

**Edizione 2021**

**Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)  
per il Tumore della Mammella**



Figure Professionali ed unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UO) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del PDTA per Tumore della Mammella

ACCOGLIENZA	Case Manager	Identificato nell'Ambito del GOM
	Medico	Medico specialista di una delle unità afferenti al GOM
		Servizio civile – Associazioni volontariato
PRESA IN CARICO (Core Team)	Oncologi	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi Senologi	UOC Chirurgia Senologica
	Radioterapisti	UOC Radioterapisti
ASSISTENZA (Extended Team)	Oncologi senologi	UOC Oncologia Senologia
	Chirurghi senologi	UOC Chirurgia Senologica
	Radioterapisti	UOC Radioterapisti
	Ginecologi Oncologi	UOC Ginecologia Oncologica
	Genetisti	UOC Genetica Medica
	Biologi Molecolari	UOC Biologia Molecolare
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Radiologi	UOC Radiodiagnostica
	Medici del dolore	UO Terapie Palliative
	Cardiologi	UO Cardiologia
	Psicologi	UO Psicologia
	Nutrizionisti	UO Nutrizione
	Personale infermieristico	
	Farmacisti	UO Farmacia
	Personale Infermieristico e/o Tecnici di laboratorio medico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)

Le Breast Unit deliberate dalla Regione operano nell'ambito assistenziale della Rete Oncologica. Tutte le attività della Breast Unit vengono prese in carico e condotte attraverso il Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale mammaria che supervisiona e garantisce la corretta applicazione dei percorsi diagnostici, terapeutici e di follow-up per le pazienti con patologia oncologica mammaria.

## TUMORE DELLA MAMMELLA

### Brevi note epidemiologiche

#### Fattori di rischio<sup>1</sup>

Il tumore della mammella rappresenta il primo tumore della donna, sia a livello nazionale che regionale, anche se l'analisi viene condotta per fasce di età; infatti nella fascia di età 0/49 anni in Italia il tumore della mammella costituisce il 41% di tutti i tumori, in Campania il 34%; nella fascia 50/69 anni in Italia il 35%, in Campania il 30,8%; infine nella fascia di età uguale o maggiore di 70 anni in Italia costituisce il 22% di tutti i tumori ed in Campania il 20,2%.

Il rischio di sviluppare un cancro della mammella aumenta con l'aumentare dell'età, con una probabilità di sviluppo di cancro al seno del 2,4% fino a 49 anni (1 donna su 42), del 5,5% tra 50 e 69 anni (1 donna su 18) e del 4,7% tra 70 e 84 anni (1 donna su 21); tale andamento è legato sia alla storia endocrinologica della donna, sia alla presenza e alla copertura dei programmi di screening mammografico. Tra i fattori di rischio fino ad ora identificati i principali sono rappresentati da:

- Fattori riproduttivi- una lunga durata del periodo fertile, con un menarca precoce e una menopausa tardiva e quindi una più lunga esposizione dell'epitelio ghiandolare agli stimoli proliferativi degli estrogeni ovarici; ancora tra i rischi legati a fattori riproduttivi vanno annoverati la nulliparità, una prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno;
- Fattori ormonali- incremento del rischio di sviluppare un cancro al seno è stato evidenziato in donne che assumono terapia ormonale sostitutiva durante la menopausa, specie se basata su estroprogestinici sintetici ad attività androgenica;
- Fattori dietetici e metabolici -l'elevato consumo di alcool e di grassi animali ed il basso consumo di fibre vegetali sembrerebbero essere associati ad aumentato rischio di carcinoma mammario. Stanno inoltre assumendo sempre più importanza la dieta, i comportamenti che conducono all'insorgenza di obesità in post menopausa e la sindrome metabolica.
- Precedenti displasie o neoplasie mammarie;

---

<sup>1</sup> I numeri del cancro in Italia 2019 – AIOM-AIRTUM

- Familiarità ed ereditarietà - anche se la maggior parte di carcinomi mammari sono forme sporadiche, una percentuale tra il 5 ed il 7% risulta essere legata a fattori ereditari, 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni, BRCA 1 e/o BRCA 2. Nelle donne portatrici di mutazioni del gene BRCA 1 il rischio di ammalarsi nel corso della vita di carcinoma mammario è pari al 65% e nelle donne con mutazioni del gene BRCA 2 pari al 40%.

### **Incidenza**

La stima al 2020 dei nuovi casi di tumori della mammella in Europa<sup>2</sup> è di un ASR di 129.1 per 100.000 con un numero di casi atteso di 531.086. In Italia<sup>2</sup> al 2020 è stimato un ASR di 151.1 per 100.000 ed un numero di casi attesi di 55.133. La stima, invece, in Campania<sup>3</sup> al 2020 indica un ASR di incidenza di 113.8 per 100.000 ed un numero di nuovi casi attesi di 4.261. Si conferma, quindi, un significativo più basso tasso di incidenza della Campania rispetto all'Italia.

Sia in Italia che in Campania l'andamento temporale<sup>4</sup> è in incremento, con un aumento annuo dello 0,3 % in Italia e dello 0,4% in Campania, con entrambi i valori statisticamente significativi.

### **Mortalità**

La mortalità per carcinoma mammario rappresenta la prima causa di morte per tumore nelle donne.

La stima al 2020 dei decessi per tumori mammari in Europa<sup>2</sup> è di un ASR di mortalità di 33.1 per 100.000 con un numero di decessi stimati di 141.765. In Italia<sup>2</sup> si stima al 2020 un ASR di 30.9 per 100.000 ed un numero di 12.633 decessi. La stima, invece, in Campania<sup>3</sup> al 2020 indica un ASR di mortalità di 29.9 per 100.000 ed un numero stimato di decessi di 1.016.

Sia in Italia che in Campania l'andamento della mortalità<sup>4</sup> è in decremento negli anni con una variazione percentuale annua di - 0,6% sia in Italia che in Campania.

### **Sopravvivenza**

La sopravvivenza per tumore della mammella<sup>5</sup> a 5 anni dalla diagnosi. è pari all'87% in Italia; tale sopravvivenza non presenta eterogeneità elevata tra fasce di età: 91% nelle donne giovani (15-44 anni), 92% tra le donne in età 45-54 anni, 91% tra le donne in età 55-64, 89% tra le donne in età 65-74 anni, leggermente inferiore, 79%, tra le donne anziane (75+). In Campania la sopravvivenza a

---

<sup>2</sup> JRC-ENCR: ECIS - European Cancer Information System (tassi standardizzati su popolazione europea 2013).  
<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

<sup>3</sup> Dati Registro Tumori Regione Campania (tassi standardizzati su popolazione europea 2013).

