

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**  
**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**



**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA**  
**ANNO ACCADEMICO 2019-2020**

**TESI DI LAUREA**

**“Valutazione dell’impatto dell’epidemia di COVID-19 sui  
comportamenti e sulla pratica clinica degli oncologi italiani riguardo la  
cura del tumore della mammella e le relative attività di ricerca”**

**RELATRICE**

Prof.ssa Lucia Del Mastro

**CORRELATORE**

Prof. Matteo Lambertini

**CANDIDATA**

Federica Piciché

## Sommario

<b>INTRODUZIONE</b> .....	3
<b>TUMORE DELLA MAMMELLA</b> .....	5
<b>Incidenza ed epidemiologia</b> .....	5
<b>Fattori di rischio</b> .....	5
<b>Tipi di carcinoma della mammella</b> .....	7
<b>Carcinoma invasivo (infiltrante)</b> .....	7
<b>Trattamento del carcinoma infiltrante operabile</b> .....	9
<b>Trattamenti sistemici adiuvanti:</b> .....	10
<b>Ormonoterapia adiuvante</b> .....	10
<b>Chemioterapia adiuvante</b> .....	11
<b>Trattamento del carcinoma infiltrante non operabile - Terapia sistemica neoadiuvante</b> .....	12
<b>COVID-19:</b> .....	14
<b>Origine ed epidemiologia</b> .....	14
<b>Trasmissione</b> .....	15
<b>Manifestazioni cliniche</b> .....	16
<b>Diagnosi</b> .....	17
<b>Strategie terapeutiche</b> .....	18
<b>COVID-19 e cancro</b> .....	20
<b>METODI</b> .....	21
<b>Obiettivi dello studio</b> .....	22
<b>Caratteristiche dell'indagine</b> .....	22
<b>Analisi statistica</b> .....	23
<b>RISULTATI</b> .....	24
<b>Setting (neo)adiuvante</b> .....	24
<b>Setting metastatico</b> .....	26
<b>Setting di ricerca</b> .....	32
<b>DISCUSSIONE</b> .....	32
<b>APPENDICE</b> .....	40
<b>Bibliografia</b> .....	47

## **INTRODUZIONE**

A partire dalla fine del 2019 è stato riportato un numero progressivamente maggiore di casi di infezione da parte di SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), inizialmente in Cina e poi in tutto il resto del mondo. (1)

La rapida diffusione dell'epidemia della sindrome correlata (definita malattia da coronavirus 2019 [COVID-19]) ha indotto l'OMS a dichiararla pandemia l'11 marzo 2020. (2) L'Italia è stato il primo Paese in Europa ad affrontare l'emergenza sanitaria (3) e la parte settentrionale del Paese e, in particolare, la regione Lombardia sono risultate essere le aree maggiormente colpite. (4)

I pazienti anziani e i pazienti con comorbidità preesistenti sono a più alto rischio di sviluppare le complicanze più severe del COVID-19. (5) (6) L'attuale emergenza sanitaria è particolarmente importante nell'ambito dell'oncologia medica, considerando l'aumentato rischio di infezioni e le loro conseguenze negative nei pazienti con il cancro. (7) (8) Questi pazienti potrebbero avere un rischio maggiore di sviluppare conseguenze severe correlate al COVID-19, se paragonati alla popolazione generale. (9) (10) (11) Sono state proposte e realizzate a livello mondiale (12) (13) (14) diverse misure e raccomandazioni per prevenire e ridurre i rischi di esposizione a SARS-CoV-2 nei pazienti con neoplasia. Nei pazienti che ricevono trattamenti attivi, sulla base dei suggerimenti dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) (13), un gruppo di oncologi italiani ha suggerito di garantire la priorità in specifici setting, inclusi i trattamenti (neo)adiuvanti e i trattamenti di prima linea, ritardando le terapie non urgenti e le procedure di imaging necessarie per monitorare la risposta al

trattamento. (14) Tuttavia, queste raccomandazioni non sono basate su evidenze scientifiche.

Nonostante gli oncologi medici di tutto il mondo siano concentrati e impegnati nel continuare a fornire una cura compassionevole e sicura ai pazienti (15), l'attuale emergenza sanitaria ha cambiato improvvisamente il loro approccio alla cura del paziente oncologico.

Tuttavia, il reale impatto dell'epidemia di COVID-19 sulla cura del cancro e le sue potenziali conseguenze negative sono attualmente sconosciute. Per fornire maggiore evidenza a riguardo, è stata condotta un'indagine tra gli oncologi italiani al fine di valutare se e come l'epidemia di COVID-19 avesse cambiato i loro comportamenti e la loro pratica clinica nei riguardi della cura del tumore della mammella e delle relative attività di ricerca. La decisione di concentrarsi su una singola malattia è stata basata sulla necessità di avere una visione precisa per quanto riguarda specifiche problematiche che possono essere diversamente applicabili o non applicabili ad altri tumori.

## **TUMORE DELLA MAMMELLA**

### **Incidenza ed epidemiologia**

Il carcinoma della mammella è la più comune neoplasia maligna nelle donne ed è seconda solo al cancro del polmone per quanto riguarda la mortalità. Una donna che vive fino a 90 anni di età ha una possibilità su 8 di sviluppare un carcinoma della mammella.

Il tumore della mammella si presenta di rado in donne di età inferiore ai 25 anni, ma l'incidenza aumenta rapidamente dopo i 30. Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, il tumore della mammella rappresenta il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'età 0-49 anni (40%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana +70 anni (22%). (16)

Nella maggior parte dei casi il tumore della mammella viene diagnosticato in maniera precoce grazie all'ampia diffusione dei programmi di screening mammografici, ma in alcuni casi esso giunge all'attenzione del medico in fase avanzata.

### **Fattori di rischio**

Sono stati identificati numerosi fattori di rischio, tra cui si possono includere:

- Mutazioni della linea germinale: circa il 5-10% dei tumori della mammella si verifica in soggetti che ereditano mutazioni della linea germinale in geni oncosoppressori tra cui i geni *BRCA1* e *BRCA2*.
- Parenti di primo grado affette da tumore alla mammella: circa il 15-20% delle donne che sviluppano un tumore della mammella ha una parente di primo grado (madre, sorella o figlia) affetta.

- Età: il rischio di tumore della mammella aumenta nel corso dell'intera vita di una donna
- Età al menarca: nelle donne che presentano il menarca precoce (prima degli 11 anni di età) il rischio è aumentato del 20% rispetto alle donne che raggiungono il menarca dopo i 14 anni di età. Anche la menopausa tardiva rappresenta un fattore che aumenta il rischio di sviluppo di un tumore
- Età al primo parto a termine: nelle donne in cui il primo parto a termine si verifica a meno di 20 anni di età il rischio è dimezzato rispetto alle donne nullipare o alle donne che all'epoca della prima gravidanza a termine hanno più di 35 anni di età
- Esposizione agli estrogeni: la terapia sostitutiva ormonale postmenopausale aumenta il rischio di carcinoma della mammella.
- Densità della mammella: donne che presentano un'elevata densità mammografica del seno hanno un rischio da quattro a sei volte superiore di sviluppare tumore della mammella rispetto a donne con livelli di radiodensità più bassi.
- Esposizione a radiazioni: l'esposizione del torace alle radiazioni dovute a terapie antitumorali, bomba atomica o incidenti nucleari aumenta la frequenza dei carcinomi mammari. Il rischio aumenta in relazione alla giovane età e all'aumento della dose di radiazioni. Per esempio, le donne sottoposte a radioterapia del torace per il linfoma di Hodgkin nell'adolescenza o dopo i 20 anni hanno un rischio del 20-30% di sviluppare un carcinoma della mammella dopo 10-30 anni.
- Dieta: il consumo moderato o forte di alcol aumenta il rischio

- Obesità: nelle donne obese in menopausa si osserva un aumentato rischio che viene attribuito alla sintesi di estrogeni nei depositi di tessuto adiposo
- Attività fisica: l'attività fisica sembrerebbe avere un effetto protettivo
- Allattamento al seno: la riduzione del rischio è correlata alla durata dell'allattamento. L'allattamento blocca l'evoluzione e può dare inizio alla differenziazione terminale delle cellule luminali.

### **Tipi di carcinoma della mammella**

Più del 95% dei tumori maligni della mammella è rappresentato da adenocarcinomi, che originano nel sistema dutto-lobulare; al momento della diagnosi clinica, almeno il 70% ha già superato la membrana basale e invaso lo stroma. (16)

Il carcinoma in situ consiste in una proliferazione neoplastica di cellule epiteliali confinata nei dotti e negli acini dalla membrana basale. Il carcinoma invasivo (carcinoma infiltrante) supera la membrana basale e penetra nello stroma. Di qui le cellule possono anche invadere i vasi e quindi raggiungere i linfonodi regionali e sedi distanti. (16)

### **Carcinoma invasivo (infiltrante)**

Il carcinoma invasivo può essere distinto in diversi sottogruppi sulla base delle caratteristiche molecolari e morfologiche. I carcinomi della mammella presentano un'ampia varietà di aspetti morfologici: un terzo può essere classificato in tipi istologici speciali, alcuni dei quali strettamente associati con caratteristiche biologiche di rilevanza clinica, mentre i rimanenti sono raggruppati insieme e definiti “duttali” o di tipo non speciale. (16)

Questi tumori della mammella possono essere distinti in tre sottotipi molecolari, ciascuno dei quali presenta importanti associazioni con caratteristiche cliniche, risposta alla terapia e prognosi. (16)

Nel 50-65% dei casi il carcinoma invasivo è **ER-positivo, HER2-negativo** (definito anche *luminale*). Sulla base del tasso proliferativo, è possibile suddividerlo ulteriormente in due sottogruppi:

- **ER-positivo, HER2-negativo, a bassa proliferazione (Luminale A; 40-55% dei tumori):** questo gruppo include la maggior parte dei tumori evidenziati in donne di età avanzata. Questo sottotipo tumorale ha un basso indice proliferativo (Ki67<20% delle cellule). La terapia di elezione è rappresentata dalla terapia anti-ormonale.
- **ER-positivo, HER2-negativo, a elevata proliferazione (Luminale B; circa il 10% dei carcinomi invasivi):** sebbene questi tumori siano ER-positivi, i livelli di ER possono essere bassi e l'espressione del recettore del progesterone (PR) può essere bassa o assente. Si distingue dal sottotipo Luminale A per una maggior attività proliferativa, evidenziata da un alto valore dell'indice proliferativo Ki67 (>20% delle cellule).

