



2019
CARCINOMA MAMMARIO

I TRAGUARDI RAGGIUNTI E LE NUOVE SFIDE.

ROMA 4 - 5 OTTOBRE
STARHOTELS METROPOLe



Mastectomia profilattica: il metodologo incontra l'oncologo

Michela Cinquini

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri
IRCCS - Milano

Disclosure

- Member of Gruppo GRADE Italiano
- Member of GRADE Working Group International
- Member of Board Associazione Alessandro Liberati-Network Cochrane Italiano
- Methodologist in GL development for Istituto Superiore di Sanità - AIOM - SIAPEC - AISOD
- Consultant for Vertex, Astrazeneca, Nextgem, Amgen, Sanofy
 - (educational workshop and support for the evidence evaluation by GRADE tools)

Mastectomia preventiva controlaterale

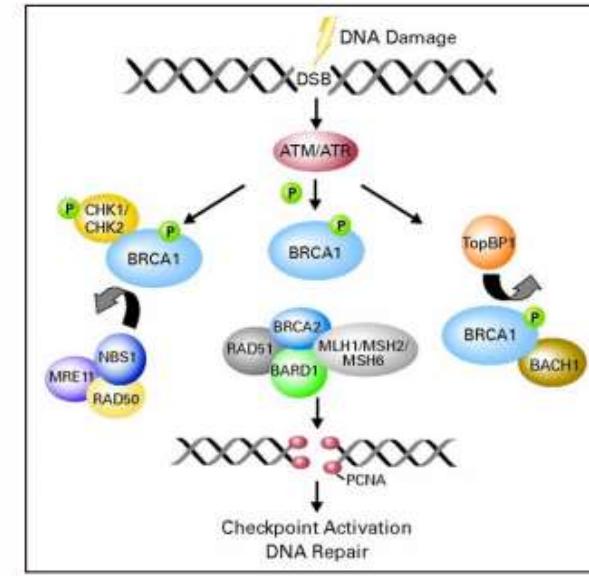
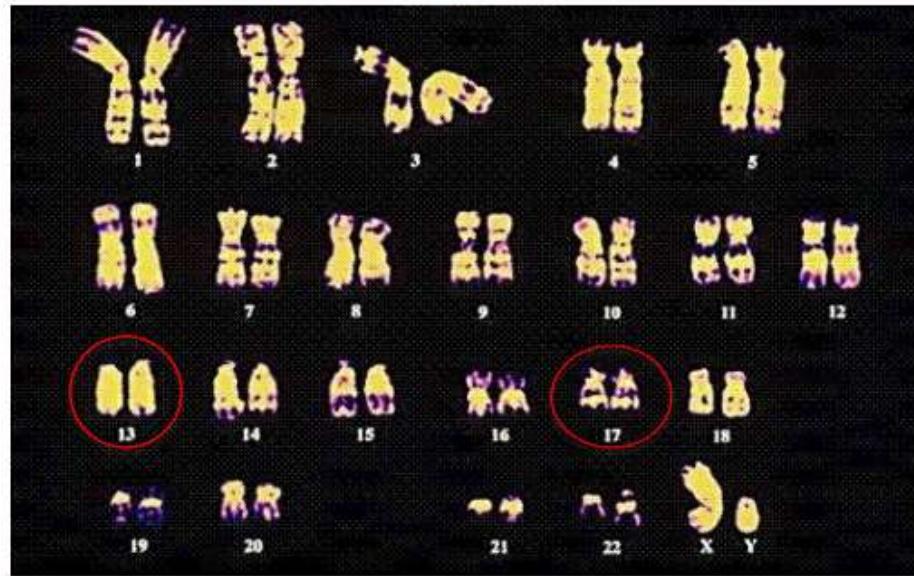
ovvero la rimozione del seno sano dopo che l'altro seno è stato colpito da **tumore**

una pratica che risulta triplicata, dall'inizio del nuovo secolo.

Una donna già operata per un **tumore al seno** corre un rischio minimo (**tra il due e l'otto per cento**) che la stessa malattia colpisca la ghiandola controlaterale.

Diverso invece è il discorso della **chirurgia profilattica controlaterale** nelle donne portatrici di una mutazione dei **geni BRCA (1 e 2)**.

