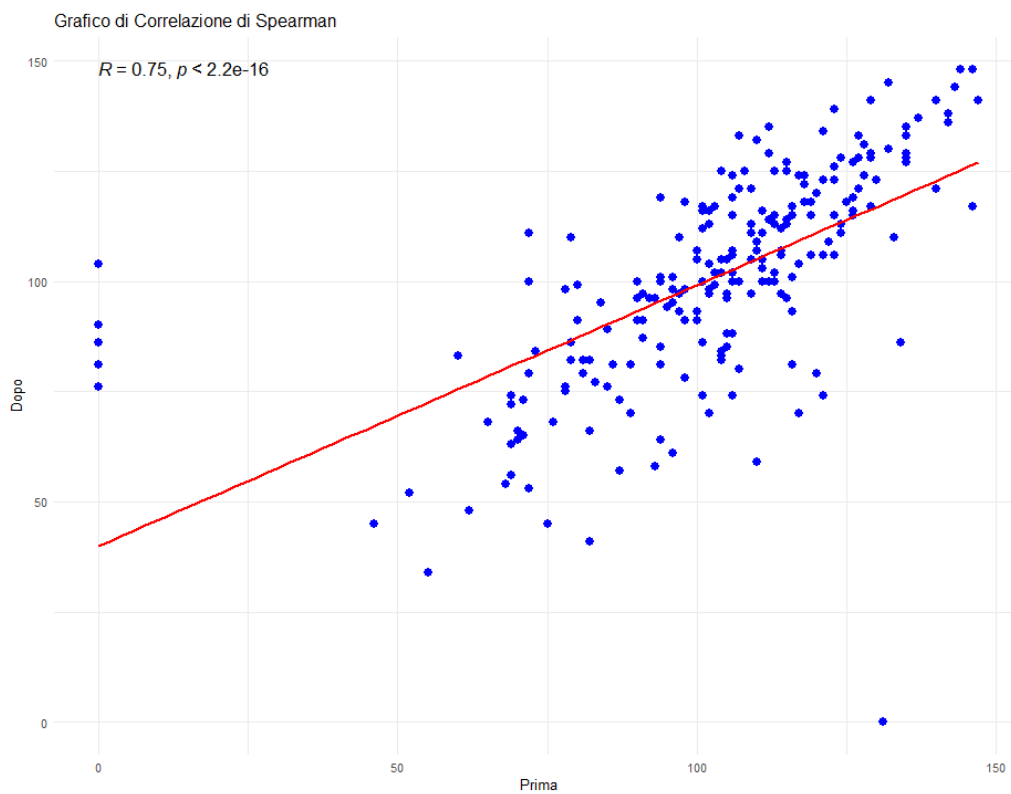


Figura 4: scatterplot che evidenzia la modifica della qualità di vita, valutata con FACT-B, tra il periodo iniziale e successivo della pandemia.

FACT-G

La pandemia COVID-19 ha influito sulla qualità di vita, valutata con il questionario FACT-G, in maniera statisticamente significativa e con una forte correlazione tra il periodo precedente e l'inizio della pandemia ($r=0.82$, $S=333574$, $p\text{-value} < 2.2e-16$).

Anche nel periodo successivo all'inizio della pandemia, la qualità di vita ha continuato a essere influenzata in maniera statisticamente significativa e con una forte correlazione ($r=0.69$, $S=5724444$, $p\text{ value} < 2.2e-16$).

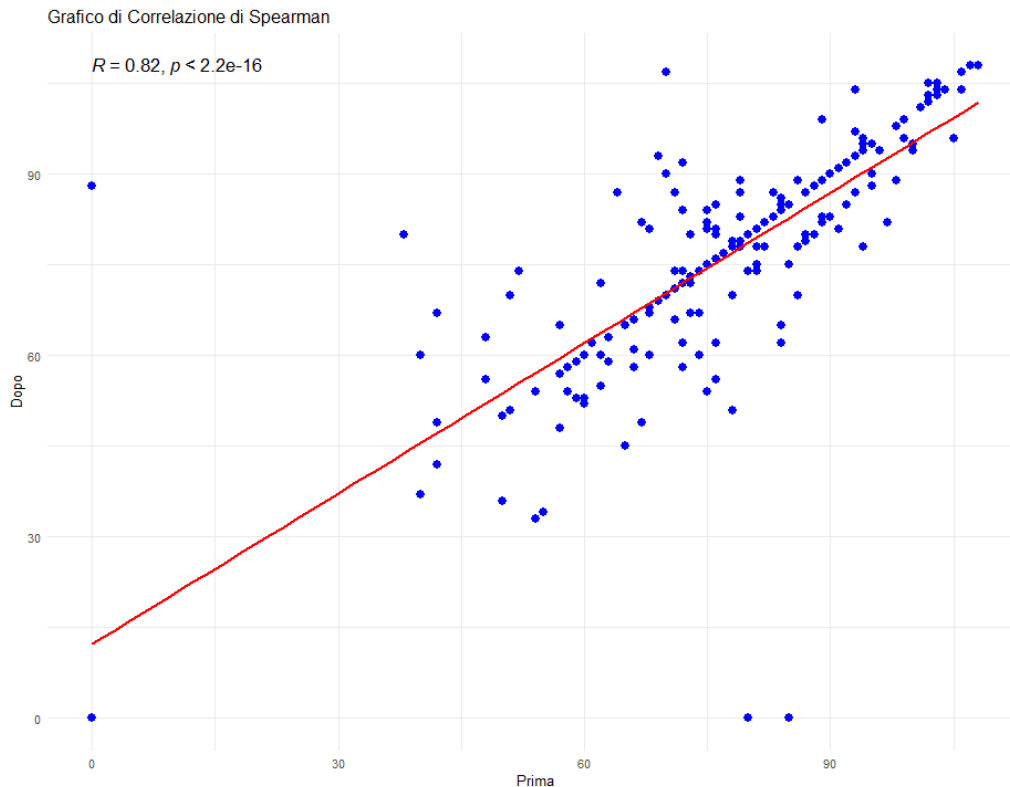


Figura 5: scatterplot che evidenzia la modifica della qualità di vita, valutata con FACT-G, tra il periodo pre-pandemia e l'inizio del periodo pandemico.

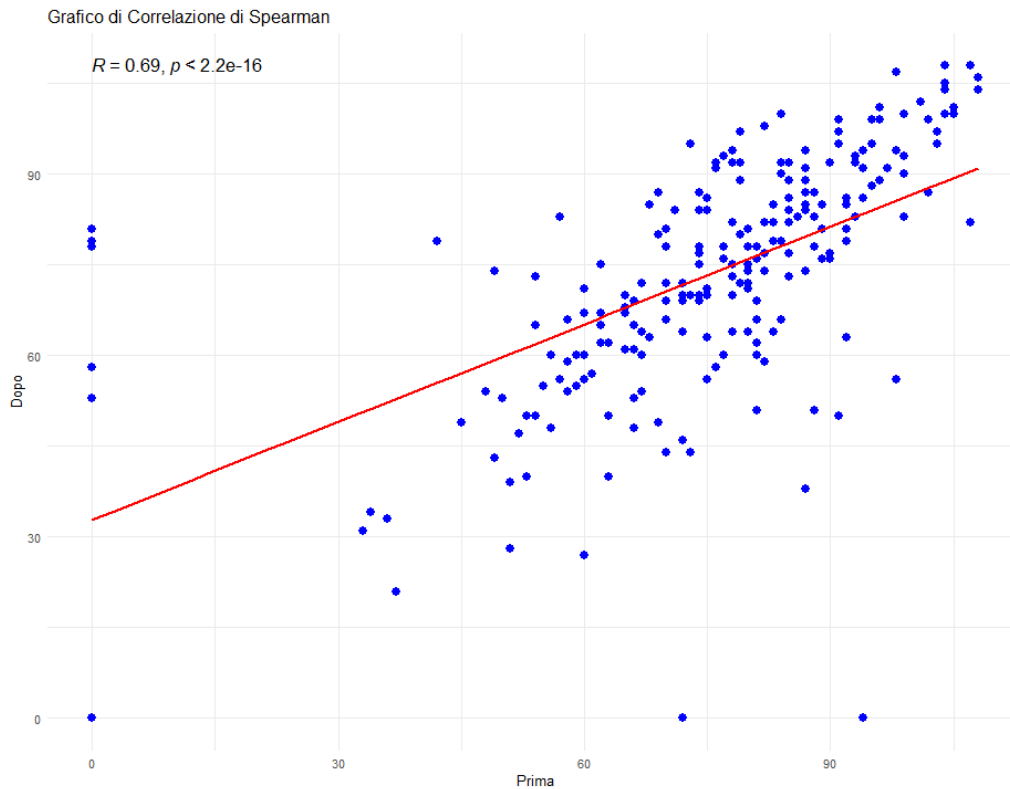


Figura 6: scatterplot che evidenzia la modifica della qualità di vita, valutata con FACT-G, tra il periodo iniziale e successivo della pandemia.

BCS (Breast-Cancer-Subscale)

La pandemia COVID-19 ha influito sulla sintomatologia specifica da carcinoma mammario, valutata con il BCS, in maniera statisticamente significativa e con una forte correlazione tra il periodo precedente e l'inizio della pandemia ($r=0.83$, $S=321418$, $p \text{ value} < 2.2e-16$).

Anche nel periodo successivo all'inizio della pandemia, tale correlazione si è mantenuta statisticamente significativa e con una forte correlazione ($r=0.72$, $S=524583$, $p \text{ value} < 2.2e-16$).