Il sottotipo **HER2-positivo** rappresenta il secondo sottotipo molecolare più comune di carcinoma invasivo (circa il 20% del totale). Sono presenti un'aumentata espressione sia di HER2, sia di geni implicati nella proliferazione. Prima dell'avvento della terapia diretta contro HER2, i tumori HER2-positivi erano associati a prognosi negativa. Più di un terzo di questi carcinomi risponde in modo completo ad anticorpi che legano HER2 bloccandone l'attività, a dimostrazione dell'importanza della proteina HER2 nello sviluppo tumorale. (16)



Il carcinoma **ER-negativo, HER2-negativo (carcinoma triplo negativo)** è il terzo maggior sottotipo molecolare del carcinoma mammario invasivo (circa il 15% di tutti i tumori). Si presenta più comunemente tra le donne giovani in premenopausa. Questo sottotipo comprende anche la maggior parte dei carcinomi che insorge in donne portatrici di mutazioni nel gene *BRCA1*. (16).

### **Trattamento del carcinoma infiltrante operabile**

La chirurgia della mammella dovrebbe essere effettuata in centri ad alto volume (>150 casi), poiché questo è associato a:

- aumento delle terapie conservative
- diminuzione delle riescissioni, dei trattamenti inappropriati e delle riammissioni in ospedale e del ritardo dell'inizio della terapia adiuvante
- aumento della sopravvivenza dopo diagnosi di cancro della mammella

Nelle pazienti con carcinoma invasivo stadio I-II (e in casi selezionati più avanzati) il trattamento di prima scelta consiste nella chirurgia conservativa associata alla radioterapia della mammella (whole breast irradiation). La mastectomia deve essere presa in considerazione quando l'approccio conservativo non è indicato o non è tecnicamente possibile o per desiderio della paziente. La scelta del tipo di intervento a livello mammario (chirurgia radicale vs chirurgia conservativa) dipende dalla localizzazione e dal rapporto tumore/dimensioni della mammella, dalle caratteristiche mammografiche, dalle preferenze della paziente e dalla presenza o meno di controindicazioni alla radioterapia. (17)

### **Trattamenti sistemici adiuvanti:**

Il trattamento sistemico adiuvante deve essere preso in considerazione dopo il trattamento chirurgico in funzione del referto anatomopatologico finale al fine di ridurre il rischio di recidiva e di morte. Tra i trattamenti adiuvanti possibili vi è la chemioterapia (associata alla terapia biologica con agenti anti-HER2 in caso di tumori HER2 positivi) e la terapia endocrina (ormonoterapia) per tumori che esprimono i recettori ormonali. (17)

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

- fattori prognostici, che definiscono l'entità del rischio di ripresa di malattia
- fattori predittivi di risposta a specifici trattamenti (ER, HER2)
- benefici attesi dal trattamento ed effetti collaterali attesi
- comorbilità della paziente
- preferenze della paziente

### **Ormonoterapia adiuvante**

È indicata per le pazienti con tumori ormono-responsivi, con presenza di almeno ER-positivo ( $\geq 1\%$ ) oppure PgR-positivo ( $\geq 1\%$ ). (17)

La scelta del tipo della durata della terapia endocrina deve tenere conto dello stato menopausale. Per le donne in premenopausa è possibile usare i seguenti farmaci

- Tamoxifene
- Tamoxifene + soppressione ovarica
- Inibitori dell'aromatasi + soppressione ovarica

Per le donne in postmenopausa dovrebbe invece essere presa in considerazione una terapia con inibitori delle aromatasi. (17)

### **Chemioterapia adiuvante**

Esistono diversi schemi di chemioterapia adiuvante. La durata ottimale della chemioterapia adiuvante è da 4 a 8 cicli. L'intervallo ottimale tra l'intervento chirurgico e l'avvio della chemioterapia adiuvante non è ancora definito con certezza, ma è raccomandato che il trattamento chemioterapico adiuvante sia avviato non appena la paziente abbia completato il decorso operatorio, entro le 4-8 settimane dall'intervento chirurgico e comunque non oltre i 90 giorni. (17)

L'intensità della dose della chemioterapia adiuvante per il tumore della mammella è un importante fattore predittivo dell'esito clinico. La chemioterapia dose-dense comporta l'aumento dell'intensità della dose del regime somministrando la chemioterapia a dose standard con intervalli più brevi tra i cicli di trattamento. Il razionale per la terapia dose-densa deriva dall'ipotesi di Norton-Simon: il dosaggio sequenziale e consecutivo di chemioterapia utilizzando uno o una combinazione di agenti aumenta la densità della dose rispetto al dosaggio alternato, migliorando i risultati. Il supporto di studi adiuvanti, come C9741, e la conseguente esperienza clinica indicano un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia e globale. La chemioterapia adiuvante dose-dense migliora i risultati clinici senza aumentare la tossicità. (18)

Nei tumori HER2-positivi il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia associata al trastuzumab. Tale trattamento è in genere

indicato nei tumori con dimensioni del T superiori a un centimetro oppure con linfonodi ascellari positivi. (17)

### **Trattamento del carcinoma infiltrante non operabile - Terapia sistemica neoadiuvante**

La terapia neoadiuvante consiste nel trattamento sistemico del carcinoma mammario prima della chirurgia potenzialmente radicale. Tipicamente si avvale dell'utilizzo della chemioterapia (eventualmente associata a farmaci biologici), ma esiste un crescente interesse all'utilizzo della terapia endocrina neoadiuvante in alcuni sottogruppi di pazienti con malattia endocrino-sensibile, seppure il suo utilizzo sia ancora limitato. I regimi chemioterapici comunemente utilizzati nel contesto adiuvante sono efficaci anche come trattamenti neoadiuvanti. (17)

La terapia sistemica neoadiuvante può essere impiegata sia nel caso di un carcinoma mammario operabile che nel caso di un carcinoma mammario localmente avanzato non operabile. Nel primo caso lo scopo è soprattutto quello di ridurre le dimensioni del tumore, con lo scopo di consentire un intervento chirurgico meno esteso, migliori risultati estetici e minori complicanze postoperatorie. Nel caso di tumore localmente avanzato non operabile e carcinoma infiammatorio la paziente non potrà essere trattata in prima istanza con l'intervento chirurgico, pertanto il trattamento sistemico neoadiuvante ha la finalità di riduzione dimensionale del tumore per permettere la successiva chirurgia e agire su eventuali micrometastasi già presenti e non ancora individuabili agli esami di stadiazione. (17)

Nelle pazienti con istotipo luminale è possibile che il beneficio di una chemioterapia neoadiuvante sia limitato proprio per la scarsa responsività di

questo sottotipo alla chemioterapia. Pertanto, nei soggetti fragili o nei tumori luminal-like tipo A può essere preso in considerazione l'uso di una terapia ormonale neoadiuvante. Poiché la riduzione dimensionale del tumore data dalla terapia ormonale avviene con tempi più lunghi rispetto alla chemioterapia, la terapia ormonale va proseguita per almeno 6-8 mesi prima della chirurgia. (17)

## **COVID-19:**

La nuova malattia da COVID-19 è causata da un Nuovo Coronavirus (SARS-CoV-2) probabilmente originato a Wuhan, in Cina. A metà dicembre 2019, le autorità sanitarie di Wuhan hanno evidenziato alcuni casi di polmonite atipica, che successivamente si è scoperto essere causata da un nuovo coronavirus. È probabile che il salto di specie sia avvenuto dal reservoir animale all'uomo durante la prima settimana di novembre 2019. (19)

SARS-CoV-2 è un membro della famiglia dei Coronaviridae ed è un Betacoronavirus appartenente alla sottofamiglia dei Coronavirinae. (20) Al genere dei Betacoronavirus appartengono anche altri due virus altamente patogeni, il SARS-CoV e il MERS-CoV.

SARS-CoV-2 è un virus dotato di envelope e di RNA a singolo filamento a senso positivo (+ssRNA). (20) (21)

SARS-CoV-2 è considerato un nuovo Betacoronavirus infettante la specie umana. L'analisi filogenetica del genoma di SARS-CoV-2 ha mostrato che il virus è strettamente correlato (con una somiglianza dell'88%) a due coronavirus SARS-simili derivati dai pipistrelli isolati nella Cina orientale ed è geneticamente distinto da SARS-CoV (con una somiglianza del 79%) e da MERS-CoV. (20)

## **Origine ed epidemiologia**

L'origine specifica di questa nuova pandemia non è completamente compresa. All'inizio dell'epidemia si pensava che il virus avesse compiuto un salto di specie da un animale selvatico all'uomo nel mercato di Wuhan nel novembre 2019. Anche se tuttora non è chiaro quale animale sia l'ospite

intermedio, è ben noto il fatto che i pipistrelli siano il principale reservoir di questo tipo di virus. (19)

L'epidemiologia del COVID-19 è cambiata drammaticamente nel corso dei mesi. All'inizio dell'epidemia il continente più colpito era l'Asia e la Cina risultava essere il Paese più colpito al mondo, mentre al momento le regioni più colpite sono gli USA e il Brasile. (19) (22) L'Italia è stato invece il primo Paese in Europa a dover fronteggiare l'emergenza sanitaria causata da COVID-19.

È importante enfatizzare che la mortalità presenta un'importante variabilità tra i vari Paesi: ad esempio la Corea del Sud, dove la strategia diagnostica e la risposta all'emergenza sono state eccellenti, ha presentato tassi di mortalità molto bassi, mentre altri Paesi con minori strategie diagnostiche, sistemi sanitari più deboli e in generale risposte al virus meno efficienti hanno riportato più elevati tassi di attacco, mortalità e di letalità. (19) (23)

### **Trasmissione**

La trasmissione di COVID-19 avviene attraverso droplets espulse quando si parla o si starnutisce entro 2 metri di distanza oppure entrando a contatto con superfici esposte al virus. Il 50% delle trasmissioni si verifica secondariamente a esposizione a soggetti asintomatici. Infatti, un segno di infezione da COVID-19 è l'anosmia nei pazienti asintomatici senza ostruzione nasale. Inoltre, i pazienti possono trasmettere l'infezione fino a due settimane dopo la scomparsa dei sintomi di malattia. La trasmissione per via oro-fecale è stata riportata come improbabile. Non è stata identificata una trasmissione perinatale. (19)

Il numero di riproduzione di base ( $R_0$ ) è una misura che rappresenta il numero medio di infezioni secondarie prodotte da ciascun individuo infetto in una popolazione completamente suscettibile, cioè mai venuta a contatto con il nuovo patogeno emergente. Questo parametro misura la potenziale trasmissibilità di una malattia infettiva. (24) Un  $R_0$  maggiore di 1 può condurre a una potenziale trasmissione della malattia. Il tasso riproduttivo di base di SARS-CoV-2 varia tra 2.4 e 3.3, valori variabili in relazione alla mobilità, alle misure di contenimento, alla suscettibilità e alla popolazione a rischio tra i vari parametri. In questo senso, ogni persona infetta potrebbe dunque infettare altre due o tre persone. (19) (25) (26)

Il periodo di incubazione di COVID-19 varia tipicamente tra 2 e 14 giorni (98% dei pazienti), con una media di 5 giorni, anche se ci sono stati casi di periodi di incubazione superiori ai 24 giorni. Tipicamente, il tempo dall'inizio dell'infezione allo sviluppo di malattia severa è di una settimana. (19)

### **Manifestazioni cliniche**

COVID-19 è responsabile di sintomi simil-influenzali, come ad esempio febbre (80-90%), tosse non produttiva (50%), e letargia (20-40%), anche se in alcuni pazienti la diarrea potrebbe precedere questi sintomi.