I geni BRCA1 e BRCA2



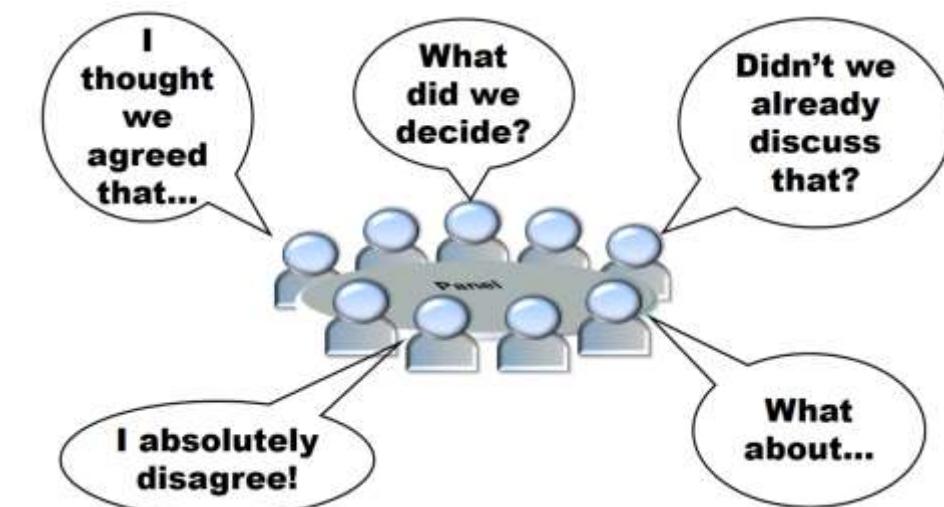
BRCA1 e 2 sono geni che codificano per la sintesi di due proteine con funzioni essenziali per la riparazione del Dna danneggiato all'interno delle cellule.

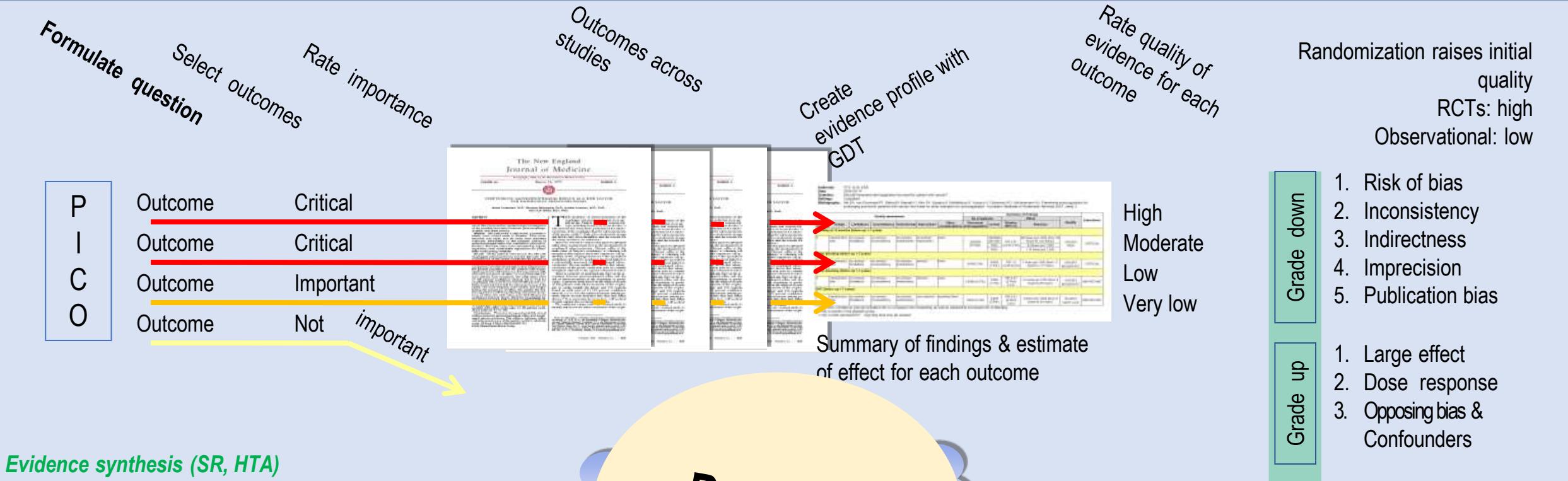
Le portatrici di specifiche mutazioni di questi geni hanno **un'alta probabilità** di sviluppare nel corso delle loro vita **tumori al seno e alle ovaie**, e un **forte rischio (stimato tra il 15 e il 40%)** di essere colpite da un tumore secondario entro 10 anni dalla prima diagnosi. In queste pazienti, le **recidive colpiscono quasi sempre il seno opposto a quello dove si è sviluppato il tumore primario**