<sup>4</sup> I Tumori in Italia – Trend 2003/2014 – AIRTUM 2019

<sup>5</sup> La sopravvivenza per cancro in Italia – dati AIRTUM 2016

cinque anni è pari all'83,8%. Come per le altre regioni del Sud Italia, il differenziale negativo del sud Italia a cinque anni dalla diagnosi si mantiene anche a cinque anni dopo il primo anno di sopravvivenza (Italia 89% VS Sud-Isole 86%) ed a cinque anni dopo cinque anni di sopravvivenza (Italia 90% VS Sud-Isole 86%). Tali dati evidenziano la presenza di criticità non soltanto nella fase iniziale di anticipazione diagnostica, ma anche lungo l'intero percorso diagnostico-clinico-assistenziale.

### **Percorsi diagnostico clinici delle pazienti residenti in Regione Campania**

Nel triennio 2016/2018 sono state trattate chirurgicamente per tumore della mammella 12.129 donne residenti in Campania; di queste 10.688 (88,1% della casistica) sono state trattate in 93 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 1.441 (11,9 % della casistica) sono state trattate in ulteriori 171 diverse strutture extraregionali. La Rete Oncologica Regionale ha identificato soltanto 22 strutture regionali abilitate ad entrare in Rete Oncologica Regionale per la chirurgia dei tumori della mammella:

- IRCCS Pascale - Napoli
- AORN Moscati - Avellino
- Fondazione Evangelica Betania - Napoli
- AOU Federico II - Napoli
- AORN Cardarelli - Napoli
- A.O. OO.RR. San Giovanni di Dio e Ruggi - Salerno
- AOU Vanvitelli - Napoli
- AORN Sant'Anna e San Sebastiano - Caserta -
- Clinica Mediterranea - Napoli
- AORN Rummo` / San Pio – Benevento
- PO S.M. delle Grazie - Pozzuoli
- Casa di cura Villa dei Platani - Avellino
- Casa di cura Villa Hyppocratica - Salerno
- Casa di cura Salus – Battipaglia - Salerno
- AORN dei Colli – Napoli -
- PO San Giovanni di Dio - Frattamaggiore – Napoli
- PO Nocera/ Pagani - Salerno
- Casa di cura Villa Fiorita - Aversa – Caserta

- Casa di cura Cobellis - Vallo della Lucania - Salerno
- PO Marcianise - Caserta
- OORR Area Nolana - Plesso Pollena - Napoli
- PO Ospedale del Mare - Napoli

(Vedi mappa regionale)

## **Percorsi diagnostico clinici delle pazienti residenti in Regione Campania**

### **PERCORSO PER SEGMENTAZIONE**

- Screening senologico per Persone asintomatiche
- Diagnostico/Stadiativo per Persone con lesione mammaria
- Terapeutico per Persone con neoplasia mammaria accertata ed in fase precoce
- Terapeutico per Persone con neoplasia mammaria accertata ed in fase localmente avanzata
- Terapeutico per Persone con neoplasia mammaria accertata ed in fase metastatica
- Follow-up per Persone con patologia mammaria progressa

### **SCREENING SENOLOGICO PER PERSONE ASINTOMATICHE**

Lo screening è una attività di prevenzione secondaria periodica rivolta a donne asintomatiche al fine di effettuare una diagnosi di carcinoma mammario in stadio precoce e, quindi, offrire trattamenti meno aggressivi, con l'obiettivo di ridurre la mortalità da carcinoma mammario. La mammografia è tuttora ritenuto il test più efficace di screening. La modalità organizzata, di popolazione, è preferibile rispetto a quella spontanea e la tecnica digitale (*digital mammography*, DM) è da preferire alla mammografia analogica (film-screen).

È una procedura attualizzate dalle strutture territoriale rivolta a tutte le donne comprese nella fascia di età 45-69 anni. L'intervallo di screening è biennale per la fascia di età compresa tra i 50-69 anni, mentre è a cadenza annuale per le donne della fascia di età 45-49 anni

Il piano Nazionale Italiano di Prevenzione 2005-2007 (PNP) suggerisce, inoltre, alle regioni di valutare l'estensione dell'invito alle donne con fasce di età compresa tra i 45 e i 49 anni con cadenza annuale nonché alle donne con fascia di età compresa tra i 70 e i 74 anni. Per le donne con età compresa tra i 40 e i 44 anni, invece, la mammografia andrà valutata prendendo in considerazione sia il profilo di rischio individuale che la densità del tessuto mammario.

L'utilizzo della tomosintesi (*digital breast tomosynthesis*, DBT) nello screening della popolazione generale è oggetto di studi. I risultati sono promettenti ed è verosimile la sua adozione come

strumento di screening generalizzato nei prossimi anni. Grazie alla sua capacità di ottenere ricostruzioni tridimensionali, infatti, la DBT consente il superamento di alcune limitazioni della DM causate da sovrapposizioni strutturali con risultante riduzione dei falsi negativi e falsi positivi.