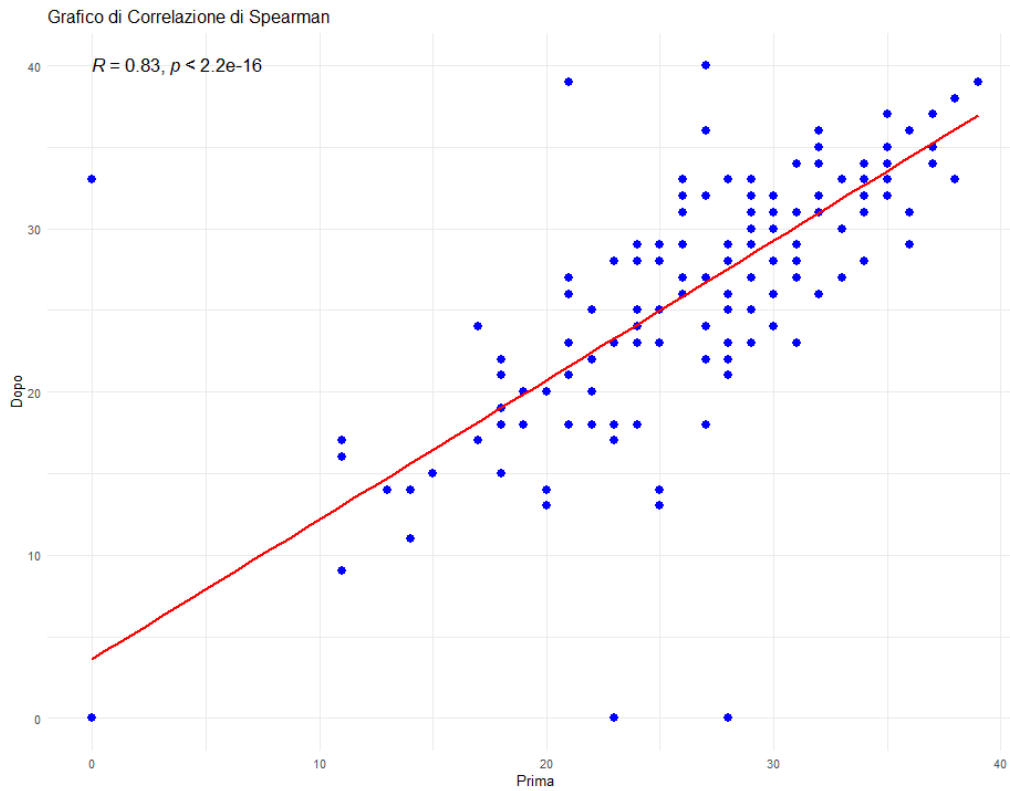


Figura 7: scatterplot che evidenzia la modifica della qualità di vita, valutata con BCS, tra il periodo pre-pandemia e l'inizio del periodo pandemico.

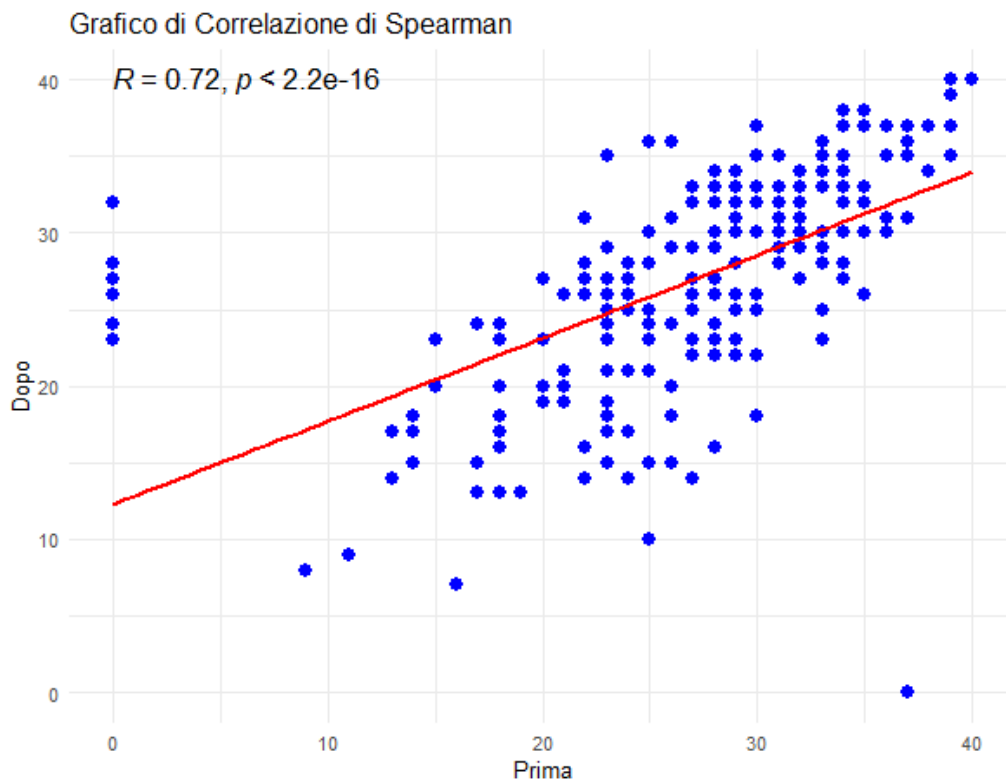


Figura 8: scatterplot che evidenzia la modifica della qualità di vita, valutata con BCS, tra il periodo iniziale e successivo della pandemia.

SWB (Social-Well-Being)

La pandemia COVID-19 ha influito sugli aspetti sociali della qualità di vita, valutati con il SWB, in maniera statisticamente significativa e con una forte correlazione tra il periodo precedente e l'inizio della pandemia ($r=0.83$, $S=322431$, $p \text{ value} < 2.2e-16$).

Anche nel periodo successivo all'inizio della pandemia, tale correlazione si è mantenuta statisticamente significativa e con una forte correlazione ($r=0.66$, $S=623316$, $p \text{ value} < 2.2e-16$)

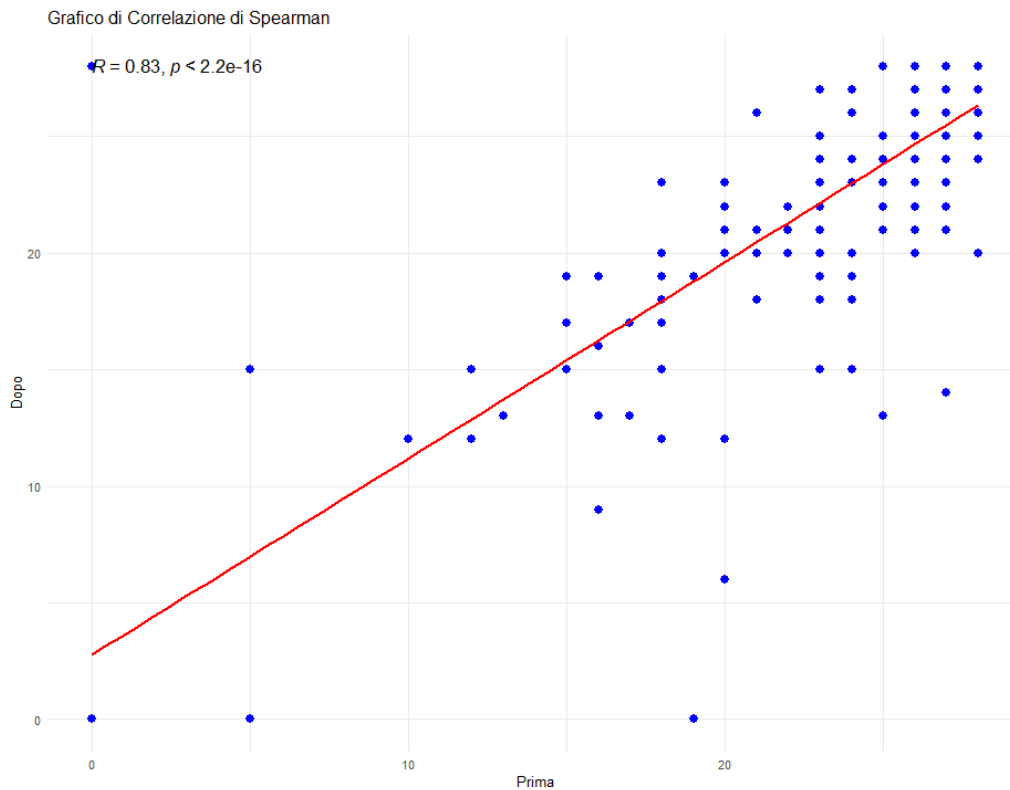


Figura 9: scatterplot che evidenzia la modifica della qualità di vita, valutata con SWB, tra il periodo pre-pandemia e l'inizio del periodo pandemico.

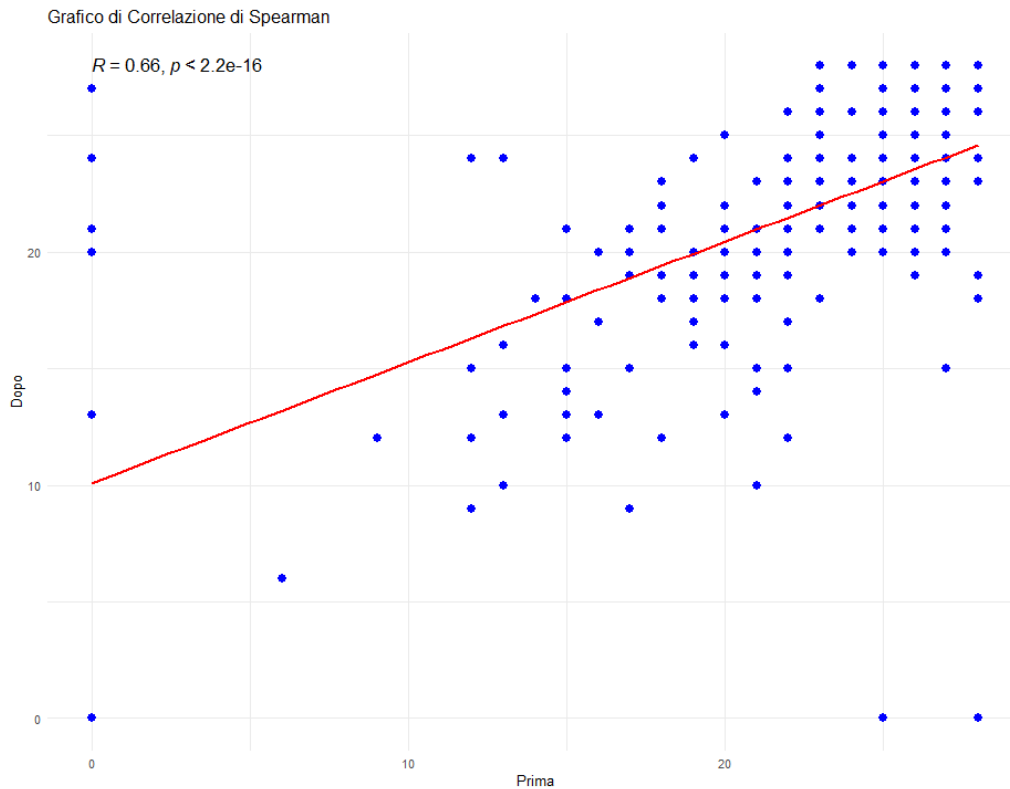


Figura 10: scatterplot che evidenzia la modifica della qualità di vita, valutata con SWB, tra il periodo iniziale e successivo della pandemia.