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato e mutazione BRCA

la mastectomia contro laterale
profilattica
No intervento

GRADE





Recommendation/Decision

Grade recommendations (Evidence to Decision)

- For or against (direction) ☑
- Strong or conditional/weak (strength)

By considering balance of consequences (evidence to recommendations):

- Quality of evidence
- Balance benefits/harms
- Values and preferences
- Feasibility, equity and acceptability
- Resource use (if applicable)

Panel

EtD framework
with GRADEpro

Guideline/Decision

Formulate Recommendations/Decision

- “The panel recommends thatshould...”
- “The panel suggests thatshould...”
- “The panel suggests to **not** ...”
- “The panel recommends to **not**...”

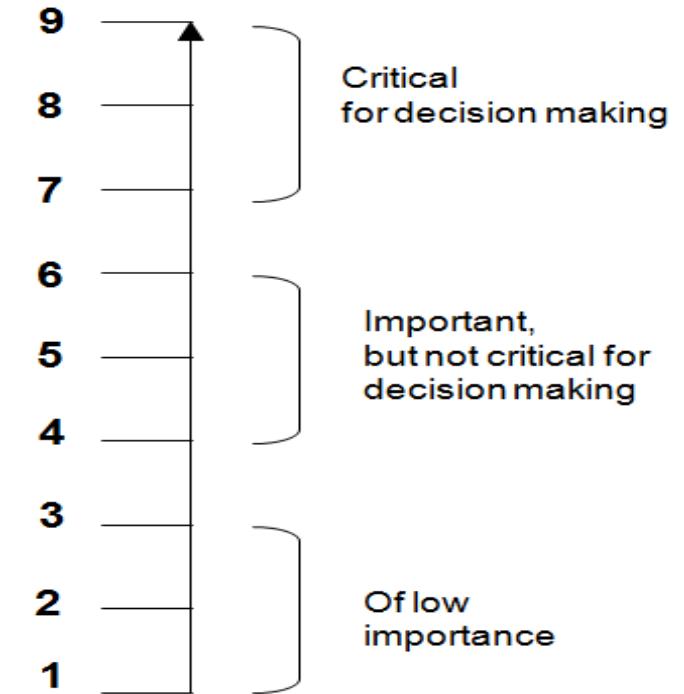
Transparency, clear, actionable Research?

Mastectomia contro laterale profilattica vs. No intervento Nelle pazienti con carcinoma mammario operato e mutazione BRCA

GRADE

Working Group

- Desirable outcomes
 - breast cancer mortality
 - disease free interval
 - breast cancer incidence
 - quality of life
 - PROs
- Undesirable outcomes
 - long term coping with cosmetic results
 - early e late physical morbidity