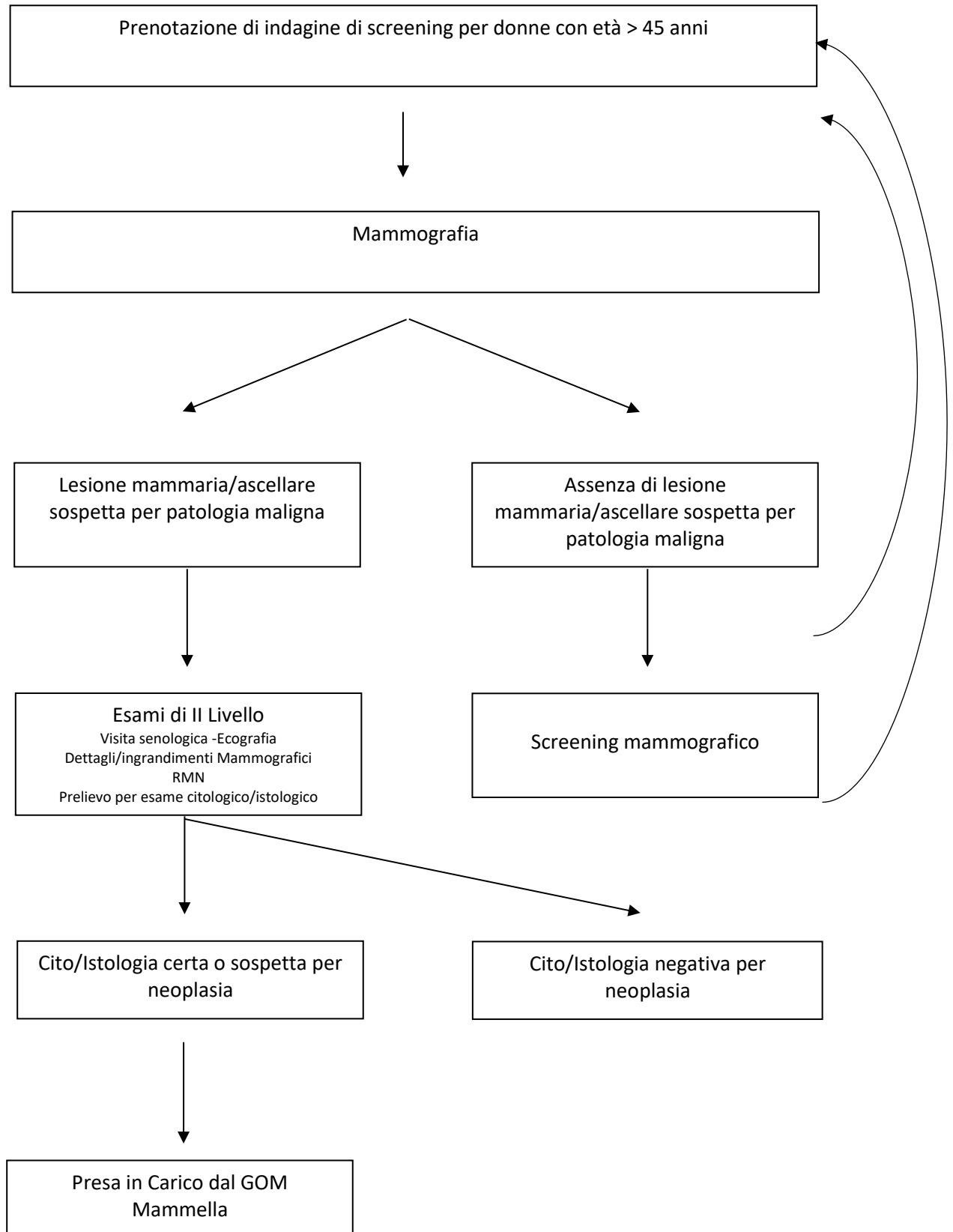
Con lo scopo di garantire il raggiungimento del completamento dell'esecuzione delle Procedure a tutta la popolazione individuata, i centri di II livello della Rete potranno mettere a disposizione le proprie risorse umane e strumentali del caso. Di seguito in **Figura 1** si propone il Percorso Assistenziale cui fare riferimento. La paziente sarà contattata dalla propria ASL di residenza o dal proprio MMG, con le tempistiche sopra descritte, per recarsi a praticare lo screening presso un centro di I livello della Rete.

Le pazienti 'positive' al test di screening saranno richiamate per esami di approfondimento presso le strutture identificate dalla ASL di residenza. Gli esami di II livello includeranno, a seconda dei casi: ecografia, dettagli/ingrandimenti mammografici, RMN con mdc, prelievo con ago per citologia o istologia. Gli esami di II livello potranno essere effettuati anche presso il CORP/CORPUS di riferimento, quando necessario.

Le pazienti che al termine dell'approfondimento avranno una diagnosi citologica/istologica certa o sospetta per neoplasia mammaria saranno presi in carico dal Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale mammaria per il percorso Diagnostico/Stadiativo e, eventualmente, Terapeutico.



**Figura 1. Percorso di Screening Senologico per Persone Asintomatiche**



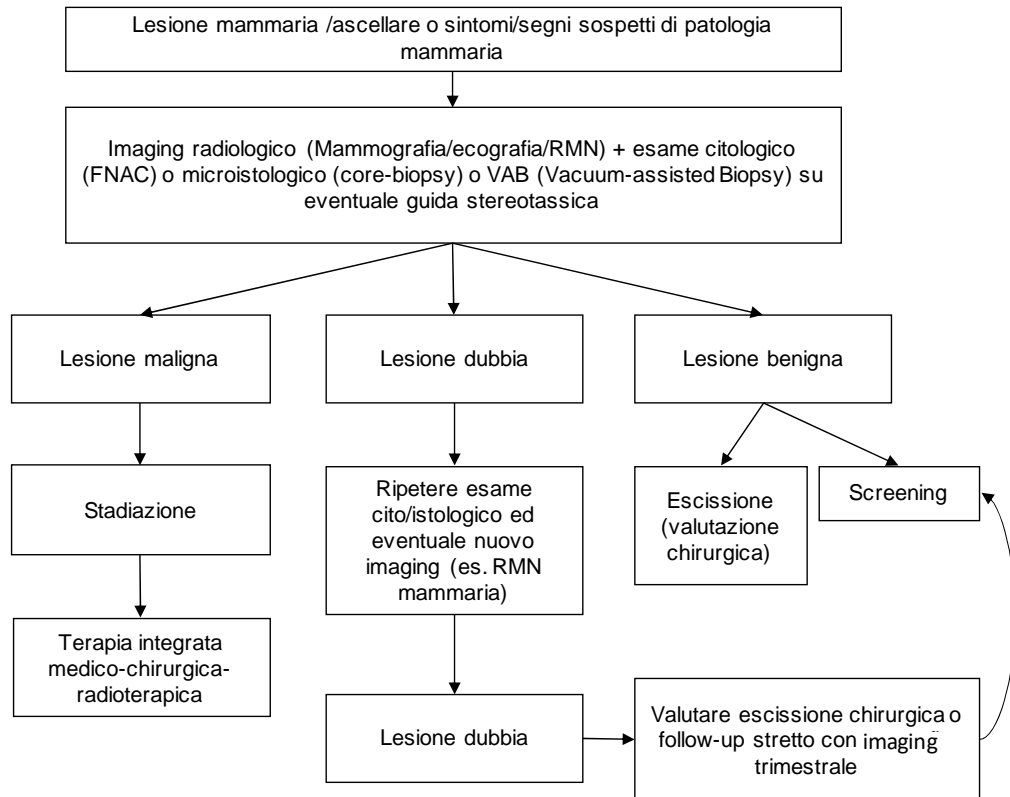
## **PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PERSONE CON LESIONE MAMMARIA**