EWB (Emotional-Well-Being)

La pandemia COVID-19 ha influito sugli aspetti emotivi della qualità di vita, valutati con EWB, in maniera statisticamente significativa e con una forte correlazione tra il periodo precedente e l'inizio della pandemia ($r=0.80$, $S=369504$, $p \text{ value} < 2.2e-16$).

Anche nel periodo successivo all'inizio della pandemia, tale correlazione si è mantenuta statisticamente significativa e con una forte correlazione ($r=0.64$, $S=672587$, $p \text{ value} < 2.2e-16$).

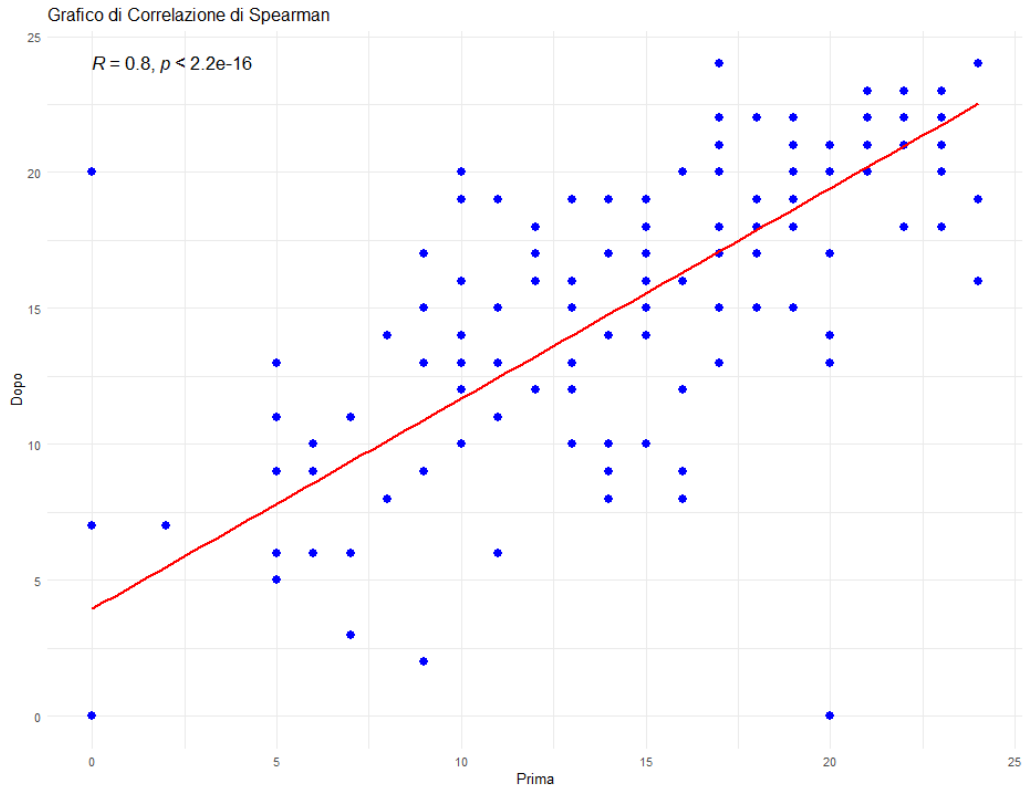


Figura 11: scatterplot che evidenzia la modifica della qualità di vita, valutata con EWB, tra il periodo pre-pandemia e l'inizio del periodo pandemico.

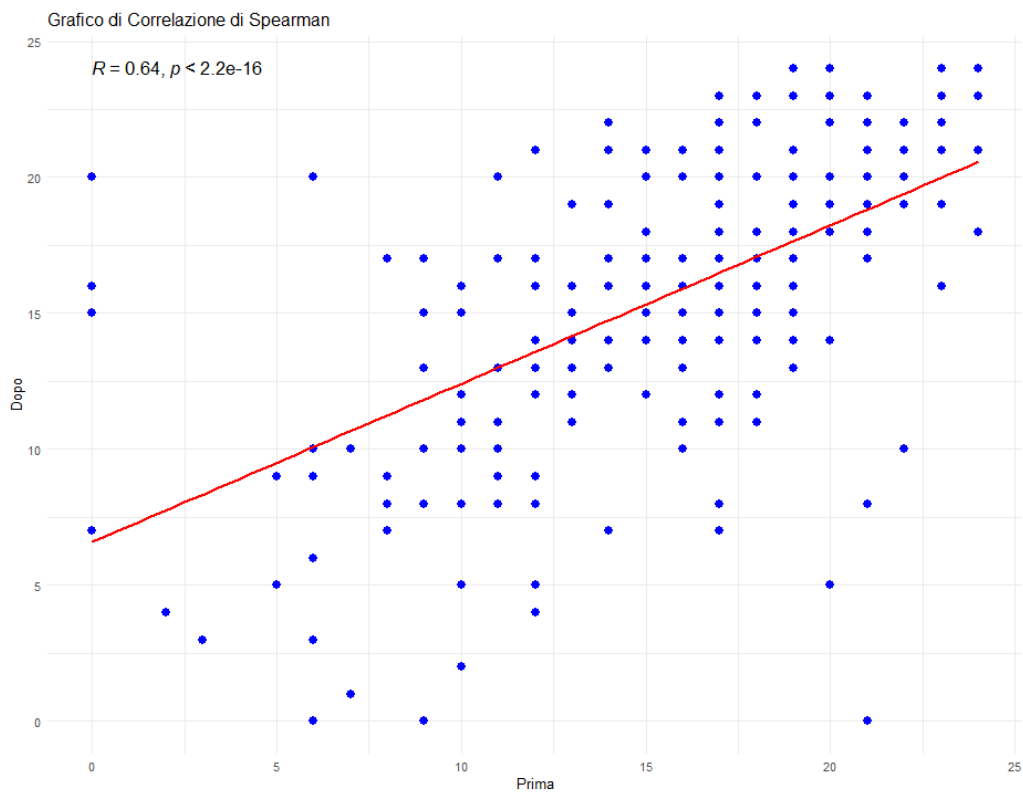


Figura 12: scatterplot che evidenzia la modifica della qualità di vita, valutata con EWB, tra il periodo iniziale e successivo della pandemia.

FWB (Functional-Well-Being)

La pandemia COVID-19 ha influito sugli aspetti di funzionalità della qualità di vita, valutati con FWB, in maniera statisticamente significativa e con una forte correlazione tra il periodo precedente e l'inizio della pandemia ($r=0.83$, $S=318636$, $p\text{ value}<2.2e-16$). Anche nel periodo successivo all'inizio della pandemia, tale correlazione si è mantenuta statisticamente significativa e con una forte correlazione ($r=0.67$, $S=615847$, $p\text{ value}<2.2e-16$).

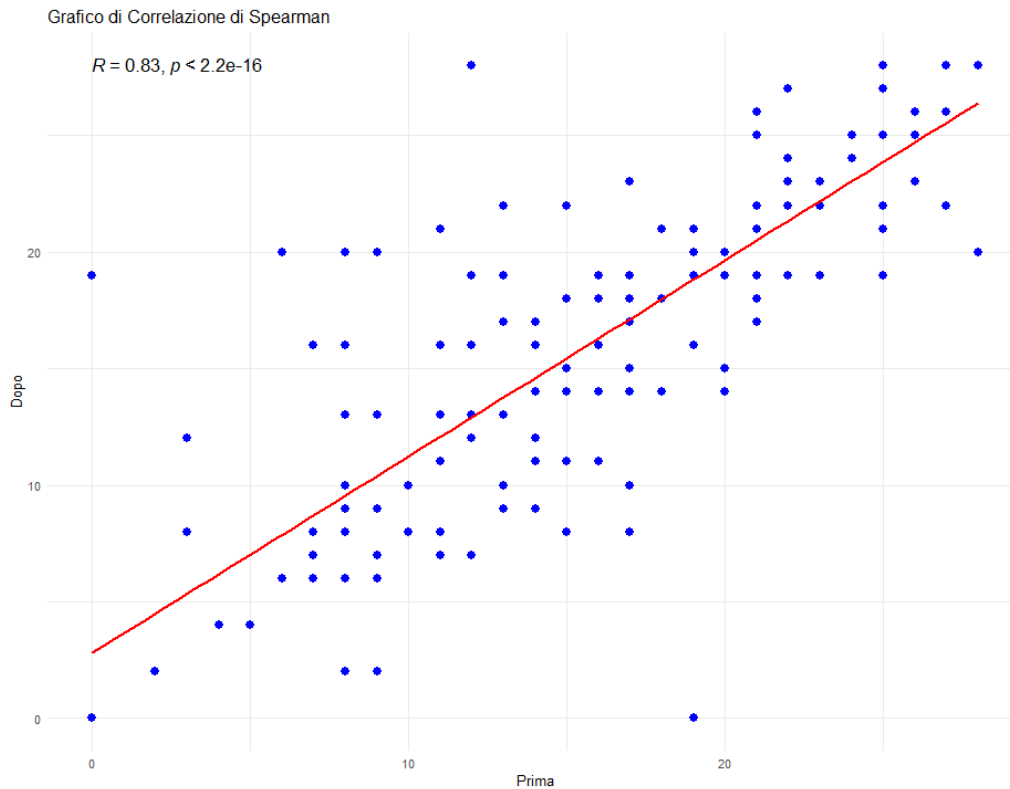


Figura 13: scatterplot che evidenzia la modifica della qualità di vita, valutata con FWB, tra il periodo pre-pandemia e l'inizio del periodo pandemico.