Revisione sistematica della letteratura





Cochrane
Library

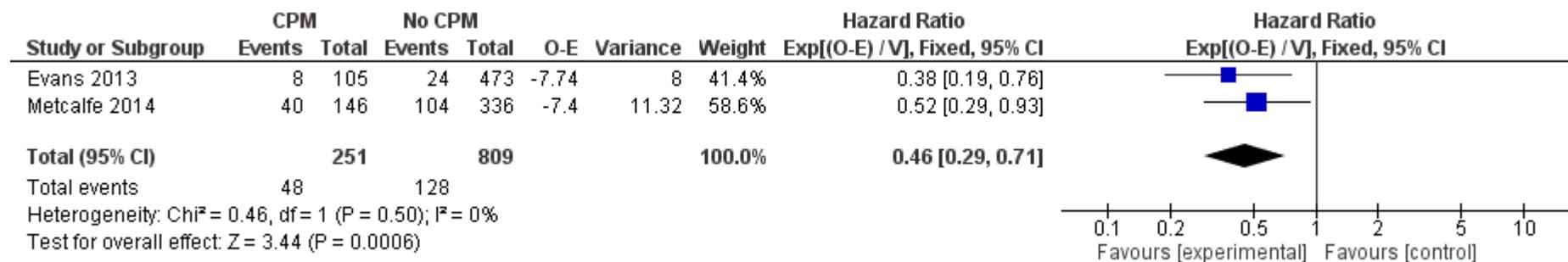
Cochrane Database of Systematic Reviews

Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer (Review)

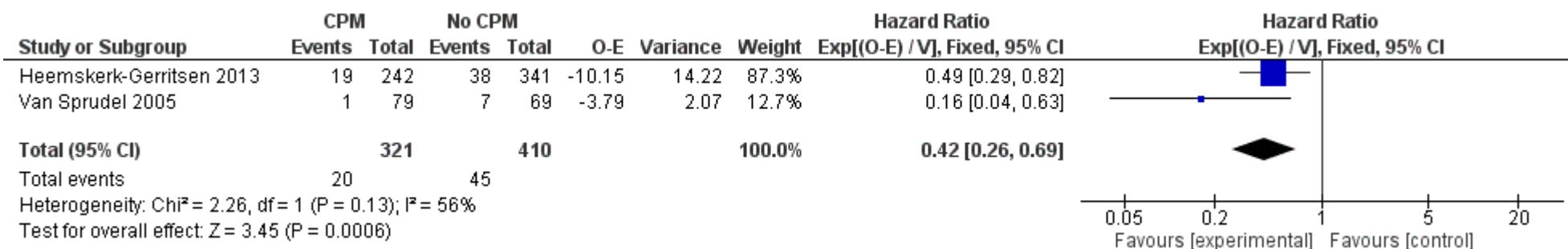
Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H

B. Contralateral risk-reducing mastectomy

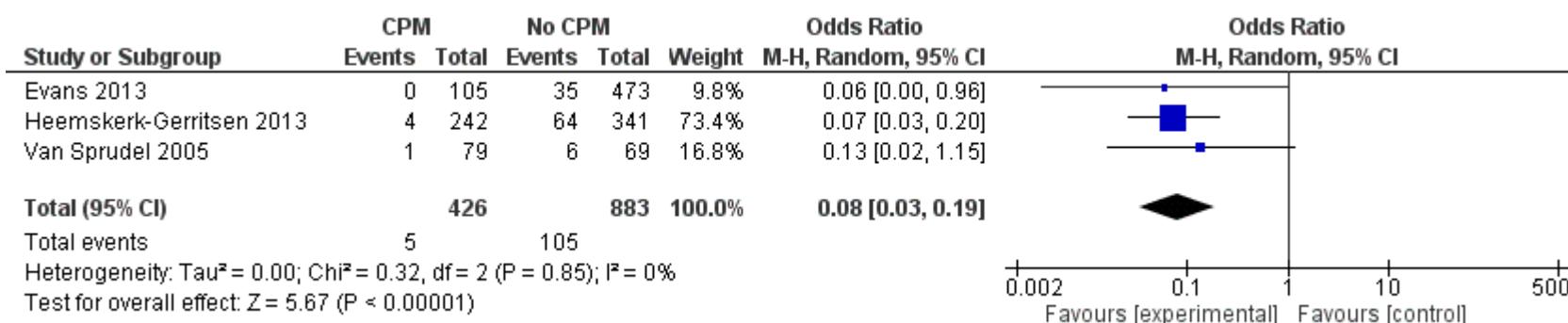
Breast cancer mortality (follow up: range 10 years to 20 years)



Disease-free survival (follow up: range 10 years to 20 years)



Breast cancer incidence (follow up: range 10 years to 20 years)



Certainty assessment							No of patients	Effect		
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	mastectomy controlata F. Lanza	no MCP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)

Quality of life

1 ^l	observational studies	not serious	not serious	not serious ^j	serious ^k	none	ukovych 2012 ha riportato un aumentata sensazione di dolore a sei mesi dalla chirurgia e a due anni ($P = 0,007$).	
----------------	-----------------------	-------------	-------------	--------------------------	----------------------	------	--	--