In specifici gruppi di pazienti, in particolare gli anziani e quelli con patologie croniche, i sintomi possono progredire in polmonite, con senso di costrizione e dolore toracico e astenia. Dopo una settimana, il quadro può evolvere in un quadro di insufficienza respiratoria, con circa il 20% dei pazienti che necessita di trattamento ospedaliero. COVID-19 sembra



causare di rado rinorrea, starnuti, o mal di gola (questi sintomi sono stati riportati in circa il 5% dei pazienti). (19)

Il tempo di recupero a partire dallo sviluppo dei sintomi nei casi lievi è approssimativamente di 2 settimane, mentre in caso di malattia severa o critica è di 3-6 settimane. (19)

## **Diagnosi**

In relazione alla diagnosi radiologica, la tomografia computerizzata è molto più sensibile (86%) della radiografia (59%) nell'identificare i pazienti con COVID-19. In generale, la maggior parte degli studi descrittivi concorda sul fatto che i riscontri radiologici più comuni sono le opacizzazioni a vetro smerigliato. Tipicamente sono basali e bilaterali e raramente associate a una consolidazione sottostante. (19)

Più comunemente la diagnosi di COVID-19 avviene mediante l'esecuzione di tamponi naso- o orofaringei per valutare la presenza del genoma virale, che viene analizzato con tecniche di RT-PCR quantitativa (RT-qPCR).

I test sierologici, anche definiti immunoassays, sono rapide e semplici alternative per lo screening degli individui che sono stati esposti all'infezione da SARS-CoV-2 basati sull'individuazione quantitativa o qualitativa degli antigeni di SARS-CoV-2 e/o degli anticorpi diretti contro SARS-CoV-2. Sono disponibili diversi tipi di test sierologici, tra cui ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), IIFT (indirect immunofluorescent test), lateral flow immunoassays e le prove di neutralizzazione. (19)

Nonostante la loro lettura semplice e veloce e la loro potenzialità ad essere usati al di fuori dell'ambiente di laboratorio (al letto del paziente, piccoli ambulatori, aeroporti, stazioni ferroviarie, etc), i test sierologici possono

presentare lo svantaggio di non riconoscere tutti gli individui infetti all'interno del periodo finestra. (19)

### **Strategie terapeutiche**

Le strategie di prevenzione non farmacologiche includono il distanziamento sociale, l'isolamento domiciliare, l'uso di mascherine e il frequente lavaggio delle mani.

Sono in fase di studio anche diverse terapie farmacologiche, tra cui ad esempio remdesivir, lopinavir /ritonavir, tocilizumab e siero di convalescenti.

Il remdesivir è un farmaco antivirale della classe degli analoghi nucleosidici ed è stato inizialmente sviluppato per il trattamento della malattia da virus Ebola e l'infezione da virus Marburg. (27) Il remdesivir è altamente selettivo per le polimerasi virali e di conseguenza ha scarsa tossicità negli esseri umani. Remdesivir è stato utilizzato per la prima volta come trattamento per il COVID-19 negli USA su un paziente di 35 anni, il quale, in seguito alla somministrazione del farmaco, ha mostrato un miglioramento clinico e negativizzazione del tampone orofaringeo, mantenendo però la positività del tampone nasofaringeo. Non sono stati riportati eventi avversi al remdesivir nel paziente, il che è coerente con precedenti utilizzi in altri virus. Le evidenze cliniche e i dati in vitro disponibili suggeriscono che remdesivir è un agente promettente per il trattamento del COVID-19. (28)

Lopinavir è un inibitore della proteasi del virus dell'immunodeficienza umana 1 (HIV-1) somministrato in associazione a dose fissa con ritonavir (LPV / r), un potente inibitore del CYP3A4 che "aumenta" le concentrazioni di lopinavir. Il lopinavir sembra bloccare la principale proteasi di SARS-CoV-1, inibendo la replicazione virale. (28) Con i dati ad oggi disponibili, è

difficile valutare se LPV / r abbia un ruolo nel trattamento di COVID-19 sia come monoterapia che in combinazione. I dati su SARS-CoV-1 sono incoraggianti, ma questo deve essere confrontato con le prestazioni inferiori nei modelli murini nei confronti di MERS-CoV, una più bassa attività in vitro rispetto a remdesivir e cloroquina per SARS-CoV-1 e dati limitati che non suggeriscono alcun vantaggio rispetto alle cure standard per SARS-CoV-2. (28)

Il tocilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che inibisce i recettori dell'interleuchina-6 (IL-6) di membrana e solubili. IL-6 è secreta da monociti e macrofagi ed è uno dei principali driver della risposta immunologica e dei sintomi nei pazienti con sindrome da rilascio di citochine (CRS). Sebbene tocilizumab sia stato approvato per la prima volta dalla FDA nel 2010 per il trattamento dell'artrite reumatoide, negli ultimi anni ha guadagnato popolarità per il trattamento di pazienti con CRS. Gli stati iperinflammatori e le tempeste citochiniche, incluso un aumento dell'IL-6, sono stati segnalati in casi gravi di COVID-19 e sono stati associati ad un aumento della mortalità nei pazienti. I pazienti trattati con tocilizumab hanno riportato notevoli miglioramenti, inclusa una rapida riduzione della febbre e della proteina C-reattiva, una riduzione del fabbisogno di ossigeno e la risoluzione delle opacità polmonari alla tomografia computerizzata. L'immunoterapia con tocilizumab è elencata come opzione di trattamento per i casi gravi o critici di COVID-19 con IL-6 elevata. (28)

Il siero di convalescenti ottenuto da pazienti che sono guariti dopo infezioni virali è stato usato precedentemente con successo per infezioni da SARS-CoV-1, MERS, Ebola e influenza H1N1. (28) Il sangue donato da persone

che sono guarite da COVID-19 contiene anticorpi diretti contro il virus. Questi possono essere somministrati a persone con COVID-19 per aumentare la loro capacità di combattere il virus. Non ci sono ancora certezze che la terapia con siero di convalescenti sia efficace contro COVID-19, ma alcuni dati provenienti da piccoli studi clinici suggeriscono che essa possa ridurre la severità o diminuire la durata di COVID-19. (29)

È in fase di studio anche un vaccino.

### **COVID-19 e cancro**

I pazienti affetti da patologia tumorale sono in genere più suscettibili alle infezioni rispetto ai soggetti sani, dal momento che essi presentano uno stato di immunodepressione sistemica che viene esacerbato durante la chemioterapia o la radioterapia. (19) (30)

Paragonando i pazienti affetti da tumori non maligni con i pazienti affetti da tumori maligni, questi ultimi presentano un rischio più elevato di sviluppare un'infezione più severa (OR 5,34%; 95% CI 1,80-16,18; P=0,0026) ed il deterioramento della salute è accelerato (HR 3,56; 95% CI: 1,65-7,69; P<0,0001), anche dopo le correzioni effettuate in base all'età. (19) (30)

A causa di questi risultati, è stato proposto da diverse entità internazionali che durante la pandemia, sia richiesto un piano individualizzato basato sulle condizioni specifiche dei pazienti, con lo scopo di ridurre il numero di visite in istituzioni ospedaliere:

- per i pazienti in stadio iniziale che presentano necessità di chemioterapia adiuvante post-operatoria, in modo particolare per coloro la cui stadiazione clinica, patologica e molecolare suggerisce una migliore prognosi, l'inizio della chemioterapia adiuvante può

essere ritardato di 90 giorni dopo la chirurgia senza che ciò vada ad inficiare il risultato del trattamento (31)

- per i pazienti in stadio avanzato, l'approccio principale dovrebbe essere quello di ridurre gli accessi in ospedale per ridurre il rischio di contagio.

Tuttavia, queste raccomandazioni sono basate sul buon senso, senza chiare evidenze scientifiche a supporto. Sebbene gli oncologi medici abbiano come obiettivo il mantenimento della continuità delle cure ai propri pazienti, l'emergenza sanitaria COVID-19 correlata ha improvvisamente cambiato la gestione dei pazienti oncologici. Inoltre, il reale impatto della pandemia sulla cura dei pazienti con neoplasia e le sue possibili conseguenze negative sono ancora sconosciute. Per fornire maggiore evidenza su questo argomento, è stata condotta un'indagine tra gli oncologi medici italiani per valutare come la pandemia da COVID-19 abbia modificato la pratica clinica e le attività di ricerca riguardo il carcinoma mammario. La decisione di focalizzarsi esclusivamente sul carcinoma mammario è stata presa per ottenere specifiche informazioni su questo tema, che possono essere differenti o non applicabili ad altre neoplasie maligne.

## **METODI**

Il 3 aprile 2020 è stato inviato via e-mail uno specifico questionario anonimo online (vedi Appendice) ai membri dell'AIOM e del Gruppo Italiano Mammella (GIM). Per la convalida del sondaggio era necessario rispondere a tutte le domande. È stata concessa una settimana per il completamento dell'indagine e solo gli oncologi medici (sia quelli in formazione sia gli specialisti) sono stati invitati a compilare il questionario.

## **Obiettivi dello studio**

La presente indagine si poneva come obiettivo la valutazione dell'impatto dell'epidemia di COVID-19 sui comportamenti e la pratica clinica degli oncologi in tre rilevanti aree della cura del tumore della mammella ovvero:

1. setting (neo)adiuvante
2. setting metastatico
3. attività di ricerca

## **Caratteristiche dell'indagine**

L'indagine era composta da 29 domande, divise in 4 differenti sezioni:

1. informazioni demografiche, informazioni sulla formazione medica e informazioni sulla posizione lavorativa degli intervistati (domande 1-8)
2. comportamenti e pratica clinica nei confronti della cura del tumore della mammella nel setting (neo)adiuvante prima e durante l'epidemia di COVID-19 (domande 9-16)
3. comportamenti e pratica clinica nei confronti della cura del tumore della mammella nel setting metastatico prima e durante l'epidemia di COVID-19 (domande 17-27)
4. comportamenti e pratica clinica nei confronti delle attività scientifiche e di ricerca durante l'epidemia di COVID-19 (domande 28-29)

La maggior parte delle domande è stata ripetuta due volte per poter ottenere informazioni sui comportamenti e la pratica clinica sullo stesso argomento sia prima che durante l'epidemia di COVID-19. Una piccola parte di

domande riguardava questioni specifiche riferite esclusivamente all'emergenza sanitaria.