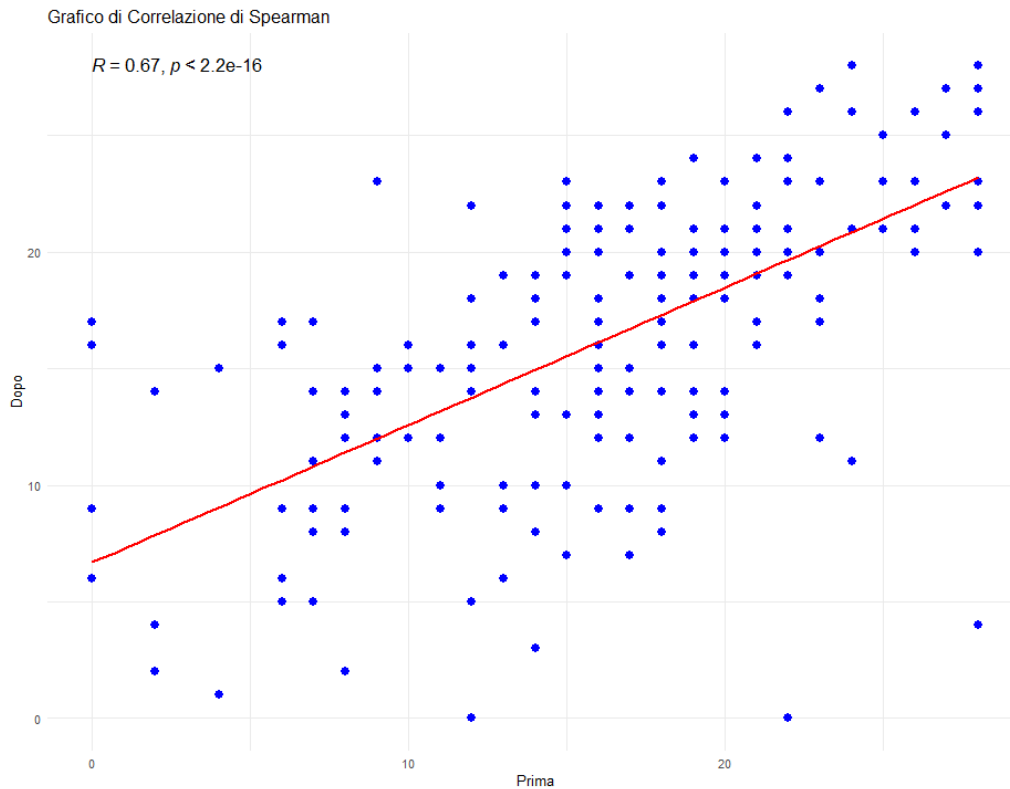


Figura 14: scatterplot che evidenzia la modifica della qualità di vita, valutata con FWB, tra il periodo iniziale e successivo della pandemia.

PWB (Physical-Well-Being)

La pandemia COVID-19 ha influito sugli aspetti riguardanti il benessere fisico della qualità di vita, valutati con PWB, in maniera statisticamente significativa e con una forte correlazione tra il periodo precedente e l'inizio della pandemia ($r=0.76$, $S=446904$, $p \text{ value} < 2.2e-16$).

Anche nel periodo successivo all'inizio della pandemia, tale correlazione si è mantenuta statisticamente significativa e con una forte correlazione ($r=0.64$, $S=656230$, $p \text{ value} < 2.2e-16$).

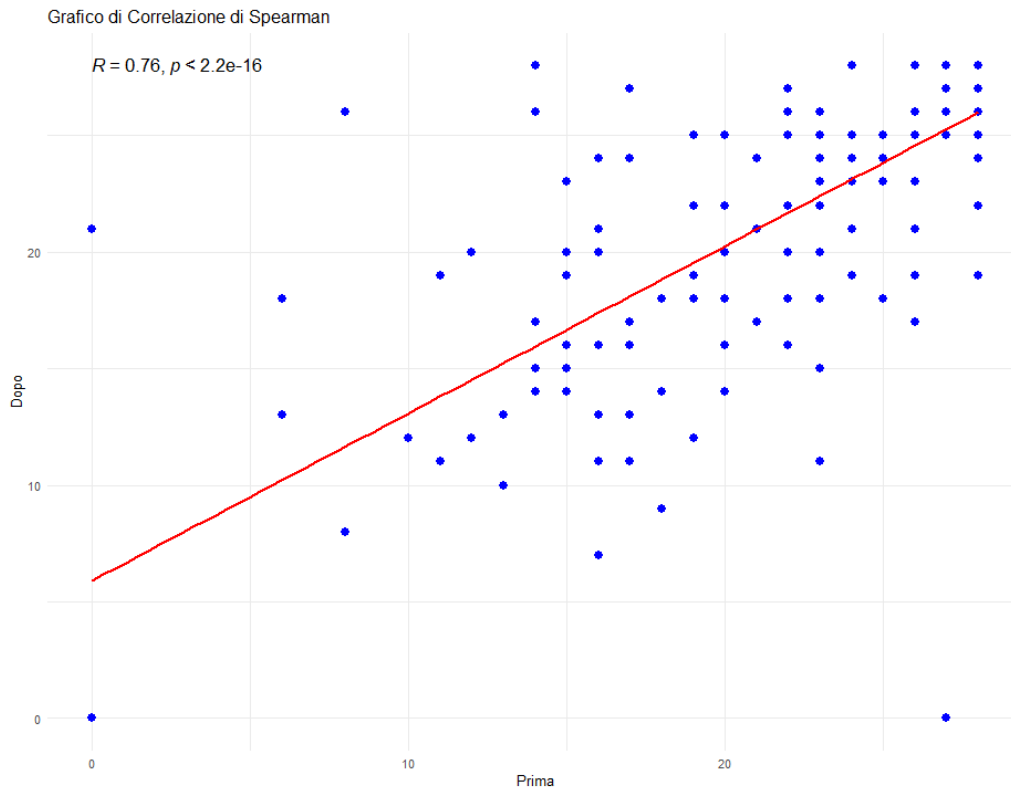


Figura 15: scatterplot che evidenzia la modifica della qualità di vita, valutata con PWB, tra il periodo pre-pandemia e l'inizio del periodo pandemico.

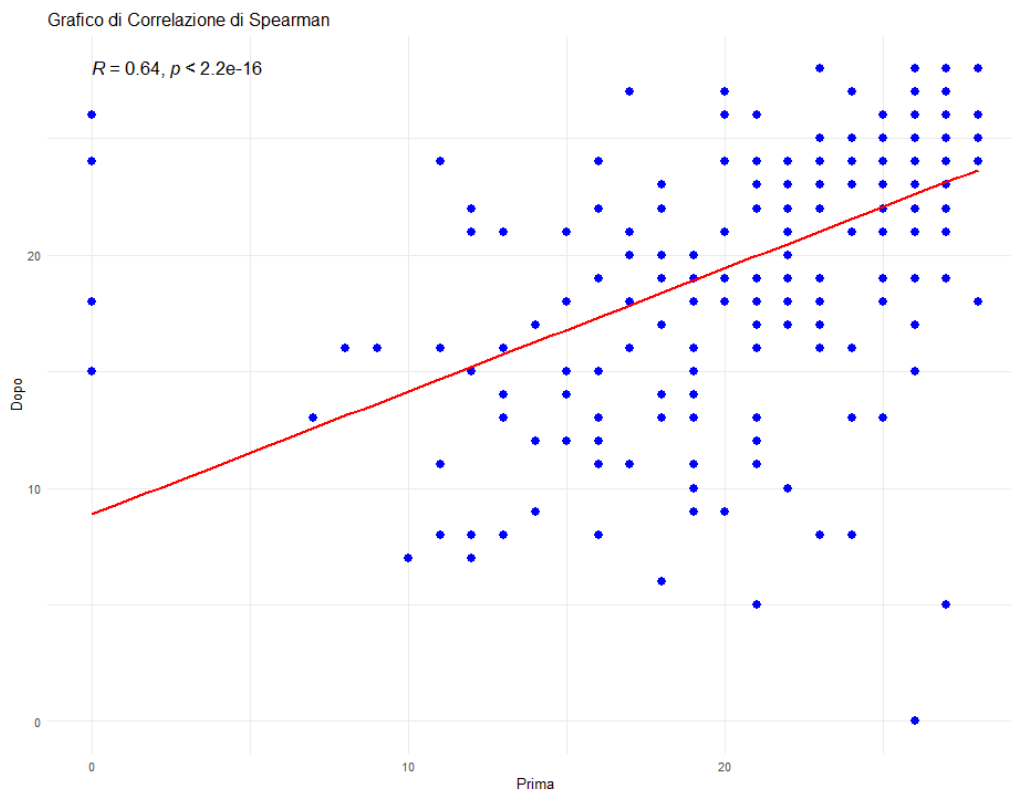


Figura 16: scatterplot che evidenzia la modifica della qualità di vita, valutata con PWB, tra il periodo iniziale e successivo della pandemia.

2.3.3. Impatto della pandemia COVID-19 sulla sintomatologia

Nell'analisi sono state incluse sia le pazienti che non hanno attraversato la pandemia COVID-19 sia le pazienti che l'hanno attraversata.

L'analisi ha inizialmente confrontato la presenza di sintomi tra il periodo precedente e iniziale della pandemia COVID-19, considerando rispettivamente i primi sintomi riportati dall'inizio dell'arruolamento e i primi sintomi riportati dall'inizio della pandemia.

È stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i due periodi ($F=360.3$, $p<0.01$), con una media di pazienti sintomatiche nella fase precedente la pandemia pari a 30.1 e una media di pazienti sintomatiche nella fase iniziale della pandemia pari a 25.6.

Successivamente, si è confrontato il periodo precedente la pandemia con il periodo successivo alla pandemia, considerando rispettivamente i primi sintomi riportati dall'inizio dell'arruolamento e gli ultimi sintomi riportati alla fine dell'arruolamento.

È stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i due periodi ($F=282.4$, $p<0.01$), con una media di pazienti sintomatiche nel periodo precedente la pandemia pari a 30.1 e una media di pazienti sintomatiche nel periodo successivo alla pandemia pari a 37.5.

Infine, si è comparata la sintomatologia tra il periodo iniziale della pandemia e il periodo successivo della pandemia, considerando rispettivamente i primi sintomi riportati dall'inizio della pandemia COVID-19 e gli ultimi sintomi riportati alla fine dell'arruolamento.

È stata riscontrata una differenza statisticamente significativa ($F=428.2$, $p<0.01$), con una media di pazienti sintomatiche nel periodo iniziale della pandemia pari a 25.6 e una media di pazienti sintomatiche nel periodo successivo alla pandemia pari a 37.5.