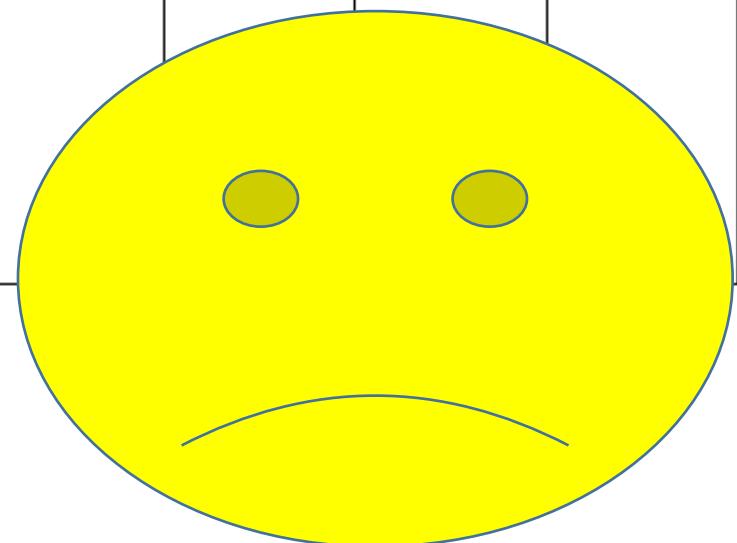
PROs (assessed with: satisfaction with the decision)

4 ⁿ	observational studies	very serious ^o	not serious	not serious ^l	not serious ^m	none	Altschuler 2008 ha riportato che 401 su 567 donne (70,7%) hanno espresso una soddisfazione generale, 60 (10,6%) hanno espresso insoddisfazione generale e 102 (18%) non ha risposto a questa domanda all'interno del questionario. Frost 2005 ha trovato l'83% di 583 donne sottoposte a MPC soddisfatte della loro decisione dopo un follow up medio di 10,3 anni; Geiger 2006 ha registrato la soddisfazione nella scelta nell' 86,4% delle donne (371 /429). Montgomery 1999 ha riferito che la maggior parte delle donne nello studio erano soddisfatte della loro decisione; solo il 6% (18 su 296) erano rammaricate della loro decisione, a causa dei risultati estetici (prima motivazione di insoddisfazione). Frost 2011 ha riscontrato che il 90% delle 269 donne arruolate in Frost 2005 erano soddisfatte o molto soddisfatte della loro decisione dopo un follow-up medio di 20,2 anni, con il 92% delle donne che riferisce che sicuramente o probabilmente sceglierrebbero di nuovo la MPC. Montgomery 1999 ha sottolineato come le donne più soddisfatte fossero quelle la cui decisione di sottoporsi a MPC era partita da loro rispetto a quelle la cui decisione era partita dal medico.
----------------	-----------------------	---------------------------	-------------	--------------------------	--------------------------	------	--

Certainty assessment							No of patients		Effect	
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	mastectomia controlaterale profilattica	no MCP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)

Long-term coping with cosmetic result.

5 ¹	observational studies	very serious ^m	not serious	not serious ^l	not serious	none	Nello studio di Frost 2005, il 36% di 583 donne ha riferito di una diminuita soddisfazione per il loro aspetto fisico. Sei anni dopo, Frost 2011 ha rilevato che, delle 269 donne che hanno risposto al nuovo questionario, il 31% pensava ancora che l'aspetto del corpo fosse uno dei gli "effetti negativi" della procedura. Hwang 2016 ha scoperto che, in quelle donne che avevano avuto una ricostruzione, MPC era associata ad una maggiore soddisfazione nel risultato cosmetico (62.0 contro 59.9, P = 0.0043) rispetto a quelli che non erano state sottoposte a ricostruzione. In confronto ai partecipanti che hanno accettato una MPC rispetto a coloro che non hanno accettato la procedura, Geiger 2006 non ha constatato una differenza statisticamente significativa, (108/510 vs 9/60; P = 0.263). Unukovych 2012, ha riportato che due anni dopo una MPC, oltre il 50% delle donne riferiva di aver problemi con l'aspetto fisico e le cicatrici e di sentirsi meno attraente e femminile.
----------------	-----------------------	---------------------------	-------------	--------------------------	-------------	------	---