Questa indagine è stata ideata da un gruppo di oncologi medici che si dedicano specificamente alla cura del tumore della mammella e che sono profondamente coinvolti in attività di ricerca in questo campo. L'indagine era costituita da domande a risposta multipla.

### **Analisi statistica**

Trattandosi di un'indagine di natura esplorativa, non è stato eseguito alcun calcolo della dimensione del campione.

In ogni caso, si è previsto che bastassero circa 150 risposte per ottenere una sufficiente precisione nella stima dei comportamenti e della pratica clinica degli oncologi per quanto riguarda le tematiche indagate.

Stimando a priori un numero di 2000 oncologi coinvolti, data l'analisi di confronto tra prima e durante la pandemia, 150 risposte avrebbero garantito un margine di errore nella stima della proporzione di circa  $\pm 7,70\%$ , con un intervallo di confidenza del 95%.

Le analisi erano per lo più descrittive. Per valutare le differenze nelle coppie proporzionali delle variabili categoriche nelle risposte ottenute per ciascun specifico argomento è stato applicato un test di McNemar. Sono state condotte delle analisi descrittive per andare a valutare potenziali differenze nelle risposte ottenute dagli oncologi che esercitano in Lombardia (cioè la regione italiana che più di tutte le altre ha subito gli effetti dell'epidemia di COVID-19) rispetto a quelle ottenute dagli oncologi che esercitano nelle altre regioni italiane.

Le analisi eseguite con SPSS per Windows, sono state considerate statisticamente significative in caso di  $P < 0.05$ .

## **RISULTATI**

Il questionario è stato distribuito attraverso le mailing list a 1991 oncologi dell'AIOM e 210 del GIM. Un totale di 165 oncologi che si occupano della cura del tumore della mammella ha completato l'indagine. L'età mediana era di 52 anni (scarto interquartile [IQR], 38,0-59,5 anni); la maggior parte dei soggetti che hanno risposto all'indagine era di sesso femminile (n=88, 53,3%) e lavorava nel Nord Italia (21 [12,7%] nella Regione Lombardia e 65 [39,4%] al di fuori della Lombardia). Tra coloro che hanno risposto, 121 (73,3%) lavoravano in una Breast Unit. Il numero mediano di anni di pratica clinica in oncologia medica (inclusi gli anni di specializzazione) era 23 (IQR, 11,5-30,0).

### **Setting (neo)adiuvante**

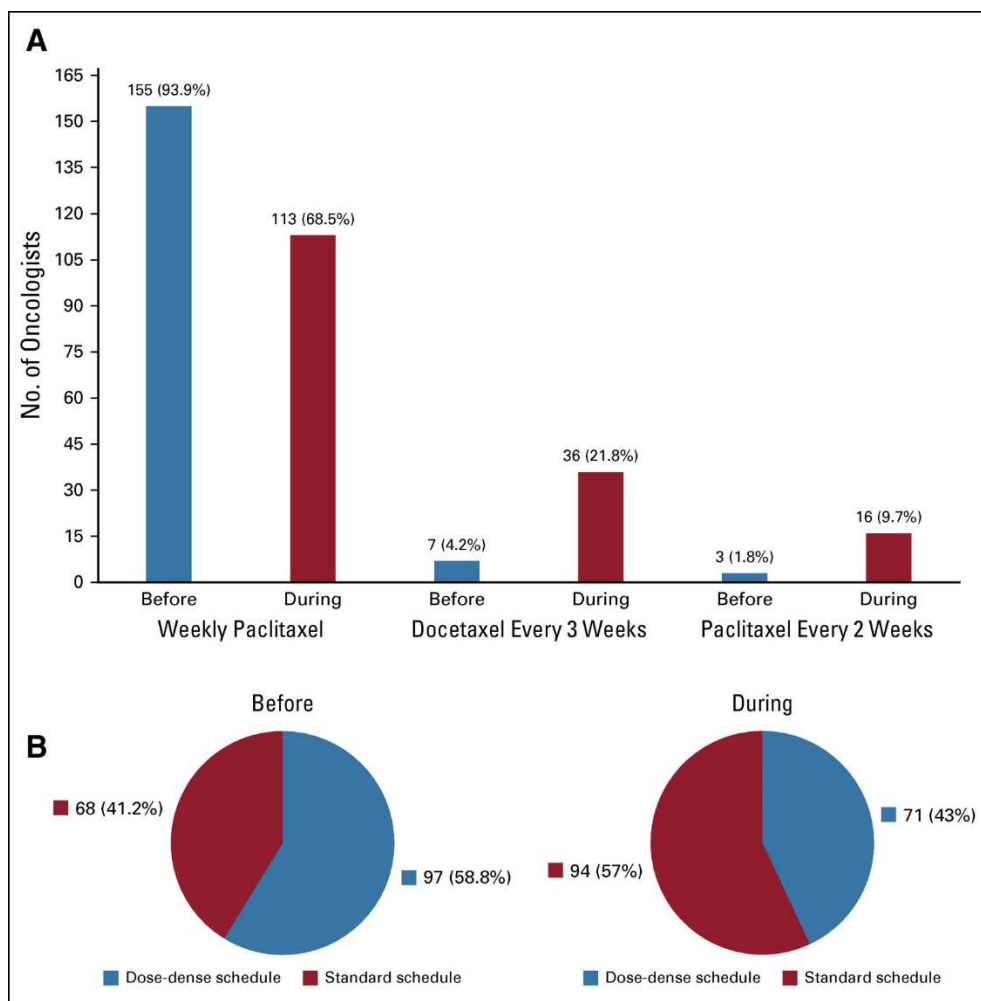
La preferenza degli oncologi nei confronti dell'approccio (neo)adiuvante paragonato a quello adiuvante nelle pazienti con un tumore di dimensioni cliniche  $\geq 2$  cm e/o con coinvolgimento linfonodale è stata stimata in due sottotipi di malattia.

Per i tumori triplo negativi non sono stati osservati cambiamenti significativi durante l'attuale emergenza sanitaria ( $p=0,344$ ). La maggior parte di coloro che hanno risposto all'indagine preferiva l'approccio (neo)adiuvante rispetto alla chirurgia seguita dal trattamento adiuvante sia prima (n=159; 96,4%) che durante (n=155; 93,9%) l'epidemia di COVID-19.



In maniera simile, non sono stati osservati cambiamenti significativi per i tumori della mammella HER2-positivi ( $p= 0.289$ ), dal momento che la maggior parte degli intervistati ha preferito il trattamento (neo)adiuvante sia prima ( $n=157$ ; 95,2%) che durante ( $n=153$ ; 92,7%) l'epidemia di COVID-19.

Il comportamento degli oncologi nei confronti del tipo e dello schema preferito di taxani è invece cambiato significativamente durante l'epidemia di COVID-19 ( $P < 0,001$ ; Fig.1A). Nonostante sia rimasto il regime di trattamento preferito nel setting (neo)adiuvante, un numero inferiore di oncologi ha adottato la terapia con paclitaxel settimanale durante ( $n=113$ ; 68,5%) l'epidemia di COVID-19 rispetto a prima ( $n=155$ ; 93,9%)



Comportamenti degli oncologi nei confronti (A) del loro tipo e schema preferito di taxano e (B) schema di terapia con antracicline prima e durante l'epidemia di COVID-19.

dell'emergenza.

In termini di schema terapeutico ottimale per somministrare una chemioterapia basata sull'utilizzo di antracicline (dose-dense vs intervallo standard) nelle pazienti con tumore della mammella precoce e caratteristiche aggressive (per esempio, linfonodi positivi e/o tumore triplo negativo), è stato osservato un cambiamento significativo durante l'epidemia di COVID-19 ( $P < 0,001$ ; Fig.1B): un numero minore di oncologi ha adottato lo schema dose-dense durante ( $n=71$ ; 43%) l'epidemia di COVID-19 rispetto a prima ( $n=97$ ; 58,8%) dell'emergenza. Non sono state osservate differenze importanti nei comportamenti degli oncologi nei confronti delle questioni esplorate nel setting (neo)adiuvante in relazione alla regione di appartenenza.