		PRE-PANDEMIA	ALLA PANDEMIA	POST-PANDEMIA
1	MUCOSITE	25 (8.1%)	25 (8.1%)	31 (10%)
2	NAUSEA	19 (6.1%)	18 (5.8%)	22 (7.1%)
3	INAPPETENZA	22 (7.1%)	17 (5.5%)	30 (9.7%)
4	VOMITO	5 (1.6%)	6 (1.9%)	9 (2.9%)
5	DIARREA	16 (5.2%)	8 (2.6%)	16 (5.2%)
6	FEBBRE	5 (1.6%)	8 (2.6%)	5 (1.6%)
7	SUDORAZIONE NOTTURNA	73 (23.6%)	59 (19.1%)	88 (28.5%)
8	DISPNEA	58 (18.8%)	43 (13.9%)	68 (22%)
9	SANGUINAMENTO	8 (2.6%)	13 (4.2%)	14 (4.5%)
10	PERDITA DI CAPELLI	22 (7.1%)	17 (5.5%)	30 (9.7%)
11	FATIGUE	107 (34.6%)	82 (26.5%)	111 (35.9%)
12	DISTURBI VISIVI	19 (6.1%)	17 (5.5%)	28 (9.1%)
13	ALTERAZIONI CUTANEE	12 (3.9%)	21 (6.8%)	35 (11.3%)
	MEDIA DI OGNI COLONNA	30,07692308	25,69230769	37,46153846

Tabella 7: tabella che evidenzia il numero delle pazienti sintomatiche per ciascun sintomo specifico (score 1,2,3) in ciascun periodo. Le percentuali sono state calcolate considerando come riferimento il numero totale delle pazienti nello studio (309 pazienti).

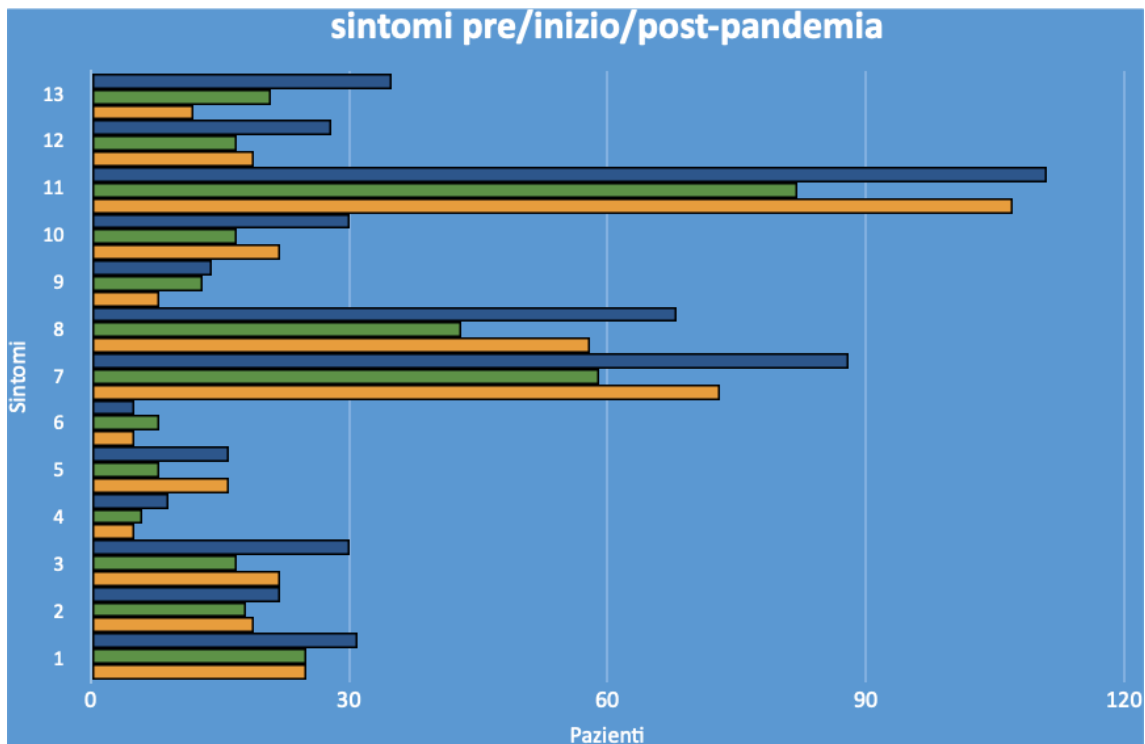


Figura 17: grafico che evidenzia la distribuzione delle pazienti sintomatiche nella pre-pandemia (colonna gialla), alla pandemia (colonna verde) e nel post-pandemia (colonna blu).

NB: i numeri crescenti nell'asse delle ordinate corrispondono rispettivamente al numero del sintomo presente nella tabella 7.

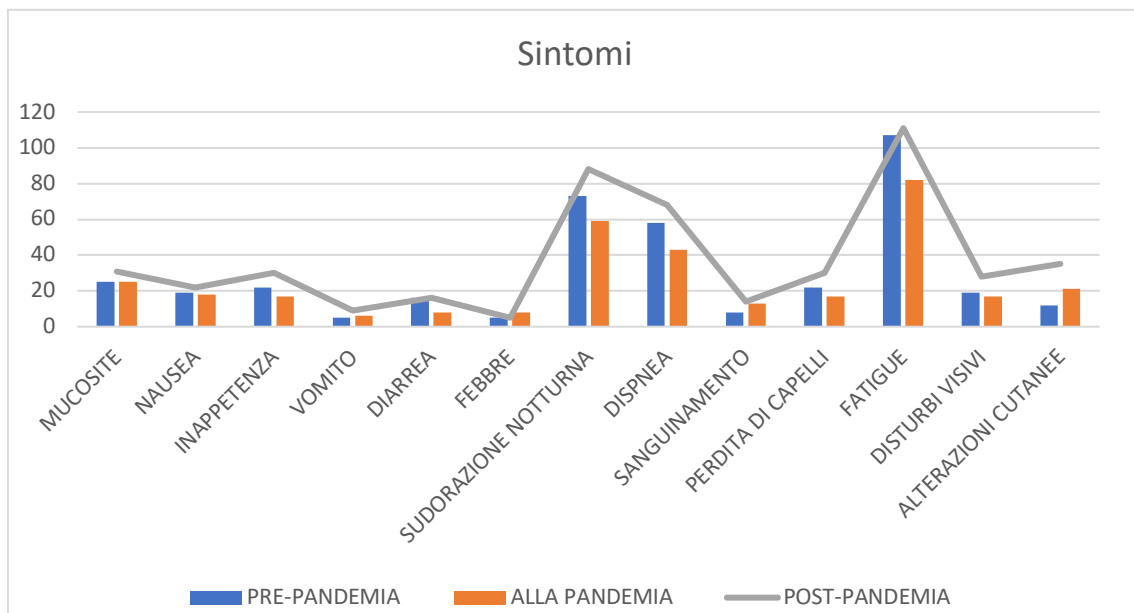


Figura 18: grafico che evidenzia la distribuzione delle pazienti sintomatiche.

2.4. DISCUSSIONE

Lo studio non ha rilevato differenze statisticamente significative nella qualità di vita e nell'aderenza al trattamento tra le pazienti arruolate prima e durante la pandemia COVID-19.

I risultati suggeriscono che nonostante l'evento pandemico e le relative misure adottate, la qualità di vita e l'aderenza al trattamento orale delle pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- non siano state gravemente compromesse.

La letteratura scientifica presenta risultati contrastanti sull'impatto della pandemia sulla qualità della vita dei pazienti oncologici.

Alcuni studi segnalano un aumento del distress psicologico e una riduzione della qualità di vita¹¹⁰, mentre altri suggeriscono un adattamento positivo dei pazienti ai nuovi modelli di gestione della malattia e del trattamento antitumorale.¹¹⁷

Questo studio si allinea più con il secondo gruppo di ricerca, suggerendo un adattamento efficace delle pazienti durante la pandemia.

Diversi fattori potrebbero aver potenzialmente contribuito a minimizzare l'impatto negativo della pandemia su questi aspetti specifici della vita delle pazienti.

L'utilizzo della telemedicina tramite la piattaforma CANKADO ha probabilmente garantito una continuità nell'assistenza medica, consentendo alle pazienti di continuare a ricevere un supporto senza interruzioni significative e a mantenere una costante aderenza ai trattamenti.

Studi precedenti, come Precycle, hanno dimostrato che la raccolta degli ePROs tramite la piattaforma CANKADO migliora la qualità di vita e l'aderenza terapeutica.

Altri studi hanno anche evidenziato i benefici della telemedicina durante la pandemia, migliorando la continuità assistenziale e la gestione sanitaria.^{98,118}

Le terapie orali, come il Palbociclib e gli inibitori dell'aromatasi, utilizzati nel trattamento del carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-, sono somministrati a domicilio, a differenza dei trattamenti endovenosi. Questo potrebbe aver contribuito a mantenere elevata ed efficace l'aderenza al trattamento durante la pandemia. Questo è particolarmente rilevante in un contesto di crisi sanitaria dove gli accessi alle strutture sanitarie sono stati limitati.

Tuttavia, la letteratura suggerisce che in contesti non emergenziali, l'aderenza alla terapia antitumorale endovenosa risulti essere superiore a quella orale.¹¹⁹

Questo potrebbe supportare l'ipotesi che in un contesto di crisi sanitaria, a differenza di un contesto non emergenziale, la somministrazione orale possa essere particolarmente vantaggiosa nella gestione terapeutica delle pazienti.

Le raccomandazioni dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) del 25 aprile 2020 enfatizzano l'importanza della telemedicina e della terapia domiciliare orale durante la pandemia, al fine di ridurre gli accessi ospedalieri e garantire la continuità ottimale del trattamento, sostenendo così i risultati ottenuti in questo studio.¹¹⁶

Inoltre, i questionari utilizzati (EQ-VAS, FACT-B e FACT-G) sono strumenti validati e affidabili per misurare la qualità di vita.^{99,102,103} Tuttavia, potrebbero non essere sufficientemente sensibili per rilevare variazioni più sottili o temporanee causate dalla pandemia, il che potrebbe spiegare l'assenza di differenze statisticamente significative osservate.

Tuttavia, lo studio presenta alcuni limiti che potrebbero aver influenzato i risultati.