Certainty assessment							No of patients	Effect		
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hematoma controlaterale profilattica	no MCP	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Early physical morbidity (e.g. postoperative complications, surgical complications, infections, necrosis, hematoma) - not reported

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Late physical morbidity (e.g. postoperative complications, surgical complications, infections, necrosis, hematoma) - not reported

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

MODERATE

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<input checked="" type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies	<p>La certezza nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di limitazioni nel disegno dello studio dei lavori inclusi (selection, detection, recall e attrition bias) e imprecisione dei risultati di alcuni esiti.</p> 

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> No important uncertainty or variability	<p>Nello studio di Boushey 2016, è emerso che molte pazienti sono giunte alla decisione di sottoporsi CPM basato su due ragioni principali - una decisione basata sulla paura o sulla decisione di "assumere il controllo". La paura del paziente si è tradotta in un rischio sovrastimato di recidiva, di un possibile nuovo tumore contralaterale morte. Le decisioni sul trattamento chirurgico del cancro al seno sono prese quando le migliori capacità decisionali del paziente sono gravemente compromesse dallo stress e dall'ansia della diagnosi di cancro. La paura della ricchezza del cancro e il contributo di familiari e amici influenzano le decisioni di sottoporsi alla CPM. Sebbene la paura della recidiva sia una delle maggiori preoccupazioni tra i sopravvissuti al cancro al seno dopo l'intervento chirurgico, non esistono strategie standard che qualifichino o allevino questo disagio. (Boushey 2016)</p>



CRITERIA		SUMMARY OF JUDGEMENTS					
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes	Varies	Don't know	
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large	Varies	Don't know	
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial	Varies	Don't know	
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High	No included studies		
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know



Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Favors the comparison<input type="radio"/> Probably favors the comparison<input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison<input type="radio"/> Probably favors the intervention<input type="radio"/> Favors the intervention<input type="radio"/> Varies<input checked="" type="radio"/> No included studies	

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Reduced<input type="radio"/> Probably reduced<input checked="" type="radio"/> Probably no impact<input type="radio"/> Probably increased<input type="radio"/> Increased<input type="radio"/> Varies<input type="radio"/> Don't know	Nessuna prova trovata



Not Found

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> No<input type="radio"/> Probably no<input type="radio"/> Probably yes<input checked="" type="radio"/> Yes<input type="radio"/> Varies<input type="radio"/> Don't know	<p>Nella revisione di Yao 2016, gli autori hanno esaminato le tendenze della MPC negli ultimi 10-15 anni e i fattori associati a queste tendenze, discutendo le attuali prospettive sulla MPC dal punto di vista del paziente, del medico e del "sistema".</p> <p>Pazienti:</p> <p>La preoccupazione per il cancro è stata associata alla scelta di MPC. Le donne che scelgono la MPC spesso lo fanno per evitare lo screening mammografico e biopsie che possono seguire e sono influenzate dalla loro storia familiare. Anche le preoccupazioni sulla cosmesi guidano il processo decisionale. I problemi di simmetria sono stati estremamente o molto importanti per il 57% dei partecipanti di giovane età. Il 59% delle donne in un altro studio ha dichiarato che la disponibilità di chirurgia ricostruttiva influenzava la loro decisione. Amici, famiglia e coniugi influenzano la decisione, in particolare se uno di questi individui ha avuto un cancro al seno o altri tumori.</p> <p>Uno studio prospettico su 117 pazienti ha rilevato che il 50% delle donne era moderatamente o fortemente interessato alla MPC prima ancora che venisse offerto l'intervento. Questa preferenza per la MPC era associata a livelli più elevati di preoccupazione per il cancro, giovane età e scarsa conoscenza del tumore al seno. Questi studi evidenziano il ruolo importante che l'ansia gioca nel processo decisionale. (Yao 2016)</p> <p>Chirurghi:</p> <p>I chirurghi hanno dichiarato che "la paura e l'ansia" erano la ragione più comune per cui le donne richiedevano una MPC. Inoltre, gli stessi hanno dichiarato che le ragioni per proporre alla donna una MPC erano la mutazione BRCA e la storia familiare oltre all'iniziativa del paziente. (Yao 2016)</p> <p>Sistema sanitario:</p> <p>Sebbene la MPC sia una scelta individuale, i suoi costi e l'impatto sul "sistema" possono essere notevoli, a causa dei rischi associati. È stato dimostrato che la MPC posticipa i trattamenti adiuvanti e ritarda i tempi di resezione chirurgica. Questi ritardi potrebbero essere significativi dato che alcuni studi hanno mostrato risultati avversi in alcune coorti di pazienti. I ritardi potrebbero anche influire sulla tempestività delle cure e il tempo per la sala operatoria. Diversi studi hanno dimostrato che il rischio di complicanze operative è maggiore con la MPC. (Yao 2016)</p>	