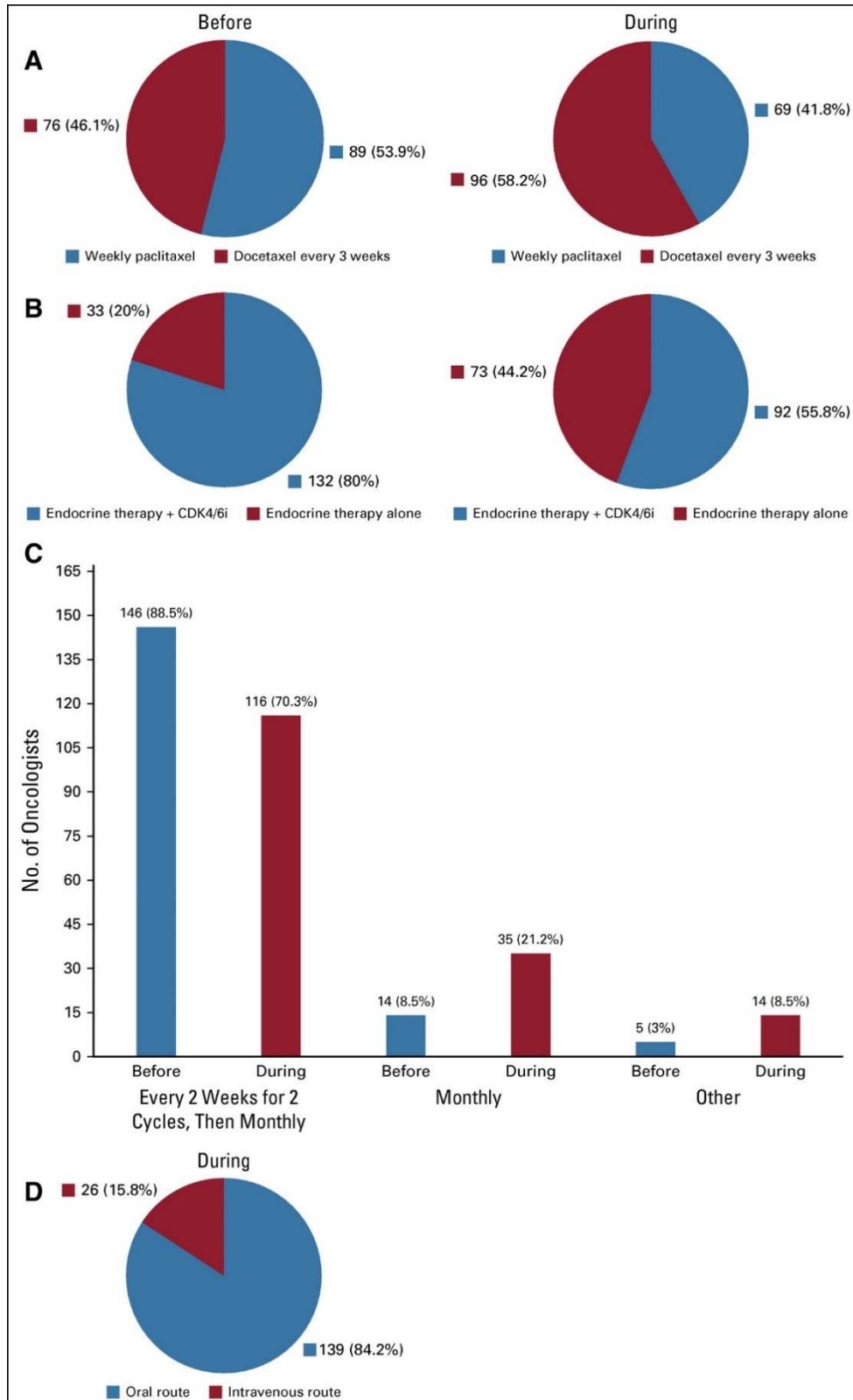
### **Setting metastatico**

L'epidemia di COVID-19 ha significativamente influenzato la scelta del taxano usato come trattamento di prima linea con doppio blocco anti-HER2 per le pazienti con tumore della mammella metastatico HER2-positivo ( $P = 0,002$ ; Fig2A). Meno oncologi hanno adottato la terapia con paclitaxel settimanale durante l'epidemia di COVID-19 ( $n=69$ ; 41,8%) rispetto a prima dell'emergenza ( $n=89$ ; 53,9%).

I comportamenti degli oncologi per quanto concerne l'uso degli inibitori di CDK4/6 come terapia di prima linea per le pazienti con tumore della mammella metastatico recettori ormonali positivi ed HER2-negativo e caratteristiche meno aggressive (ad esempio, anziani e/o solo metastasi ossee) è cambiato significativamente durante l'epidemia di COVID-19

( $P < 0,001$ ; Fig2B). Un numero minore di oncologi ha aggiunto alla terapia endocrina gli inibitori di CDK4/6 durante l'epidemia di COVID-19 ( $n = 92$ ; 55,8%) rispetto a prima dell'emergenza ( $n=132$ ; 80,0%). Per quanto riguarda l'esecuzione di esami ematochimici di controllo durante il periodo di trattamento con gli inibitori di CDK4/6 ( $P < 0,001$ ; Fig2C), un numero considerevolmente inferiore di oncologi ha dichiarato di eseguirli ogni due settimane per i primi due cicli di trattamento e una volta al mese successivamente (come raccomandato dalla scheda tecnica del farmaco) durante l'epidemia di COVID-19 ( $n=116$ ; 70,3%) rispetto al periodo precedente all'epidemia ( $n= 146$ ; 88,5%).

Per quanto riguarda la somministrazione della chemioterapia nelle pazienti con malattia metastatica (Fig2D), durante l'epidemia di COVID-19 la somministrazione orale dei farmaci ( $n=139$ ; 84,2%) è stata preferita rispetto alla somministrazione endovenosa degli stessi ( $n=26$ ; 15,8%).

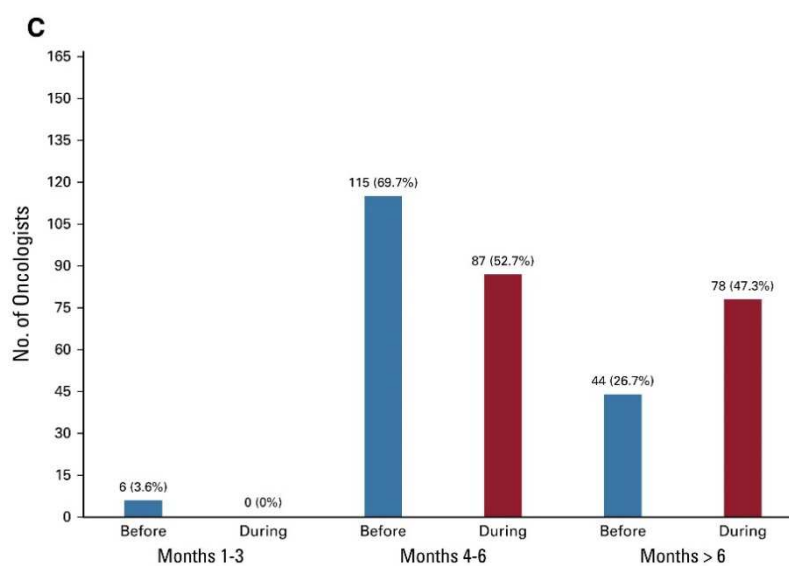
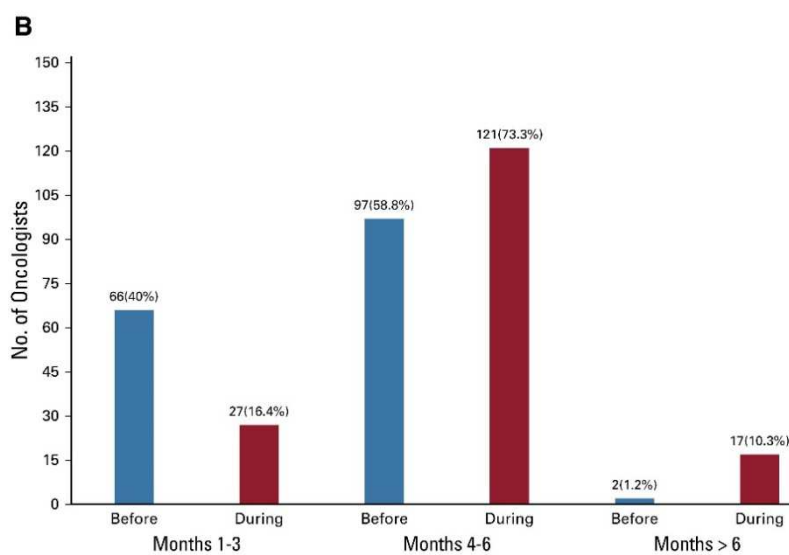
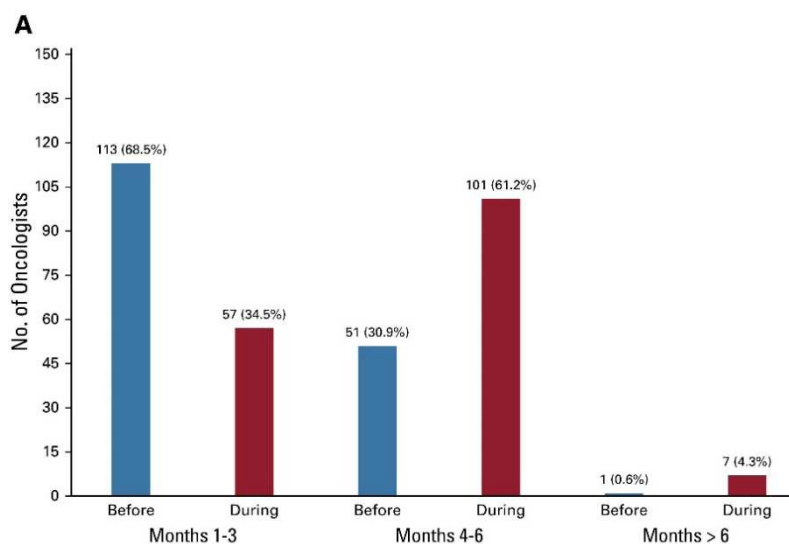


Comportamenti degli oncologi nei confronti di (A) tipo di tassano prescelto usato come trattamento di prima linea con il doppio blocco anti-HER2 nel tumore della mammella metastatico HER2-positivo; (B) uso e (C) monitoraggio degli inibitori di CDK4/6 come terapia di prima linea per il tumore della mammella metastatico ormonopositivo con caratteristiche meno aggressive (es, anziani e/o solo metastasi ossee) prima e durante l'epidemia e (D) tipo di somministrazione della chemioterapia durante l'epidemia.

Durante l'epidemia di COVID-19 sono stati osservati dei cambiamenti rilevanti nelle tempistiche per la valutazione strumentale della risposta al trattamento nelle pazienti con tumore della mammella metastatico.

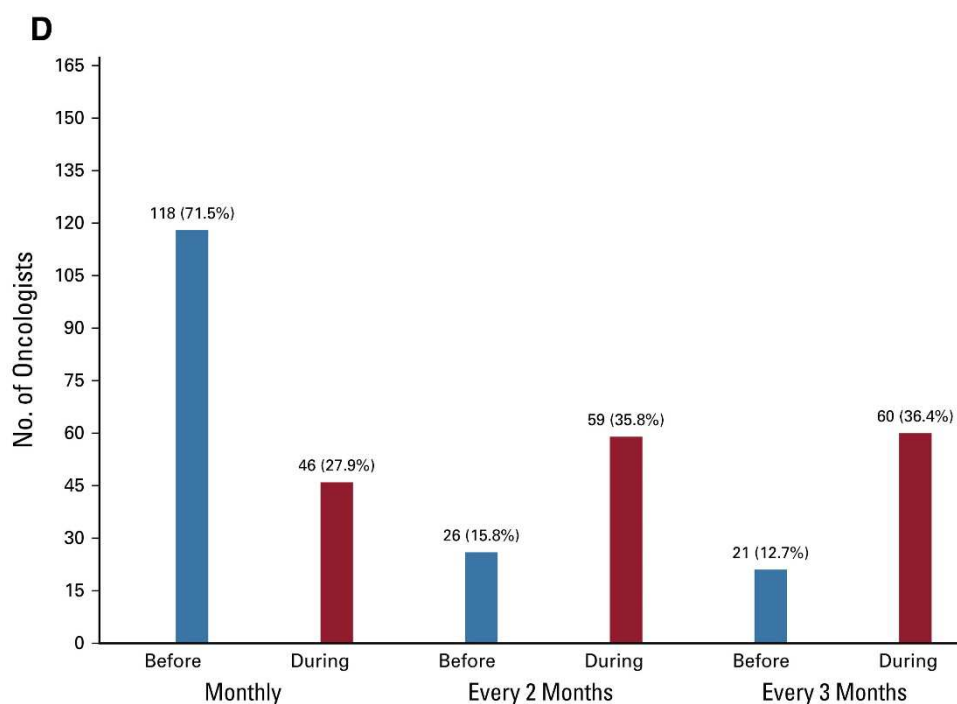
Per i tumori della mammella triplo negativi ( $P < 0,001$ ; Fig.3A), un numero maggiore degli oncologi che hanno risposto al questionario ha ritardato l'esecuzione degli esami di imaging a ogni 4-6 mesi o più durante l'epidemia di COVID-19 ( $n=100$ ; 65,5%) rispetto a prima dell'emergenza ( $n=52$ ; 31,5%). In maniera simile, per quanto riguarda il tumore della mammella HER2-positivo ( $P < 0,001$ ; Fig.3B), un numero maggiore di coloro che hanno risposto all'indagine ha ritardato l'esecuzione degli esami di imaging a ogni 4-6 mesi o più durante l'emergenza COVID-19 ( $n=138$ ; 83,6%) rispetto a prima dell'emergenza ( $n=99$ ; 60%).