Donne e uomini di almeno 18 anni, con una lesione mammaria di incerta natura e/o con sintomi ad essa collegati (es. secrezione dal capezzolo, dolore mammario) afferiranno autonomamente od opportunamente indirizzate dal proprio MMG o altro medico specialista di riferimento presso un centro oncologico di I o II livello della Rete per la gestione diagnostico-terapeutica del caso. I casi accertati andranno poi indirizzati al Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale mammaria. Il/la paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato alla patologia mammaria entro 7 giorni dalla prenotazione. La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (chirurgo senologo, radiologo, radiologo interventista, genetista, anatomo-patologo, oncologo, radioterapista e psiconcologo). L'infermiere Case-Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o cito/istologici necessari per la diagnosi, in Rete interna alla struttura o di indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il cittadino presso le strutture della Rete Oncologica Regionale.

Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici risultino negativi per malignità, le pazienti di sesso femminile e nella fascia di età appropriata saranno reindirizzate al percorso di screening per la diagnosi precoce delle malattie mammarie come previsto dalle linee guida più attuali (vedi **Figura1**). Tutti gli altri saranno reindirizzati al MMG.

I casi dubbi o d'incerta interpretazione saranno sottoposti agli approfondimenti che saranno ritenuti più opportuni caso per caso (vedi **Figura2**).

**Figura 2. Percorso diagnostico per Persone con nodulo mammario/sintomi di sospetto**



Nel caso in cui gli esami diagnostici confermino il sospetto di malignità, il/la paziente sarà sottoposto/a agli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione, riportati in **Figura 3**, conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali (AIOM, NCCN, ESMO), sulla base dello stadio TNM (**Allegato 1** al PDTA Mammella), al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico. Tali esami potranno essere praticati presso i centri di I e II livello della Rete, su indirizzo del GOM responsabile della Presa in Carico.

Nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio I e II asintomatiche, il rischio di riscontrare metastasi a distanza mediante scintigrafia ossea, ecografia epatica e radiogramma del torace è talmente basso (circa 5%) che vi può essere indicazione alla sola stadiazione locoregionale (**Figura 3, pannello A**). Essa prevede una mammografia (MMX) bilaterale, eventualmente associata ad ecografia mammaria, soprattutto per le donne giovani o con necessità di ulteriore approfondimento sulla base del risultato della MMX. Soprattutto in stadio II clinico, può essere valutata l'aggiunta di una ecografia dell'addome e della RX torace.

L'esame obiettivo, un emocromo completo con formula e un profilo biochimico completo andrebbero eseguiti in tutte le pazienti con tumore della mammella al fine di verificarne l'idoneità a ricevere il

trattamento programmato e ad escludere od accertare comorbidità. Il dosaggio dei marcatori tumorali (CEA e CA15-3) può essere considerato prima di iniziare il trattamento programmato. In caso di alterazione, i marcatori potranno essere utilizzati per valutare l'andamento delle terapie.

La RM mammaria con mezzo di contrasto (mdc) è indicata come indagine di complemento a mammografia ed ecografia mammaria in pazienti con diagnosi di carcinoma mammario solo nelle seguenti condizioni:

1. Pazienti con mutazione germinale di BRCA1/2.
2. Forte sospetto di bilateralità tumorale (clinico, per carcinoma lobulare infiltrante alla biopsia diagnostica, multifocalità o multicentricità).
3. CUP syndrome.
4. Diagnosi differenziale di lesioni pericicatrizziali.
5. Valutazione preoperatoria post terapia sistemica neoadiuvante.
6. Risultati equivoci alla MMX/ecografia, se non possibile la biopsia.
7. Sospetto clinico o all'*imaging* convenzionale in donne con protesi mammarie.

L'esecuzione di esami aggiuntivi di stadiazione (TC del torace e/o TC dell'addome con mdc, scintigrafia ossea, TC o RM encefalo con mdc) è indicata in caso di positività clinica dei linfonodi ascellari e/o tumori superiori ai 5 cm (stadio II, a giudizio clinico, e stadi III e IV TNM), biologia aggressiva (tumori HER2-positivi o Triplo-negativi), pazienti sintomatiche o che presentano segni clinici o di laboratorio suggestivi per la presenza di metastasi (**Figura 3 Pannello A e B**). Esami endoscopici quali gastroscopia o colonscopia sono indicati solo sulla base di sospetto clinico/radiologico di metastatizzazione al tratto gastrointestinale. La PET-FDG, con o senza TC associata, è indicata solo in caso di inconclusività delle altre indagini stadiative.

L'appropriatezza delle indagini radiologiche ed endoscopiche diagnostico/stadiative è riassunta in **Tabella 1**.

**Figura 3. Percorso di Stadiazione per tumore della mammella accertato**

**Pannello A**

<p>Stadio I T1 N0 M0</p> <p>Stadio IIA T0-1 N1 M0 T2 N0 M0</p> <p>Stadio IIB T2 N1 M0 T3 N0 M0</p>	<p><b>Esami clinico-laboratoristici-strumentali</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnesi ed esame obiettivo</li> <li>• Emocromo e routine biochimica</li> <li>• Markers tumorali (CEA, CA 15-3)</li> <li>• Mammografia bilaterale, ecografia mammaria</li> <li>• Eventuale Risonanza Magnetica mammaria (CUP syndrome, multifocalità, multicentricità, lesioni maligne controlaterali)</li> <li>• Definizione anatomo-patologica di ER, PgR, c-erbB2, Ki-67, grading e istotipo</li> <li>• Counselling oncogenetico, se sospetta ereditarietà</li> <li>• Counselling oncofertilità, se paziente in età fertile che necessita di trattamenti sistemici antineoplastici</li> <li>• <u>Esami aggiuntivi se presenti sintomi di sospetto o per tumori con biologia aggressiva:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ TC del torace standard</li> <li>➤ Ecografia epatica</li> <li>➤ Scintigrafia ossea</li> <li>➤ Altri: TC torace e/o addome, RMN addome, RMN encefalo, esami endoscopici, PET-FDG</li> </ul> </li> </ul>
--	--