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> No<input type="radio"/> Probably no<input checked="" type="radio"/> Probably yes<input type="radio"/> Yes<input type="radio"/> Varies	Nessuna evidenza trovata	

1

CRITERIA

SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes	Varies	Don't know	
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large	Varies	Don't know	
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial	Varies	Don't know	
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High	No included studies		
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High	No included studies		
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes	Varies	Don't know	
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes	Varies	Don't know	

Strength of recommendation

- A recommendation can have one of 2 strength:
 - **Strong** : panel is confident that the desirable effects of adherence to the recommendation outweigh the undesirable effects (or vice versa).
 - **Conditional** : panel concludes that the desirable effects of adherence to the recommendation probably outweigh the undesirable effects (or vice versa) but is not confident.

Strength of recommendation on a continuum: categorical terminology



Fig. 1. Strength of recommendation: a continuum divided into categories.

Implications of strong and conditional recommendations

	Strong recommendation	Conditional recommendation
Patients	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not
Clinicians		
Policy makers		

Implications of strong and conditional recommendations

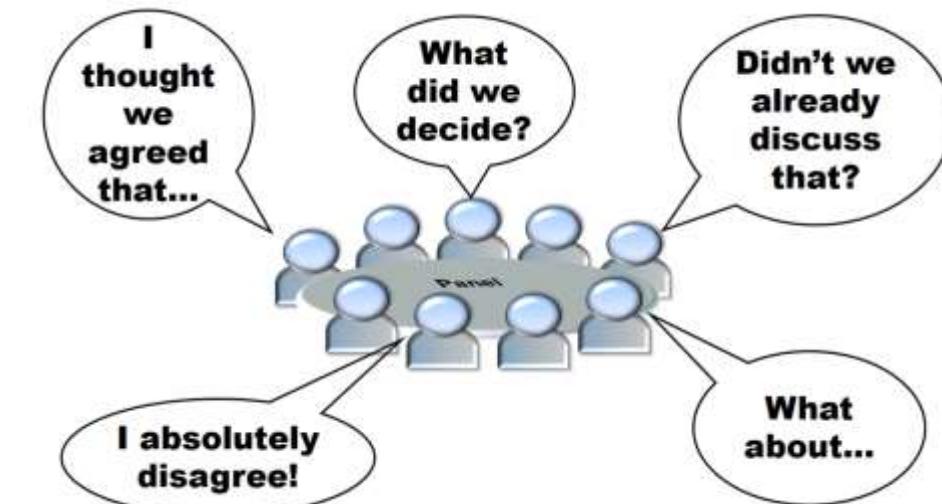
	Strong recommendation	Conditional recommendation
Patients	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not
Clinicians	Most patients should receive the recommended course of action	Be prepared to help patients to make a decision that is consistent with their own values
Policy makers		

Implications of strong and conditional recommendations

	Strong recommendation	Conditional recommendation
Patients	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not
Clinicians	Most patients should receive the recommended course of action	Be prepared to help patients to make a decision that is consistent with their own values
Policy makers	The recommendation can be adapted as a policy in most situations	There is a need for substantial debate and involvement of stakeholders

RACCOMANDAZIONE

*Nelle pazienti con carcinoma
mammario operato e mutazione BRCA
la mastectomia contro laterale
profilattica può essere presa in
considerazione come prima opzione*



**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE**

Michela Cinquini