Infine, per quanto riguarda il tumore della mammella recettori ormonali-positivo ( $P < 0,001$ ), una quota maggiore di coloro che hanno risposto all'indagine ha ritardato l'esecuzione degli esami di imaging ad ogni sei mesi o più durante l'epidemia di COVID-19 ( $n=78$ ; 47,3%) rispetto a quanto accadeva prima dell'emergenza ( $n= 44$ ; 26,7%).



Comportamenti degli oncologi nei confronti delle tempistiche per la valutazione della risposta al trattamento con esami di imaging nelle pazienti con (A) tumore metastatico triplo negativo, (B) tumore metastatico HER2-positivo e (C) tumore metastatico recettori ormonali-positivo prima e durante l'epidemia di COVID-19.

Un numero significativamente maggiore di coloro che hanno risposto al questionario ha ritardato gli intervalli per il lavaggio degli accessi venosi centrali a ogni 2-3 mesi durante l'epidemia di COVID-19 (n=119; 72,1%) rispetto a prima dell'epidemia (n=47; 28,5%;  $P < 0,001$ ).



Comportamenti degli oncologi nei confronti delle tempistiche per il lavaggio degli accessi venosi centrali prima e durante l'epidemia di COVID-19.

Non sono state osservate importanti differenze nei comportamenti degli oncologi riguardo alle questioni valutate nel setting metastatico in relazione alla regione di appartenenza. È stato osservato però che gli oncologi che esercitano nella regione Lombardia hanno preferito maggiormente l'utilizzo nel trattamento di prima linea delle pazienti HER2-positivo del docetaxel ogni tre settimane durante l'epidemia di COVID-19.

## **Setting di ricerca**

Nel questionario erano presenti due domande riguardo il potenziale impatto dell'epidemia di COVID-19 sulla ricerca clinica e le attività di ricerca scientifica.

Tra i 152 oncologi coinvolti in attività di ricerca clinica (ad esempio partecipazione ed inclusione di pazienti in studi clinici o registrazione dei dati inerenti agli studi clinici), 122 (80,3%) hanno dichiarato di aver ridotto le loro attività durante l'emergenza COVID-19 (Data Supplement).

In maniera simile, tra i 151 oncologi coinvolti in attività scientifiche (per esempio, scrivere protocolli di ricerca, progetti o pubblicazioni), 121 (80,1%) hanno dichiarato di avere ridotto le proprie attività durante l'emergenza sanitaria causata da COVID-19 (Data Supplement).

Non è stata evidenziata alcuna importante differenza nei comportamenti degli oncologi nei confronti della ricerca clinica e delle attività scientifiche in relazione alla regione di provenienza (Data Supplement).

## **DISCUSSIONE**

Questa indagine fornisce una dimostrazione dell'impatto dell'epidemia di COVID-19 sulla cura del tumore della mammella e le attività di ricerca ad esso correlate.

Sono state osservate importanti variazioni nei comportamenti e nella pratica clinica degli oncologi italiani per quanto riguarda la gestione clinica delle pazienti con tumore della mammella sia nel setting (neo)adiuvante che nel setting metastatico. Anche se la maggior parte delle modifiche che gli oncologi hanno deciso di applicare ai loro comportamenti e alla loro pratica clinica appaiono risposte ragionevoli dettate dall'attuale emergenza



sanitaria, senza importanti conseguenze negative attese sull'outcome delle pazienti, sono stati tuttavia osservati alcuni segnali potenzialmente allarmanti di sottotrattamento. Inoltre, è stata osservata una significativa riduzione in tutte le tipologie di attività di ricerca.

Durante l'emergenza causata dall'epidemia di COVID-19, l'ottimizzazione della gestione delle terapie antitumorali ha improvvisamente assunto un'importanza cruciale ed è diventata una sfida impegnativa. Tutto ciò è stato particolarmente importante in Italia, il primo Paese occidentale che si è trovato a fronteggiare le conseguenze drammatiche dell'epidemia di COVID-19.

Al momento, la disponibilità di raccomandazioni generali volte a ridurre tutte le attività non urgenti, in assenza però di appropriate indicazioni basate sull'evidenza scientifica, ha reso la gestione dei pazienti oncologici più difficile ed incerta. (12) (13) (14)

Di conseguenza, nonostante la forte raccomandazione ad assicurare la continuità delle cure, non si può escludere il potenziale rischio che cambiamenti nei comportamenti e nella pratica clinica degli oncologi possano condizionare negativamente l'outcome del paziente. Quest'indagine è stata disegnata appositamente per indagare queste possibili tematiche.

In ambito precoce, il trattamento neoadiuvante è l'approccio preferito per la maggior parte delle pazienti con tumore della mammella triplo negativo e HER2-positivo, considerando anche la possibilità di adattare l'approccio adiuvante sulla base dei risultati dell'esame istologico al momento della chirurgia. (32)

Come raccomandato dalle attuali linee guida (33), quasi tutti gli oncologi che hanno risposto al questionario hanno preferito l'approccio neoadiuvante

in queste pazienti, senza che sia stato osservato alcun cambiamento durante l'epidemia di COVID-19.

Al contrario, l'attuale emergenza sanitaria ha significativamente modificato i comportamenti degli oncologi e la pratica clinica nei confronti del tipo e degli schemi di somministrazione della chemioterapia in ambito precoce.

In maniera più specifica, sono state osservate una riduzione nella preferenza del paclitaxel settimanale a favore del docetaxel ogni tre settimane e della chemioterapia con antracicline dose-dense a favore dell'intervallo standard.

Considerando il fatto che i due taxani presentano un'efficacia simile, (34) l'aumentata preferenza per la somministrazione di docetaxel ogni tre settimane appare ragionevole in questo contesto per ridurre il numero di accessi in ospedale. Tuttavia, deve essere preso in considerazione l'aumentato rischio di tossicità ematologica, inclusi i tassi più elevati di neutropenia febbrile e di infezioni associati alla somministrazione di docetaxel ogni tre settimane. (35) Al fine di superare il problema, dovrebbe essere presa in considerazione anche l'esecuzione di una profilassi primaria con fattori di crescita granulocitari.

Le ragioni alla base della riduzione all'indicazione alla chemioterapia dose-dense con antracicline in pazienti ad alto rischio rimangono poco chiare. I regimi di terapia dose-dense sono caratterizzati da un numero di accessi ospedalieri simile a quello dello schema standard (ogni tre settimane) ed è stato chiaramente dimostrato che essi determinano un miglioramento significativo nell'outcome delle pazienti. (36)

Inoltre, dal momento che l'uso dei fattori stimolanti le colonie di granulociti è obbligatorio quando si somministra una chemioterapia con antracicline con uno schema dose-dense, (37) (38) il rischio di una neutropenia di grado

3-4 e di neutropenia febbrile è inferiore rispetto a regimi somministrati ogni tre settimane. (36)

Nel setting metastatico sono stati osservati risultati simili a quelli della terapia (neo)adiuvante in termini di scelta del taxano come terapia di prima linea nelle pazienti con tumore HER2-positivo, con riduzione della preferenza per il paclitaxel settimanale durante l'epidemia di COVID-19, in particolare per quanto riguarda gli oncologi che esercitano nella Regione Lombardia. La combinazione del taxano singolo con il doppio blocco anti-HER2 (trastuzumab associato al pertuzumab) rappresenta l'attuale trattamento di prima linea in queste pazienti. (39) (40) Anche se il docetaxel somministrato ogni tre settimane era l'agente chemioterapico utilizzato nello studio registrativo CLEOPATRA, (41) l'efficacia del paclitaxel settimanalmente è stata conseguentemente dimostrata. (42) (43) Tuttavia, nonostante esso sia meglio tollerato, se si utilizza paclitaxel è necessario l'accesso settimanale in ospedale.

Nelle pazienti con tumore della mammella metastatico recettori ormonali-positivo il recente sviluppo e approvazione degli inibitori di CDK4/6 in combinazione con la terapia endocrina rappresenta un'importante pietra miliare nell'ambito del trattamento di questa malattia. (44) Nelle pazienti con malattia sia endocrino-sensibile che endocrino-resistente, questa combinazione ha mostrato di migliorare significativamente la sopravvivenza libera da progressione (45) e la sopravvivenza globale. (46) (47) (48) (49)

In particolare, fino ad ora nessun sottogruppo di pazienti sembra non ricavare benefici da un trattamento che includa un inibitore di CDK4/6. (45)

Quindi, questa combinazione è attualmente considerata lo standard di cura in tutte le pazienti con tumore della mammella metastatico recettori

ormonali-positivo ed HER2-negativo. (40) Ciononostante, anche se l'80% degli oncologi che hanno risposto all'indagine riconosceva di utilizzare questi trattamenti come terapia di prima linea in tutte le pazienti, incluse quelle con caratteristiche meno aggressive (per esempio, anziani e/o pazienti con solo metastasi ossee), circa il 50% di loro non raccomandava questa combinazione in questo ambito durante l'epidemia di COVID-19. Tra le possibili spiegazioni per questi risultati potrebbero esserci il rischio di tossicità ematologiche (50) (51) (52) e la necessità di controlli aggiuntivi (ad esempio esami ematochimici, valutazione cardiologica). Tuttavia, dovrebbe essere sottolineato il fatto che a differenza della tossicità ematologica data dalla chemioterapia, l'incidenza della neutropenia febbrile con gli inibitori di CDK4/6 è bassa, nonostante gli alti tassi di neutropenia di grado 3-4. (53) Quindi, la decisione di negare un trattamento così efficace senza che vi siano chiare controindicazioni dovrebbe essere valutata con molta attenzione. In maniera simile, anche se il 30% degli oncologi che hanno risposto al questionario suggeriva di ridurre il monitoraggio del trattamento con esami ematochimici, rispetto a quanto viene suggerito nella scheda tecnica del farmaco, un simile approccio potrebbe non essere appropriato durante l'epidemia di COVID-19, in particolar modo per quanto riguarda la valutazione della neutropenia. Per superare queste potenziali limitazioni dovrebbero essere implementati sistemi alternativi di monitoraggio tra cui esami ematochimici in laboratori esterni, colloqui telefonici con le pazienti e consegna a domicilio dei farmaci per ridurre il numero degli accessi ospedalieri.