**Pannello B**

<p>Stadio IIIA T3 N1 M0</p> <p>Stadio IIIA T0-3 N2 M0</p> <p>Stadio IIIB T4 N0-2 M0</p> <p>Stadio IIIC Ogni T N3 M0</p> <p>Stadio IV Ogni T Ogni N M1</p>	<p><b>Esami clinico-laboratoristici-strumentali</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnesi ed esame obiettivo</li> <li>• Emocromo e routine biochimica</li> <li>• Markers tumorali (CEA, CA 15-3)</li> <li>• Mammografia bilaterale, ecografia mammaria</li> <li>• Eventuale Risonanza Magnetica mammaria (CUP syndrome, multifocalità, multicentricità, lesioni maligne controlaterali)</li> <li>• Definizione anatomo-patologica di ER, PgR, c-erbB2, Ki-67, grading e istotipo</li> <li>• Counselling oncogenetico, se sospetta ereditarietà</li> <li>• Counselling oncofertilità, se paziente in età fertile che necessita di trattamenti sistemici antineoplastici</li> <li>• TC total body con mdc</li> <li>• Scintigrafia ossea</li> <li>• <u>Esami aggiuntivi se presenti sintomi di sospetto:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ RMN addome</li> <li>➤ RMN encefalo</li> <li>➤ esami endoscopici</li> <li>➤ PET-FDG</li> </ul> </li> </ul>
---	--

**Tabella 1. Appropriatelyzza degli esami diagnostici e stadiativi**

SETTING	TIPOLOGIA DI ESAME	APPROPRIATEZZA
Stadio I-II TNM	Citologia/Biopsia	Appropriata
	Mammografia bilaterale	Appropriata
	Ecografia mammaria e cavi ascellari	Appropriata
	Risonanza magnetica mammaria con mdc	Appropriata in casi selezionati
	RX torace standard	Appropriata in casi selezionati
	Ecografia addominale	Appropriata in casi selezionati
	TC torace con mdc	Appropriata in casi selezionati
	TC o RM addome con mdc	Appropriata in casi selezionati
	TC o RM encefalo con mdc	Appropriata in casi selezionati
	Scintigrafia ossea	Appropriata in casi selezionati
	PET-FDG/TC	Appropriata in casi selezionati
	Dosaggio dei markers tumorali (CEA, CA15-3)	Appropriata prima dell'inizio dei trattamenti raccomandati
Esami endoscopici (es. gastroscopia, colonscopia)	Appropriata in casi selezionati	
Stadio III-IV TNM	Citologia/Biopsia	Appropriata
	Mammografia bilaterale	Appropriata
	Ecografia mammaria e cavi ascellari	Appropriata
	Risonanza magnetica mammaria con mdc	Appropriata in casi selezionati
	RX torace standard	Appropriata, ma preferibile TC torace
	Ecografia addominale	Appropriata, ma preferibili TC o RM addome
	TC torace con mdc	Appropriata
	TC o RM addome con mdc	Appropriata
	TC o RM encefalo con mdc	Appropriata
	Scintigrafia ossea	Appropriata
	PET-FDG con/senza TC	Appropriata in casi selezionati
	Dosaggio dei markers tumorali (CEA, CA15-3)	Appropriata prima dell'inizio dei trattamenti raccomandati
Esami endoscopici (es. gastroscopia, colonscopia)	Appropriata in casi selezionati	

## **PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON NEOPLASIA MAMMARIA ACCERTATA ED IN FASE PRECOCE**

La terapia del tumore della mammella differisce a seconda dello stadio di malattia (malattia localizzata suscettibile di trattamento chirurgico radicale, malattia in fase localmente avanzata non

suscettibile di un approccio chirurgico radicale up-front e malattia avanzata). I percorsi sono stati indicati secondo l'iter previsto dalle principali linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, ASCO, NCCN) e saranno aggiornate nel tempo secondo la loro evoluzione.

In caso di diagnosi istologica di carcinoma mammario localizzato (Stadio I, II e in casi selezionati il IIIA) il percorso prevede il ricorso diretto all'intervento chirurgico, che andrà eseguito entro i 20-30 giorni successivi al completamento della fase diagnostico-stadiativa nei centri di I fascia per la patologia oncologica mammaria (**Figura 4A**). Fanno eccezione i sottotipi HER2+ e Triplo-negativo che, anche se operabili, ma con dimensioni  $\geq 2$  cm, seguono il percorso della malattia inoperabile (**Figura 5**).

Il referto istologico definitivo dovrà essere reso disponibile entro 14 giorni circa dall'intervento chirurgico.

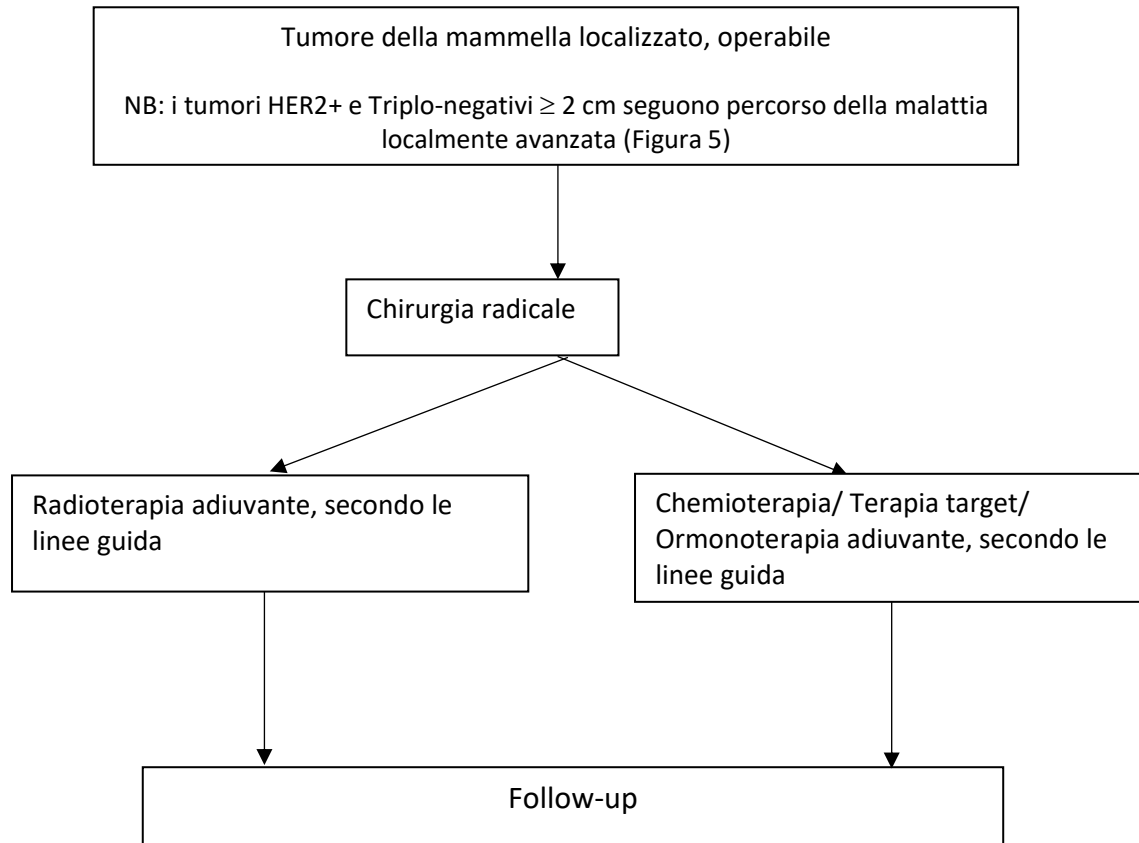
Qualora l'intervento chirurgico sia stato effettuato direttamente nel centro di II livello, spetterà al Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame istologico una nuova visita, che possibilmente, dovrebbe essere erogata entro 7 giorni, in modo tale che il GOM possa pianificare il successivo percorso terapeutico o follow-up.