Le caratteristiche specifiche della popolazione studiata (comorbidità, livello socioeconomico, accesso alle cure, supporto psicologico, basso tasso di infezione da COVID-19 nei centri di riferimento), non sono state riportate. Questi fattori potrebbero aver attenuato l'impatto negativo della pandemia sui risultati dello studio.

Inoltre, il periodo di osservazione potrebbe non essere stato sufficientemente lungo per catturare tutti gli effetti più profondi o ritardati della pandemia sulla qualità di vita e sull'aderenza al trattamento, considerando che le pazienti sono state arruolate fino al 28 luglio 2021, coprendo l'arco di tempo di circa un anno e quattro mesi dall'inizio della pandemia.

Valutando la qualità di vita per ciascuna paziente arruolata durante il periodo pandemico, lo studio ha evidenziato che la pandemia ha avuto un impatto diretto e significativo sulla qualità della vita delle pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-, con cambiamenti notevoli sia nella fase iniziale che nel periodo successivo. La correlazione tra questi cambiamenti e l'evento pandemico è stata forte e statisticamente significativa, suggerendo che l'influenza della pandemia è stata determinante nel deterioramento della qualità di vita delle pazienti.

L'impatto più marcato si è verificato all'inizio della pandemia, con una successiva attenuazione pur permanendo in misura significativa. Questo pattern indica che gli effetti della pandemia sulla qualità della vita hanno continuato a persistere nel tempo, riflettendo un impatto duraturo.

Gli strumenti di valutazione della qualità di vita utilizzati nel nostro studio, EQ-VAS e FACT-G, hanno mostrato una riduzione più significativa della correlazione con la qualità di vita nel tempo rispetto al FACT-B. Questo indica che lo stato di salute percepito e il benessere generale delle pazienti oncologiche sono altamente sensibili alle variazioni durante la pandemia. Al contrario, il FACT-B, specifico per il carcinoma mammario, ha

mostrato una minore diminuzione della correlazione nel tempo, suggerendo una maggiore stabilità nella valutazione della qualità di vita per queste pazienti specifiche, a dimostrazione del fatto che il FACT-B valuta più attentamente i sintomi legati alla malattia neoplastica e al trattamento antitumorale.

Oltre all'impatto diretto della pandemia, altri fattori come gli effetti collaterali delle terapie oncologiche e le variazioni nell'aderenza ai regimi terapeutici hanno probabilmente contribuito alla riduzione della correlazione nel tempo.

Questo evidenzia la vulnerabilità delle pazienti con carcinoma mammario agli effetti a lungo termine della pandemia, sottolineata anche dalla letteratura preesistente che indica una sensibilità maggiore alle conseguenze a lungo termine della pandemia in queste pazienti a causa delle condizioni di salute preesistenti e dei problemi psicosociali associati al cancro e al suo trattamento.¹¹²

Il nostro studio conferma le osservazioni di studi precedenti riguardanti l'aumento dei livelli di depressione, ansia e stress nelle pazienti con carcinoma mammario durante la pandemia. Gli indicatori EWB (Emotional Well-Being) e SWB (Social/Family Well-Being) del FACT-B e del FACT-G hanno mostrato un impatto significativo, suggerendo che la pandemia abbia amplificato le difficoltà emotive e sociali già presenti in questa popolazione vulnerabile.^{110,112}

Il FACT-B emerge come lo strumento più prezioso e affidabile per valutare le sfumature della qualità di vita nelle pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- durante la pandemia. La specificità del FACT-B per gli aspetti legati alla malattia, unita a una minore diminuzione della correlazione nel tempo rispetto a EQ-VAS e FACT-G, conferma la sua utilità per monitorare la qualità di vita in contesti di un'emergenza sanitaria.

La maggiore affidabilità del FACT-B rispetto a EQ-VAS e FACT-G può essere attribuita alla presenza del BSC (Breast-Cancer-Subscale), che è esclusivo del FACT-B. Questa variabile ha mantenuto una correlazione relativamente più forte rispetto agli altri indicatori, eccetto il PWB (Physical Well-Being), anche nella fase successiva della pandemia.

La letteratura ha già evidenziato che il FACT-B è uno strumento specifico per la valutazione della qualità di vita nelle pazienti con carcinoma mammario e sensibile ai cambiamenti derivanti dai trattamenti oncologici.^{99,100,101}

Tuttavia, non esiste ad oggi un consenso definitivo riguardo alla superiorità del FACT-B rispetto a EQ-VAS e FACT-G in termini di maggior specificità per la valutazione delle pazienti con carcinoma mammario o di minor sensibilità ai cambiamenti nella qualità della vita.

Il nostro studio ha evidenziato un aspetto non precedentemente dimostrato: il FACT-B non solo si conferma come uno strumento specifico e affidabile, ma risulta anche essere più stabile nel tempo rispetto a EQ-VAS e FACT-G durante la pandemia.

Questo suggerisce che il FACT-B potrebbe essere preferito in contesti di emergenza sanitaria per monitorare la qualità di vita delle pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2-.

Dal momento che il FACT-B rappresenta uno strumento utile per rilevare cambiamenti a lungo termine nella qualità di vita delle pazienti, si potrebbe considerare un suo più ampio utilizzo non solo in contesti emergenziali, bensì come strumento standard nella pratica clinica quotidiana.

L'impatto della pandemia sulla sintomatologia nelle pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- ha evidenziato risultati statisticamente significativi, sottolineando che i cambiamenti osservati non sono casuali ma correlati a fattori specifici legati alla pandemia.

Tuttavia, l'analisi è accompagnata da limitazioni che complicano l'interpretazione dei dati.

L'inclusione delle pazienti che hanno attraversato la pandemia e di quelle che non l'hanno attraversata ha creato una significativa eterogeneità nei campioni di studio. Durante la fase iniziale e successiva della pandemia, sono state considerate solo le pazienti che hanno vissuto direttamente l'evento pandemico, mentre nel periodo pre-pandemia sono state incluse tutte le pazienti disponibili. Questa differenza nel numero e nella composizione delle pazienti tra i diversi periodi rende difficile la comparabilità dei dati e può influenzare le conclusioni dell'effetto pandemico sui sintomi.

È importante notare che la maggior percentuale delle pazienti sintomatiche nel periodo pre-pandemia rispetto alla fase iniziale della pandemia potrebbe essere attribuita proprio a questa eterogeneità nei campioni considerati.

La presenza di numerosi fattori confondenti esterni, come le variazioni nelle terapie e nei comportamenti sanitari, complica l'interpretazione dell'effetto specifico della pandemia. Anche la possibilità che una sintomatologia più accentuata abbia portato a una mancata compilazione dei questionari da parte delle pazienti potrebbe influenzare i risultati.

L'assenza di dettagli sulle variabili cliniche e biologiche delle pazienti limita la possibilità di stabilire correlazioni precise tra la pandemia e i sintomi riportati, riducendo la completezza e l'accuratezza dell'analisi.

In merito alla sintomatologia riportata dal questionario TSQ, la maggior parte dei sintomi riportati prima dell'inizio del periodo pandemico tendeva a ridursi in termini di frequenza rispetto al periodo iniziale della pandemia, fatta eccezione per sintomi come vomito, febbre, sanguinamento e alterazioni cutanee, che assumevano un trend in aumento, e per la mucosite, rimasta stabile.

Nel periodo successivo alla fase iniziale della pandemia, tutti i sintomi eccetto la febbre hanno mostrato un aumento nel numero delle pazienti sintomatiche.

L'affaticamento è emerso come il sintomo più comune in tutti i periodi osservati, seguito da sudorazione notturna e dispnea.

I dati di quest'ultima analisi mostrano che la pandemia abbia influenzato significativamente la sintomatologia delle pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2-, con variazioni nei sintomi rilevate tra i diversi periodi di osservazione. Tuttavia, l'eterogeneità dei campioni e la presenza di numerosi fattori confondenti limitano la possibilità di trarre conclusioni definitive sull'entità di questo impatto.

2.5. CONCLUSIONI

La pandemia COVID-19 ha rivoluzionato le modalità tradizionali di cura dei pazienti, rendendo necessaria un'ampia implementazione della telemedicina e degli electronic patient reported-outcomes (ePROs) per garantire una valutazione continua e uniforme della salute dei pazienti, soprattutto dei più vulnerabili.

Il nostro studio ha dimostrato che nonostante le sfide imposte dalla pandemia, la qualità di vita e l'aderenza al trattamento delle pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- non hanno subito un grave deterioramento rispetto alle pazienti che non hanno attraversato l'evento pandemico. Questo risultato è stato principalmente attribuito all'efficace implementazione della telemedicina e alla somministrazione di terapie orali. Per consolidare questi risultati, sono necessarie ulteriori ricerche con periodi di osservazione più lunghi e una valutazione più dettagliata delle caratteristiche specifiche della popolazione studiata, al fine di comprendere appieno l'impatto a lungo termine della pandemia sui pazienti oncologici.

La valutazione per ciascuna paziente arruolata durante il periodo pandemico ha rivelato che, nonostante un significativo e duraturo impatto sulla qualità di vita delle pazienti con carcinoma mammario, lo strumento di valutazione FACT-B si è dimostrato particolarmente efficace nel monitorare questi cambiamenti rispetto ai questionari EQ-VAS e FACT-G. Ciò sottolinea l'importanza del FACT-B in contesti di emergenza sanitaria per valutare la qualità di vita delle pazienti nel corso del tempo.

Pur riconoscendo l'impatto significativo della pandemia sui sintomi delle pazienti, il nostro studio ha identificato diverse limitazioni metodologiche che richiedono prudenza nell'interpretazione dei risultati. In particolare, l'eterogeneità dei campioni di studio e altre variabili non controllate potrebbero influenzare la validità e l'accuratezza delle conclusioni. Pertanto, sono necessari ulteriori studi mirati con campioni più omogenei per approfondire la comprensione dell'effetto della pandemia sui sintomi.

In conclusione, il nostro studio ha confermato l'efficacia degli ePROs come strumento ottimale per valutare la qualità di vita delle pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- durante situazioni di emergenza sanitaria. In particolare, l'attenzione al questionario FACT-B si è dimostrata cruciale, essendo il più efficace anche nel monitoraggio a lungo termine della qualità di vita di queste pazienti.