Analogamente, prendendo in considerazione la tossicità più prevedibile e trattabile, quando le pazienti con tumore della mammella metastatico sono

candidate alla chemioterapia, durante l'epidemia di COVID-19 la formulazione orale ove possibile dovrebbe avere la priorità. (54) Infatti, questa è stata la preferenza di almeno 85% degli oncologi che hanno preso parte all'indagine.

L'epidemia di COVID-19 ha inoltre mostrato di aver influenzato le tempistiche per l'esecuzione di procedure di imaging per monitorare la risposta al trattamento e per il lavaggio degli accessi venosi centrali. Molti oncologi hanno suggerito di posticipare queste attività, rispetto a quanto accadeva prima dell'emergenza sanitaria. Nonostante la mancanza di evidenze vere e proprie per consigliare i pazienti a riguardo, questi approcci possono essere considerati ragionevoli al fine di ridurre il numero delle visite in ospedale. (14) (55)

La ricerca sul cancro rappresenta una chiave di volta nel campo dell'oncologia. Diversi enti si sono occupati di fornire norme specifiche per la conduzione di queste attività. (56) (57) (58) Come prevedibile, l'epidemia di COVID-19 ha negativamente impattato sulla ricerca scientifica, con una riduzione dell'80% rispetto al periodo precedente la pandemia. (14)

Questa indagine presenta alcune limitazioni. Si è focalizzata soltanto sui comportamenti e la pratica clinica degli oncologi italiani nei confronti del tumore della mammella. Questo potrebbe spiegare il tasso di risposta relativamente basso se calcolato sul numero totale dei membri dell'AIOM (per esempio, oncologi medici italiani che non si occupano specificamente della cura del tumore della mammella). Inoltre, l'indagine è stata inoltrata a oncologi italiani che lavoravano in regioni diverse con una eterogenea organizzazione ospedaliera e un eterogeneo peso dell'epidemia di COVID-

19. Quindi, questi risultati non possono essere generalizzati alla comunità oncologica internazionale.

Tuttavia, la mancanza di importanti differenze nei comportamenti e nella pratica clinica degli oncologi che lavoravano in Lombardia e in altre aree italiane sottolinea l'impatto globale di questa emergenza sanitaria, indipendentemente dall'effettivo peso dell'epidemia di COVID-19 in ciascuno degli ospedali in cui esercitano coloro che hanno risposto al questionario.

Variabili	Oncologi intervistati
<b>Età, anni</b>	
<40	47 (28,5%)
40-50	33 (20%)
>50	85 (51,5%)
<b>IQR età mediana</b>	52 (38.0-59.5)
<b>Sesso</b>	
Maschio	77 (46,7%)
Femmina	88 (53,3%)
<b>Regione di provenienza</b>	
Nord Italia (Lombardia)	21 (12,7%)
Nord Italia (Lombardia esclusa)	65 (39,4%)
Centro Italia	38 (23,0%)
Sud Italia e isole	41 (24,8%)
<b>Ambito</b>	
Pubblico	138 (83,6%)
Privato	11 (6,7%)
Entrambi (pubblico e privato)	14 (8,5%)
Altro	2 (1,2%)
<b>Anni di pratica clinica, mediana (IQR)</b>	23 (11,5-30.0)
<b>Lavoro in Breast Unit</b>	
Sì	121 (73,3%)
No	44 (26,7%)
<b>Nuovi casi annuali di tumore della mammella nella Sua unità</b>	
<50	8 (4,8%)
50-100	21 (12,7%)
100-200	34 (20,6%)
>200	102 (61,8%)

Tabella 1: Informazioni demografiche, sulla formazione medica e sulla posizione lavorativa degli oncologi intervistati (N=165). I dati sono riportati come numeri (%), se non diversamente specificato.

*Abbreviazioni IQR, scarto interquartile. Le percentuali totali possono differire da 100 a causa dell'arrotondamento.*

In particolare, la maggioranza degli intervistati lavorava in una Breast Unit e il tasso di risposta è stato più alto del previsto, permettendo di raccogliere un adeguato numero di risposte al fine di ottenere un'immagine rappresentativa dei comportamenti e della pratica clinica degli oncologi italiani focalizzati sulla cura del tumore della mammella riguardo alle tematiche indagate.

In conclusione, questa indagine fornisce evidenza dell'attuale impatto dell'epidemia di COVID-19 sulla cura del tumore della mammella e delle relative attività di ricerca tra gli oncologi italiani.

La maggioranza dei cambiamenti osservati nei comportamenti e nella pratica clinica costituiscono risposte ragionevoli all'attuale emergenza sanitaria senza un possibile impatto negativo sull'outcome dei pazienti. Sono tuttavia emersi segnali di sottotrattamento che potrebbero essere potenzialmente allarmanti. Questi dati potrebbero aiutare a comprendere meglio le sfide e le difficoltà che gli oncologi devono affrontare nel fornire le cure antitumorali durante l'epidemia di COVID-19 e fanno un appello allo sviluppo di raccomandazioni per aiutarli ad assicurare una cura per il tumore efficace, continua e sicura.

## **APPENDICE**

### **Questionario**

1. È un oncologo medico?
  - a. Sì
  - b. No (la risposta negativa determina l'impossibilità di proseguire nell'indagine)
2. Quanti anni ha?
3. Sesso
  - a. Maschio
  - b. Femmina
4. In quale parte d'Italia lavora?
  - a. Nord Italia – Lombardia
  - b. Nord Italia – Lombardia esclusa
  - c. Centro
  - d. Sud
5. In che tipologia d'ospedale lavora?
  - a. Ospedale pubblico
  - b. Ospedale privato
  - c. Entrambi
  - d. Altro
6. Quanti anni di esperienza di pratica clinica ha (inclusi gli anni di specializzazione)?
7. Lavora in una Breast Unit?



- a. Sì
  - b. No
8. Quanti casi di tumore della mammella trattate annualmente all'interno della Sua Unità?
- a. <50
  - b. 50-100
  - c. 100-200
  - d. >200
9. Prima dell'emergenza sanitaria causata da COVID-19 qual era il Suo trattamento di prima scelta per le pazienti con tumore della mammella triplo negativo  $cT \geq 2$  e/o  $cN \geq 1$ ?
- a. Chemioterapia neoadiuvante e chirurgia successiva
  - b. Chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante
10. Durante l'emergenza sanitaria causata da COVID-19, quale ritiene essere il trattamento di prima scelta per le pazienti con tumore della mammella triplo negativo  $cT \geq 2$  e/o  $cN \geq 1$ ?
- a. Chemioterapia neoadiuvante e chirurgia successiva
  - b. Chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante
11. Prima dell'emergenza sanitaria causata da COVID-19 qual era il Suo trattamento di prima scelta per le pazienti con tumore della mammella HER2-positivo  $cT \geq 2$  e/o  $cN \geq 1$ ?
- a. Chemioterapia neoadiuvante più terapia anti-HER2 seguita da chirurgia
  - b. Chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante più terapia anti HER-2

12. Durante l'emergenza sanitaria causata da COVID-19 qual ritiene essere il trattamento di prima scelta per le pazienti con tumore della mammella HER2-positivo  $cT \geq 2$  e/o  $cN \geq 1$ ?
- Chemioterapia neoadiuvante più terapia anti-HER2 seguita da chirurgia
  - Chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante più terapia anti HER-2
13. Prima dell'emergenza COVID-19, quale schema di taxani usava più frequentemente nell'ambito (neo)adiuvante?
- Paclitaxel settimanale
  - Docetaxel ogni tre settimane
  - Paclitaxel ogni due settimane
14. Durante l'emergenza COVID-19, quale tra questi schemi di taxani ritiene essere quello più appropriato nell'ambito (neo)adiuvante?
- Paclitaxel settimanale
  - Docetaxel ogni tre settimane
  - Paclitaxel ogni due settimane
15. Prima dell'emergenza COVID-19, qual era il Suo comportamento riguardo le pazienti con tumore della mammella "aggressivo" (ad es linfonodi positivi e/o triplo negativo) candidate alla chemioterapia (neo)adiuvante basata su antracicline (EC, AC, FEC, etc.)?
- Schema dose-dense (q14)
  - Schema standard (q21)
16. Durante l'emergenza COVID-19, qual è il Suo comportamento riguardo le pazienti con tumore della mammella "aggressivo" (ad es

linfonodi positivi e/o triplo negativo) candidate alla chemioterapia (neo)adiuvante basata su antracicline (EC, AC, FEC, etc.)?

- a. Schema dose-dense (q14)
- b. Schema standard (q21)

17. Prima dell'emergenza COVID-19, quanto frequentemente eseguiva la valutazione radiologica nelle pazienti con tumore della mammella metastatico?

- a. Tumore triplo negativo
  - i. 1-3 mesi
  - ii. 4-6 mesi
  - iii. >6 mesi
- b. Tumore HER2-positivo
  - i. 1-3 mesi
  - ii. 4-6 mesi
  - iii. >6 mesi
- c. Tumore luminale
  - i. 1-3 mesi
  - ii. 4-6 mesi
  - iii. >6 mesi

18. Durante l'emergenza COVID-19, quanto frequentemente esegue la valutazione radiologica nelle pazienti con tumore della mammella metastatico?