Nel caso in cui l'intervento fosse effettuato presso strutture esterne al Centro di II livello, la Presa in Carico dovrà comunque essere erogata entro 7 giorni dal primo contatto presso un GOM della Rete. La gestione medica e radioterapica andrà effettuata nei centri di I e II livello, su indicazione del GOM della Presa in Carico.

L'inizio di una eventuale terapia sistemica (es. chemioterapia) dovrà avvenire entro 30-60 giorni dall'intervento chirurgico.

La **Figura 4** sintetizza il percorso terapeutico da seguire nel caso in cui venga diagnosticato un tumore della mammella in fase precoce di malattia.

**Figura 4A. Percorso per la terapia del tumore mammario in fase precoce**



Il trattamento sistemico adiuvante deve essere preso in considerazione dopo il trattamento chirurgico in funzione della significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la polichemioterapia, con la terapia endocrina e con la terapia biologica (trastuzumab±pertuzumab).

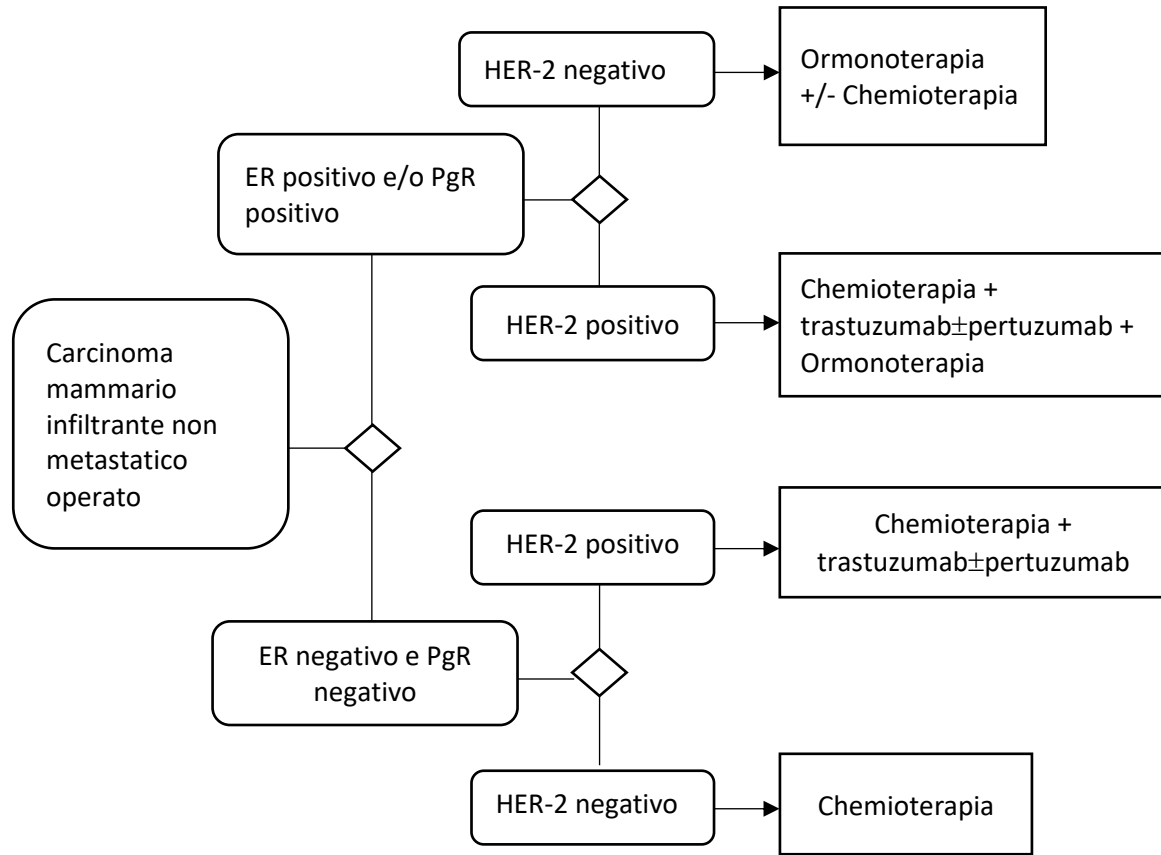
La decisione di quale o quali terapie utilizzare nella singola paziente richiede una attenta valutazione di *fattori prognostici* che definiscono l'entità del rischio di ripresa di malattia e *fattori predittivi* di risposta a specifici trattamenti (ER, HER2), nonché dei *benefici* attesi dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi.

Altresì bisogna valutare anche le comorbidità della paziente ed eventuali preferenze della stessa.

La **Figura 4B** sintetizza il percorso terapeutico da adottare nella gestione del carcinoma mammario in fase precoce valutando i fattori predittivi di risposta al trattamento.