3. BIBLIOGRAFIA

1. Cuna, D., Pinuccia Valagussa and Bonadonna, G. (2007). *Medicina oncologica*. Ottava ed. Elsevier srl.
2. AIOM, ARTUM (2023). *I numeri del cancro in italia 2023*. [online] Available at: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC-web.pdf.
3. AIOM, AIRTUM (2019). *I numeri del cancro in Italia 2019*. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf.
4. World Health Organization. Breast cancer. Published March 26, 2021. Accessed April 6, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
5. COMU - Collegio degli Oncologi Medici Italiani. *Manuale di Oncologia Medica*. (2021).
6. AIOM (2023). *Linee guida CARCINOMA MAMMARIO IN STADIO PRECOCE Edizione 2023*. [online] Available at: https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG_C0013_AIOM_Ca-mammario-precoce.pdf/fb5df1bd-2712-9166-68e7-6e296912776e?t=1704702928747.
7. Beral V, Million Women Study Collaborators, Bull D, et al. *Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study*. *Lancet* 2007;369:1703-10.
8. Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, et al. *The decrease in breast cancer incidence in 2003 in Unites States*. *N Engl J Med*. 2007;356:1670-4.
9. Buja, A., Pierbon, M., Lago, L., Grotto, G. and Baldo, V. (2020). Breast Cancer Primary Prevention and Diet: An Umbrella Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020, 17(13), p.4731.
10. AIOM. *Linee Guida NEOPLASIE DELLA MAMMELLA Edizione 2020*. 2020.
11. Berrino F, Micheli A. (2005). *Ormoni, fattori costituzionali, dieta e carcinoma mammario*. *Attualità in Senologia* 2005; 44:12-21.
12. Chen S, Parmigiani G. Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007; 25:1329-33.
13. Cybulski C, Wokołarczyk D, Jakubowska A, et al. *Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer*. *J Clin Oncol*. 2011; 29:3747-52.
14. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. *Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2*. *N Engl J Med*. 2014;371:497-506.
15. Wellings, S.R. , Jensen, H.M. , Marcum, R.G. , 1975. An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J. Natl. Cancer Inst.* 55, 231–273.
16. Wellings, S.R. , Jensen, H.M. , 1973. On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. *J. Natl. Cancer Inst.* 50, 1111–1118
17. Gábor Cserni. “Histological Type and Typing of Breast Carcinomas and the WHO Classification Changes over Time.” *Pathologica - Journal of the Italian Society of Anatomic Pathology and Diagnostic Cytopathology*, vol. 112, no. 1, 2017, pp. 25–41, www.pathologica.it/article/view/96, <https://doi.org/10.32074/1591-951X-1-20>.
18. Ha SM, Chae EY, Cha JH et al. Breast MR Imaging before surgery: outcomes in patients with invasive lobular carcinoma by using propensity score matching. *Radiology* 2018; 287:771-777.
19. Wong SM, Prakash I, Trabulsi N et al. Evaluating the impact of breast density on preoperative MRI in invasive lobular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2018; 226:925-932.
20. Straver, M E, et al. “The Relevance of Breast Cancer Subtypes in the Outcome of Neoadjuvant Chemotherapy.” *Annals of Surgical Oncology*, vol. 17, no. 9, 6 Apr. 2010, pp. 2411–2418, <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1008-1>. Accessed 27 Feb. 2024.
21. Cristofanilli M, Gonzales-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2005;23:41-8.

22. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res* 2010;12:207. 2
23. Aleskandarany MA, Green AR, Benhasouna AA, et al. Prognostic value of proliferation assay in the luminal, HER2-positive, and triple-negative biologic classes of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012;14:R3.
24. Rakha, Emad A., and Andrew R. Green. "Molecular Classification of Breast Cancer: What the Pathologist Needs to Know." *Pathology*, vol. 49, no. 2, Feb. 2017, pp. 111–119, <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.10.012>.
25. Vijver MJ van de, He YD, Veer LJ van 't et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1999-2009.
26. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98:10869-10874.
27. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(5).
28. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection. *PLOS One* 2016; 11:e0157368.
29. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal b breast cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2009; 101:736-750.
30. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D et al. Prognostic factors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:966-978.
31. Teichgraber, D. C., Guirguis, M. S. & Whitman, G. J. Breast cancer staging: Updates in the AJCC cancer staging manual, 8th edition, and current challenges for radiologists, from the AJR special series on cancer staging. *American Journal of Roentgenology* vol. 217 278–290 Preprint at <https://doi.org/10.2214/AJR.20.25223> (2021).
32. Gori, S. et al. Linee guida NEOPLASIE DELLA MAMMELLA - Edizione 2021.
33. Giuliano, A. E., Edge, S. B. & Hortobagyi, G. N. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology* vol. 25 1783–1785 Preprint at <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6486-6> (2018).
34. Page DL, Dixon JM, Anderson TJ et al. Invasive cribriform carcinoma of the breast. *Histopathology* 1983; 7:525-536.
35. Saverio SD, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111:541-547.
36. Rakha EA, Gandhi N, Climent F et al. Encapsulated Papillary Carcinoma of the Breast. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1093–1103.
37. Cima L, Kaya H, Marchiò C et al. Triple-negative breast carcinomas of low malignant potential: review on diagnostic criteria and differential diagnoses. *Virchows Arch* 2022; 480:109-126.
38. Vu-Nishino H, Tavassoli FA, Ahrens WA et al. Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT). *Int J Radiat Oncol* 2005; 62:1040-1047.
39. Ghabach B, Anderson WF, Curtis RE et al. Adenoid cystic carcinoma of the breast in the United States (1977 to 2006): a population-based cohort study. *Breast Cancer Res* 2010; 12:R54.
40. Colleoni M, Rotmensz N, Maisonneuve P et al. Prognostic role of the extent of peritumoral vascular invasion in operable breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18:1632-1640.
41. Pekar G, Hofmeyer S, Tabár L, et al. Multifocal breast cancer documented in large-format histology sections: long-term follow-up results by molecular phenotypes. *Cancer* 2013;119:1132-9.
42. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020; 38(12):1346-66.

43. Villegas SL, Nekljudova V, Pfarr N et al. Impa and prognosis of patients with early breast cancer with low positivity for hormone receptors – An analysis of 2765 patients from neoadjuvant clinical trials. *Eur J Cancer* 2021; 148:159-170.
44. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013; 31:3997-4013.
45. 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
46. Schettini F, Chic N, Braso-Maristany F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2- low breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2021; 7(1):1.
47. Dowsett M , Nielsen TO, Roger AH, et al, Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the international Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1656-64.
48. Loi S, Sirtaine N, Piette F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):860-7.
49. Dieci MV, Mathieu MC, Guarneri V, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1698-704.
50. AIOM. *Linee Guida CARCINOMA MAMMARIO AVANZATO Edizione 2023.*
51. Modi S, Park H, Murthy RK et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with her2-low-expressing advanced breast cancer: results from a phase Ib study. *J Clin Oncol* 2020; 38:1887-1896.
52. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab Deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022; 387:9-20.
53. Keenan, Tanya E., and Sara M. Tolaney. “Role of Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer.” *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 18, no. 4, 1 Apr. 2020, pp. 479–489, [jnccn.org/view/journals/jnccn/18/4/article-p479.xml](https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7554), <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7554>.
54. Gatalica Z, Snyder C, Maney T, et al.. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:2965–2970.
55. Boman C, Zerdes I, Martensson K, et al. Discordance of PD-L1 status between primary and metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2021; 99:102257.
56. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020; 396(10265):1817-28.
57. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019; 30(4):558-66.
58. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2- mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol.* 2020; 31(11):1526-35.

59. Andre F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2021; 32(2):208-17.
60. Fusco N, Malapelle U, Fassan M, et al. PIK3CA mutations as a molecular target for hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. *Front Oncol.* 2021;11:644737.
61. Gennari, A., et al. "ESMO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Staging and Treatment of Patients with Metastatic Breast Cancer." *Annals of Oncology*, vol. 32, no. 12, Dec. 2021, pp. 1475–1495, <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.
62. Malmgren JA, Mayer M, Atwood MK, Kaplan HG. Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990-2010. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 167(2):579-90.)
63. Daily K, Douglas E, Romitti PA, Thomas A. Epidemiology of de novo metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2021; 21(4):302-8.)
64. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008-2016. *Eur J Cancer.* 2020; 129:60-70.
65. Grinda T, Antoine A, Jacot W, et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open.* 2021; 6(3):100114.
66. Liang, Yiran, et al. "Metastatic Heterogeneity of Breast Cancer: Molecular Mechanism and Potential Therapeutic Targets." *Seminars in Cancer Biology*, vol. 60, Feb. 2020, pp. 14–27, <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.012>.
67. Kennecke, Hagen, et al. "Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes." *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 20, 10 July 2010, pp. 3271–3277, <https://doi.org/10.1200/jco.2009.25.9820>.
68. Schrijver W, Suijkerbuijk KPM, van Gils CH, van der Wall E, Moelans CB, van Diest PJ. Receptor conversion in distant breast cancer metastases: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2018; 110(6):568-80.
69. Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 183(2):479-86.
70. Viani GA, Gouveia AG, Louie AV, et al. Stereotactic body radiotherapy to treat breast cancer oligometastases: a systematic review with meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2021; 164:245-50.
71. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(10):942-50
72. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(4):519-30.
73. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2021; 384(16):1529-41
74. Bonotto M, Gerratana L, Di Maio M, et al. Chemotherapy versus endocrine therapy as first-line treatment in patients with luminal-like HER2-negative metastatic breast cancer: a propensity score analysis. *Breast.* 2017; 31:114-20.
75. Martin M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, et al. Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic breast cancer: a phase III randomised controlled trial-PEARL. *Ann Oncol.* 2021; 32(4):488-99.
76. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357(26):2666-76.

77. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(20):1925-36.
78. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone- receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(7):904-15.
79. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(32):3638-46.
80. Llombart-Cussac A, Perez-Garcia JM, Bellet M, et al. Fulvestrant-palbociclib vs letrozole-palbociclib as initial therapy for endocrine-sensitive, hormone receptor-positive, ERBB2-negative advanced breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7(12):1791-9.
81. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(6):520-9.
82. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol.* 2014; 25(12):2357-62.
83. Cook MM, Al Rabadi L, Kaempf AJ, Saraceni MM, Savin MA, Mitri ZI. Everolimus plus exemestane treatment in patients with metastatic hormone receptor-positive breast cancer previously treated with CDK4/6 inhibitor therapy. *Oncologist.* 2021; 26(2):101-6.
84. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(6):514-24.
85. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(20):1926-36.
86. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy- MONARCH 2: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6(1):116-24.
87. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018; 379(8):753-63.
88. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol.* 2020; 31(11):1526-35.
89. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(20):1929-40.
90. Gennari A, Bruzzi P, Orlandini C, et al. Activity of first-line epirubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer is independent of type of adjuvant therapy. *Br J Cancer.* 2004; 90(5):962-7.
91. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2011; 29(16):2144-9.
92. Di Lascio S, Pagani O. Is it time to address survivorship in advanced breast cancer? A review article. *Breast.* 2017; 31:167-72.
93. Di Maio, M., et al. "The Role of Patient-Reported Outcome Measures in the Continuum of Cancer Clinical Care: ESMO Clinical Practice Guideline." *Annals of Oncology*, vol. 33, no. 9, Sept. 2022, pp. 878–892, [www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)00691-3/pdf](http://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)00691-3/pdf), <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.007>. Accessed 13 Dec. 2022
94. Yunyun Dai MD, OliviaY. Cook PhD, Ladan Yeganeh PhD, Chongmei Huang PhD, Jinfeng Ding PhD, Claire E. Johnson PhD. *Patient-Reported Barriers and Facilitators to Seeking and Accessing Support in Gynecologic and Breast Cancer Survivors with Sexual Problems: A Systematic Review of Qualitative and Quantitative Studies.* 2020.

95. Laugsand, Eivor A., et al. "Health Care Providers Underestimate Symptom Intensities of Cancer Patients: A Multicenter European Study." *Health and Quality of Life Outcomes*, vol. 8, no. 1, 2010, p. 104, <https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-104>. Accessed 3 Dec. 2019.
96. Di Maio, Massimo, et al. "Symptomatic Toxicities Experienced during Anticancer Treatment: Agreement between Patient and Physician Reporting in Three Randomized Trials." *Journal of Clinical Oncology*, vol. 33, no. 8, 10 Mar. 2015, pp. 910–915, <https://doi.org/10.1200/jco.2014.57.9334>. Accessed 4 Nov. 2021.
97. Yang, L. Y., et al. "Patient-Reported Outcome Use in Oncology: A Systematic Review of the Impact on Patient-Clinician Communication." *Supportive Care in Cancer*, vol. 26, no. 1, 28 Aug. 2017, pp. 41–60, <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3865-7>.
98. Harbeck, Nadia, et al. "Favorable Impact of Therapy Management by an Interactive EHealth System on Severe Adverse Events in Patients with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Treated by Palbociclib and Endocrine Therapy." *Cancer Treatment Reviews*, vol. 121, 1 Dec. 2023, p. 102631, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37862832/, <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102631>. Accessed 14 Apr. 2024.
99. Matthies, Lina Maria, et al. "An Electronic Patient-Reported Outcome Tool for the FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast) Questionnaire for Measuring the Health-Related Quality of Life in Patients with Breast Cancer: Reliability Study." *Journal of Medical Internet Research*, vol. 21, no. 1, 22 Jan. 2019, p. e10004, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30668517, <https://doi.org/10.2196/10004>. Accessed 30 Apr. 2020.
100. Brady, M J, et al. "Reliability and Validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality-of-Life Instrument." *Journal of Clinical Oncology*, vol. 15, no. 3, Mar. 1997, pp. 974–986, www.scholars.northwestern.edu/en/publications/reliability-and-validity-of-the-functional-assessment-of-cancer-t-2, <https://doi.org/10.1200/jco.1997.15.3.974>.
101. Lucia Anna Ursini, et al. *Quality of Life in Early Breast Cancer Patients: A Prospective Observational Study Using the FACT-B Questionnaire*. Vol. 35, no. 3, 1 Jan. 2021, pp. 1821–1828, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8193314/, <https://doi.org/10.21873/invivo.12443>. Accessed 2 Aug. 2023.
102. Cella, D F, et al. "The Functional Assessment of Cancer Therapy Scale: Development and Validation of the General Measure." *Journal of Clinical Oncology*, vol. 11, no. 3, Mar. 1993, pp. 570–579, <https://doi.org/10.1200/jco.1993.11.3.570>.
103. Tabassum Wadasadawala, et al. "Health-Related Quality of Life (HRQoL) Using EQ-5D-5L: Value Set Derived for Indian Breast Cancer Cohort." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, vol. 24, no. 4, 1 Apr. 2023, pp. 1199–1207, <https://doi.org/10.31557/apjcp.2023.24.4.1199>. Accessed 29 Apr. 2024.
104. Xiao, Canhua, et al. "A Prospective Study of Quality of Life in Breast Cancer Patients Undergoing Radiation Therapy." *Advances in Radiation Oncology*, vol. 1, no. 1, Jan. 2016, pp. 10–16, <https://doi.org/10.1016/j.adro.2016.01.003>. Accessed 30 July 2020.
105. Rugo, H.S., et al. "Impact of Palbociclib plus Letrozole on Patient-Reported Health-Related Quality of Life: Results from the PALOMA-2 Trial." *Annals of Oncology*, vol. 29, no. 4, Apr. 2018, pp. 888–894, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy012>. Accessed 4 Aug. 2022.
106. Poudel, Ak Narayan, et al. "Impact of Covid-19 on Health-Related Quality of Life of Patients: A Structured Review." *PLOS ONE*, vol. 16, no. 10, 28 Oct. 2021, p. e0259164, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259164>.
107. Ferreira, Lara N., et al. "Quality of Life under the COVID-19 Quarantine." *Quality of Life Research*, vol. 30, no. 5, 2 Jan. 2021, <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02724-x>.

108. Ping, Weiwei, et al. "Evaluation of Health-Related Quality of Life Using EQ-5D in China during the COVID-19 Pandemic." *PLOS ONE*, vol. 15, no. 6, 18 June 2020, p. e0234850, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7302485/pdf/pone.0234850.pdf, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234850>.
109. Chen, Patrick J., et al. "An Overview of Mental Health during the COVID-19 Pandemic." *Diagnosis*, vol. 0, no. 0, 1 July 2021, <https://doi.org/10.1515/dx-2021-0046>.
110. Massicotte, Véronique, et al. "COVID-19 Pandemic Stressors and Psychological Symptoms in Breast Cancer Patients." *Current Oncology*, vol. 28, no. 1, 8 Jan. 2021, pp. 294–300, <https://doi.org/10.3390/curroncol28010034>.
111. Momenimovahed, Zohre, et al. *Psychological Distress among Cancer Patients during COVID-19 Pandemic in the World: A Systematic Review*. 28 Sept. 2021.
112. Otto, Amy K, et al. "Impact of COVID-19-Related Experiences on Health-Related Quality of Life in Cancer Survivors in the United States." *PloS One*, vol. 19, no. 3, 14 Mar. 2024, pp. e0297077–e0297077, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297077>. Accessed 11 June 2024.
113. D Figueroa, Jonine. "The Impact of the Covid-19 Pandemic on Breast Cancer Early Detection and Screening." *Preventive Medicine*, vol. 151, no. 2021 Oct:151:106585. doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106585. Epub 2021 Jun 30., 1 Oct. 2021, p. 106585, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091743521001699, <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106585>.
114. Li, Tong, et al. "A Systematic Review of the Impact of the COVID-19 Pandemic on Breast Cancer Screening and Diagnosis." *The Breast*, vol. 67, Feb. 2023, pp. 78–88, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9813855/, <https://doi.org/10.1016/j.breast.2023.01.001>.
115. Forster, Marie, et al. "Health-Related Quality of Life and Patient-Centred Outcomes with COVID-19 Vaccination in Patients with Breast Cancer and Gynaecological Malignancies." *Frontiers in Oncology*, vol. 13, 2023, p. 1217805, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37901314/, <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1217805>. Accessed 7 June 2024.
116. AIOM (2020). *NEOPLASIE DELLA MAMMELLA Special Communication Gestione Delle Pazienti Con Carcinoma Mammario Durante La Pandemia COVID-19 25 APRILE 2020*. 25 Apr. 2020.
117. Kurzhals, Jonas K., et al. "The Impact of the Covid-19 Pandemic on Quality of Life in Skin Cancer Patients." *PLOS ONE*, vol. 16, no. 8, 18 Aug. 2021, p. e0255501, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255501>.
118. Bouabida, Khayreddine, et al. "Telehealth and COVID-19 Pandemic: An Overview of the Telehealth Use, Advantages, Challenges, and Opportunities during COVID-19 Pandemic." *Healthcare*, vol. 10, no. 11, 1 Nov. 2022, p. 2293, www.mdpi.com/2227-9032/10/11/2293, <https://doi.org/10.3390/healthcare10112293>.
119. Beisel, Cassie, et al. "Adherence to Adjuvant Therapy in Patients with Resected Melanoma: An Application of the Theory of Planned Behavior." *Advances in Therapy*, vol. 39, no. 9, 1 Sept. 2022, pp. 4061–4075, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35776398/, <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02221-2>. Accessed 17 June 2024.

4. RINGRAZIAMENTI

Il corso di studi in medicina è stato fondamentale per la mia crescita umana e professionale. Desidero quindi esprimere la mia profonda gratitudine a tutte le persone che mi hanno accompagnato in questo percorso. Questo lavoro di tesi ne rappresenta l'importante ultima tappa.

Un sentito ringraziamento va innanzitutto alla Professoressa Alessandra Gennari, la mia relatrice, per la guida attenta, il prezioso supporto e le numerose opportunità che mi ha offerto per il completamento della mia formazione. Grazie a lei, è cresciuta la mia passione per la specializzazione di oncologia e la mia convinzione del percorso di vita che desidero intraprendere. Non potrò mai ringraziarla abbastanza.

Un grazie veramente speciale alla Professoressa Nadia Harbeck, mia correlatrice, per avermi dato l'opportunità di partecipare a un progetto Erasmus presso l'ospedale LMU Klinikum. Approcciarmi ad una simile realtà, per me totalmente nuova, è stata una esperienza meravigliosa sotto ogni punto di vista, che mi ha arricchita enormemente sia professionalmente che umanamente.

Ringrazio di cuore la Dottoressa Ida Tagliatela, mia seconda correlatrice, per la straordinaria professionalità, il sostegno costante, i preziosi consigli e l'infinita disponibilità. Le auguro un futuro radioso, ricco di soddisfazioni. Lo merita e sono certa che lo avrà.