- a. Tumore triplo negativo
  - i. 1-3 mesi
  - ii. 4-6 mesi
  - iii. >6 mesi

b. Tumore HER2-positivo

i. 1-3 mesi

ii. 4-6 mesi

iii. >6 mesi

c. Tumore luminale

i. 1-3 mesi

ii. 4-6 mesi

iii. >6 mesi

19. Prima dell'emergenza COVID-19, quale dei seguenti schemi di taxani utilizzava più frequentemente in associazione alla terapia con doppio blocco anti-HER2 (Pertuzumab + Trastuzumab) come trattamento di prima linea?

a. Paclitaxel settimanale

b. Docetaxel ogni tre settimane

20. Durante l'emergenza COVID-19, quale dei seguenti schemi di taxani ritiene essere quello più appropriato in associazione alla terapia con doppio blocco anti-HER2 (Pertuzumab + Trastuzumab) come trattamento di prima linea?

a. Paclitaxel settimanale

b. Docetaxel ogni tre settimane

21. Prima dell'emergenza COVID-19, qual era il suo comportamento nei confronti delle pazienti con tumore della mammella luminale candidate a un trattamento di prima linea?

a. Trattare tutte le pazienti con terapia endocrina in associazione a inibitori di CDK4/6, a prescindere dall'età o dalle localizzazioni di malattia

- b. Trattare le pazienti con malattia meno aggressive (solo metastasi ossee, età avanzata) solo con terapia endocrina
22. Durante l'emergenza COVID-19, qual è il suo comportamento nei confronti delle pazienti con tumore della mammella luminale candidate a un trattamento di prima linea?
- a. Trattare tutte le pazienti con terapia endocrina in associazione a inibitori di CDK, a prescindere dall'età o dalle localizzazioni di malattia
  - b. Trattare le pazienti con malattia meno aggressiva (solo metastasi ossee, età avanzata) solo con terapia endocrina
23. Prima dell'emergenza COVID-19, quanto frequentemente eseguiva esami ematochimici in pazienti trattati con inibitori di CDK4/6?
- a. Ogni due settimane per i primi due cicli e poi mensilmente a partire dal terzo ciclo
  - b. Mensilmente, a partire dal primo ciclo
  - c. Altro .....
24. Durante l'emergenza COVID-19, quanto frequentemente esegue esami ematochimici in pazienti trattati con inibitori di CDK4/6?
- a. Ogni due settimane per i primi due cicli e poi mensilmente a partire dal terzo ciclo
  - b. Mensilmente, a partire dal primo ciclo
  - c. Altro .....
25. Durante l'emergenza COVID-19, quale delle seguenti vie di somministrazione ritiene essere da preferirsi nell'ambito metastatico?
- a. Via orale

b. Via endovenosa

26. Prima dell'epidemia di COVID-19, quanto frequentemente programmava il lavaggio dei cateteri venosi centrali?

a. Mensilmente

b. Ogni due mesi

c. Ogni tre mesi

27. Durante l'epidemia di COVID-19, quanto frequentemente programma il lavaggio dei cateteri venosi centrali?

a. Mensilmente

b. Ogni due mesi

c. Ogni tre mesi

28. Durante l'epidemia di COVID-19, ha ridotto la Sua attività di ricerca clinica (ad es arruolamento di pazienti all'interno di studi clinici, attivazione di nuovi studi clinici, etc.)?

a. Sì

b. No

c. Non sono coinvolto in attività di ricerca

29. Durante l'epidemia di COVID-19, ha ridotto la Sua attività scientifica (ad es partecipazione a nuovi progetti scientifici, stesura di nuovi protocolli/ articoli scientifici, etc.)?

a. Sì

b. No

c. Non sono coinvolto in attività di ricerca

## Bibliografia

1. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323: 1061-1069, 2020.
2. World Health Organization: Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>. [Online]
3. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: What next? *Lancet* 395: 1225-1228. 2020.
4. Grasselli G., Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: Early experience and forecast during an emergency response. *JAMA* 323:1545-1546. 2020.
5. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA* 323:1499-1500. 2020.
6. Wu Z, Mc Googan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 323: 1239-1242. 2020.
7. KVI, Rolston. Infections in cancer patients with solid tumors: A review. *Infect Dis Ther* 6: 69-83. 2017.
8. Desai A, Sachdeva S, Parekh T, et al. COVID-19 and cancer: Lessons from a pooled meta-analysis. *JCO Glob Oncol* 6:557-559. 2020.
9. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: A nationwide analysis in China. *Lancet Oncology* 21: 335-337. 2020.
10. Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 10.1016/j.annonc.2020.03.296 (epub ahead of print on March 26,2020).
11. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, et al. SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* 10.1001/jamaoncol.2020.0980 (epub ahead of March 25,2020).
12. Ueda M, Martins R, Hendrie PC, et al. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic: Agility and collaboration toward a common goal. *J Natl Compr Canc Newt* 18:1-4. 2020.
13. Italian Association of Medical Oncology: Rischio infettivo da Coronavirus COVID-19: Indicazioni per l'oncologia. [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/03/20200313\\_COVID-19\\_indicazioni\\_AIOM-CIPOMO-COMU.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/03/20200313_COVID-19_indicazioni_AIOM-CIPOMO-COMU.pdf). [Online]
14. Lambertini M, Toss A, Passaro A, et al. Cancer care during the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy: Young oncologists' perspective. *ESMO open* 5:e000759. 2020.
15. Tagliamento M, Lambertini M, Genova C, et al. Call for ensuring cancer care continuity during COVID-19 pandemic. *ESMO open* 5:e000783. 2020.

16. Robbins e Cotran, V. Kumar, A.K. Abbas, J.C. Aster. *Le basi patologiche delle malattie*. s.l. : Elsevier, 2015.
17. *Linee guida AIOM 2019*.
18. Citron, Marc L. Dose-Dense Chemotherapy: Principles, Clinical Results and Future Perspectives. 2008.
19. Esteban OP, Katherine SR, Lenin GB, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2020.
20. Harapan H, Naoya I, Amanda Y, Wira Winardi, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. 2020.
21. Kramer A., Schwebke I., Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2006;6:130. *BMC Infect Dis*.;6:130. 2006.
22. Simbana-Rivera K., Gomez-Barreno L., Guerrero J., Simbana-Guaycha F., Fernandez R., Lopez-Cortes A. Interim analysis of pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and the SARS-CoV-2 virus in Latin America and the Caribbean: morbidity, mortality and and molecular testing trends in the region. *medRxiv*. 2020.04.25.20079863. 2020.
23. Ortiz-Prado E., Diaz A.M., Barreto A., Moyano C., Arcos V., Vasconez-Gonzalez E. Epidemiological, socio-demographic and clinical features of the early phase of the COVID-19 epidemic in Ecuador. . *medRxiv*. 2020.
24. Istituto Superiore di Sanità. [https://www.iss.it/primo-piano/-/asset\\_publisher/o4oGR9qmvUz9/content/id/5268851](https://www.iss.it/primo-piano/-/asset_publisher/o4oGR9qmvUz9/content/id/5268851). [Online]
25. Peiris J.S.M., Guan Y., Yuen K.Y. Severe acute respiratory syndrome. *Nature Medicine* 10:S88–S97. 2004.
26. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. . *N Engl J Med*. 382:727–733. 2020.
27. <https://it.wikipedia.org/wiki/Remdesivir>. [Online]
28. Erin K. McCreary, PharmD, BCPS, BCIDP1,# and Jason M. Pogue, PharmD, BCPS, BCIDP2 on behalf of the Society of Infectious Diseases Pharmacists. COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options.
29. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/convalescent-plasma-therapy/about/pac-20486440>. [Online]
30. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 21:335–337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6. 2020.
31. Chavez-MacGregor M., Clarke C.A., Lichtensztajn D.Y., Giordano S.H. Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer. . *JAMA Oncol*.;2:322–329. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3856. 2016.
32. Caparica R, Lamvertini M, Pondè N, et al. Post-neoadjuvant treatment and the management of residual disease in breast cancer: State of the art and perspectives. *Ther Adv Med Oncol* 11:1758835919827714. 2019 10.1177/1758835919827714.



33. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 30:1674,2019.
34. Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Long term follow up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 33:3253-2360. 2015.
35. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N England J Med* 358: 1663-1671. 2008.
36. (EBCTCG), Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: A patient-level meta-analysis of 37298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet* 393:1440-1452. 2019.
37. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 33:3199-3212. 2015.
38. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 27:v111-v118. 2016 (suppl 5).
39. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 36:2736-2740. 2018.
40. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 29:1634-1657. 2018.
41. Swain SM, Miles D, Kim S-B, 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 2 study. *Lancet Oncol* 21:519-530. 2020.
42. Dang C, Iyengar N, Datko F, et al. Phase II study of paclitaxel given once per week along with trastuzumab and pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 33:442-447. 2015.
43. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). *Ann Oncol* 30:766-773. 2019.
44. Spring LM, Wander SA, Andre F, et al. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: Past, present, and future. *Lancet* 395:817-827. 2020.
45. Gao JJ, Chen J, Bloomquist E, et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: A US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol* 21:250-260. 2020.
46. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 379:1926-1936. 2018.
47. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 382:514-524. 2020.

48. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Eng J Med* 381:307-316. 2019.
49. 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 : A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 6:116-124. 2019.
50. Martel S, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Risk of adverse events with the addition of targeted agents to endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 62:123-132. 2018.
51. Kassem L, Shohdy KS, Lasheen S, et al. Hematological adverse effects in breast cancer patients treated with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer* 25: 17-27. 2018.
52. Diéras V, Rugo HS, Schnell P, et al. Long-term pooled safety analysis of palbociclib in combination with endocrine therapy for HR+/HER2- advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 111:419-430. 2019.
53. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, et al. Clinical management of potential toxicities and drug interactions related to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: Practical considerations and recommendations. *Oncologist* 22:1039-1048. 2017.
54. ESMO: ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: breast cancer. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patients-management-during-the-covid-19-pandemic/breast-cancer-in-the-covid-19-era>. [Online]
55. Italian Association of Medical Oncology. [https://media.aiom.it/mailling/files/doc/lettera\\_manutenzione\\_%20accessi\\_%20Ovenosi\\_%20centrali\\_%20tipo\\_%20Port.pdf](https://media.aiom.it/mailling/files/doc/lettera_manutenzione_%20accessi_%20Ovenosi_%20centrali_%20tipo_%20Port.pdf). [Online]
56. US Food and Drug Administration: FDA guidance on conduct of clinical trials of medical products during COVID-19 pandemic: Guidance for industry, investigators, and institutional review boards . <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-public-health-emergency>. [Online]
57. European Medicines Agency: Guidance to sponsors on how to manage clinical trials during the COVID-19 pandemic. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials\\_covid19\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf). [Online]
58. Agenzia Italiana del Farmaco: Clinical trials' management in Italy during the COVID-19 (coronavirus disease 19) emergency. [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/871583/Comunicato\\_gestione\\_studi\\_clinici\\_in\\_emergenza\\_COVID-19\\_EN\\_07.04.2020.pdf/77493ac7-b799-5312-837d-b5f256f63c59](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/871583/Comunicato_gestione_studi_clinici_in_emergenza_COVID-19_EN_07.04.2020.pdf/77493ac7-b799-5312-837d-b5f256f63c59). [Online]