**Figura 4B. Percorso per la terapia del Tumore Mammario in fase precoce:**



**Note per la Figura 4A e 4B.**

1. La ormonoterapia adiuvante è rappresentata da tamoxifene o inibitore dell'aromatasi, associati o meno ad un analogo del GnRH (nelle pazienti in premenopausa) ed ha una durata di 5-10 anni. La chemioterapia adiuvante, preferibilmente a base di antracicline e taxani, salvo casi specifici, dovrà avere una durata di 4-6 mesi. Si rimanda alle linee guida AIOM 2020 e successive per le indicazioni specifiche.
2. La terapia con trastuzumab (ed eventualmente pertuzumab) dovrà avere una durata complessiva di 12 mesi (tenendo conto anche la durata di una eventuale terapia avvenuta in fase preoperatoria, vedi percorso seguente). Il trastuzumab può essere associato ad una chemioterapia a base di taxani ma non antracicline, per eccessivo rischio di cardiotossicità.
3. L'uso di Neratinib è stato approvato nel trattamento adiuvante esteso di pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale positivo al recettore ormonale con iperespressione/amplificazione di HER2 che hanno completato la terapia adiuvante a base di trastuzumab da meno di un anno.

Tale farmaco, tuttavia, ad oggi non è rimborsato in Italia.

4. Per le pazienti con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, in terapia ormonale adiuvante in postmenopausa oppure in premenopausa e in successiva menopausa indotta da chemioterapia adiuvante o da analogo LH-RH, la terapia con farmaci inibitori del riassorbimento osseo (es. Denosumab, difosfonati) dovrebbe essere presa in considerazione sin dall'inizio della terapia ormonale adiuvante per ridurre il rischio di fratture ossee.

## **PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON NEOPLASIA MAMMARIA ACCERTATA ED INFASE LOCALMENTE AVANZATA**

In caso di carcinoma mammario localmente avanzato non suscettibile di approccio chirurgico *ab initio* (per le dimensioni e/o per la presenza di N2/N3 clinico) il trattamento sistemico neoadiuvante ha la finalità di permettere la successiva chirurgia.

L'approccio terapeutico neoadiuvante va impiegato, come già detto, anche in caso di tumori HER2+ e Triplo-negativi  $\geq 2$  cm, anche se operabili, al fine di garantire le massime probabilità di guarigione alle pazienti. È, infine, consigliato per ridurre l'estensione della chirurgia in tumori operabili candidati alla mastectomia.

Una chirurgia conservativa può essere presa in considerazione per le pazienti che ottengono un'ottima risposta dopo trattamento neoadiuvante, tranne che nelle pazienti con mastite carcinomatosa nelle quali l'eventuale chirurgia, qualora fattibile, sarà sempre la mastectomia associata a dissezione ascellare.

Tipicamente, il trattamento neoadiuvante ha assunto la forma di chemioterapia (eventualmente associata a farmaci biologici), sebbene vi sia un crescente interesse a espandere il ruolo della terapia endocrina neoadiuvante in alcuni sottogruppi di pazienti con malattia endocrino-sensibile.

A rigor di logica va sottolineato che, sebbene originariamente sviluppata per pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato non operabile, la terapia sistemica neoadiuvante viene ora frequentemente somministrata a pazienti con tumori operabili, nel tentativo di migliorare gli esiti cosmetici e le complicanze chirurgiche.

Inoltre, nei casi di pazienti affette da carcinoma triplo negativo (TNBC) o HER2+ l'approccio sistemico neoadiuvante è fortemente incoraggiato e oramai routinariamente effettuato, sia perché queste pazienti sono di norma candidate a un trattamento chemioterapico post-chirurgico, sia perché nuove opzioni terapeutiche sistemiche adiuvanti trovano indicazione a seconda dell'esito della chirurgia dopo precedente terapia neoadiuvante. Inoltre, l'approccio neoadiuvante consente di meglio

personalizzare prognosi e percorsi terapeutici futuri testando in tempo reale la sensibilità del singolo tumore ai trattamenti amministrati prima della chirurgia.

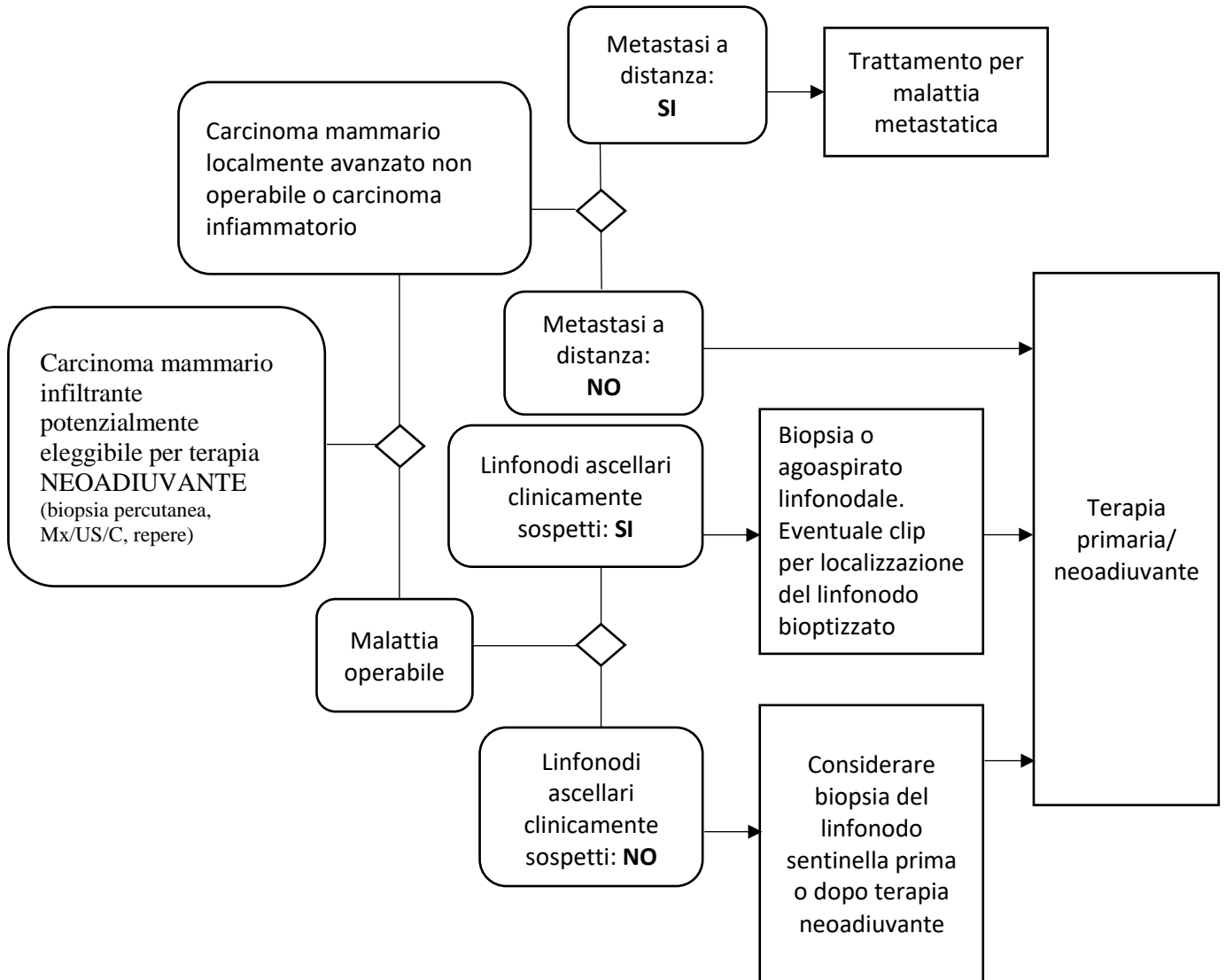
La **Figura 5** sintetizza il percorso terapeutico da adottare nella gestione del carcinoma mammario localmente avanzato e, più, in generale, dei tumori candidati alla terapia neoadiuvante.

I regimi chemioterapici da adottare in *setting* neoadiuvante saranno gli stessi previsti per il trattamento adiuvante. La durata è di 4-6 mesi, salvo progressione clinica della patologia tumorale. In caso di progressione e malattia operabile, sarà necessario sospendere temporaneamente il trattamento sistemico per indirizzare la paziente a chirurgia radicale. In seguito varranno le strategie del *setting* adiuvante.

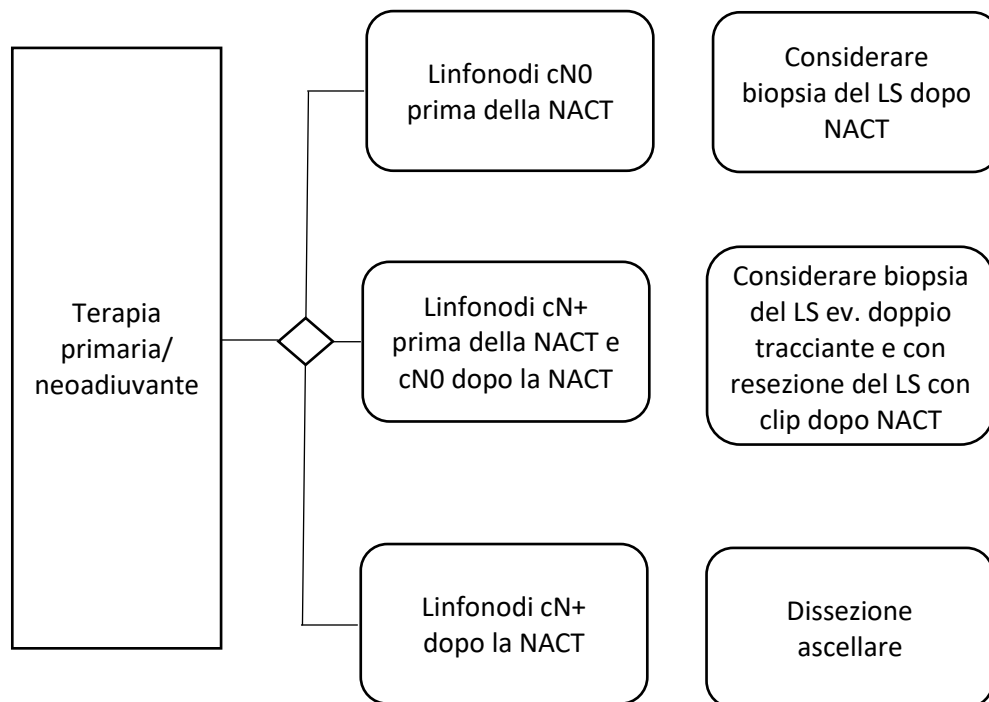
Per i tumori HER2-positivi in *setting* neoadiuvante sono indicati regimi a base di antracicline, taxani e trastuzumab. Quest'ultimo può essere somministrato in associazione al taxano ma mai in associazione ad antracicline. Sarebbe preferibile associare a trastuzumab anche pertuzumab, approvato in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva e il trattamento. Tale indicazione non è tuttavia soggetta a rimborsabilità, al momento.

Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo e malattia residua dopo terapia sistemica neoadiuvante, è oggi approvato il farmaco TDM1 in fase adiuvante, sulla scorta dei risultati dello studio KATHERINE. Nelle pazienti con carcinoma mammario triplo negativo e malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante è disponibile una monochemioterapia con capecitabina sulla scorta dei risultati dello studio CREATE-X. In questo studio erano inclusi anche pazienti con tumori ormonosensibili per cui l'opzione della capecitabina post neoadiuvante potrebbe essere presa in considerazione anche per i tumori luminali ad alto rischio.

**Figura 5. Percorso terapeutico per tumore della mammella localmente avanzato o in cui ci sia indicazione per la terapia neoadiuvante (tumori HER2+ e Triplo-negativi  $\geq 2$  cm; tumori candidati a mastectomia)**



**Figura 5. Percorso terapeutico per tumore della mammella localmente avanzato o in cui ci sia indicazione per la terapia neoadiuvante (tumori HER2+ e Triplo-negativi  $\geq 2$  cm; tumori candidati a mastectomia)**



## **PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON NEOPLASIA MAMMARIA ACCERTATA ED IN FASE METASTATICA**

Solo il 6-7% circa dei tumori della mammella si presenta metastatico *de novo*, mentre la maggior parte delle diagnosi di malattia metastatica viene effettuata durante il follow-up successivo a trattamenti per la malattia localizzata. Il rischio di recidiva nel tempo dipende principalmente dallo stadio alla diagnosi e dal sottotipo molecolare. Quest'ultimo si associa abitualmente anche ad un diverso *pattern* di siti metastatici (maggiore rischio di metastasi ossee nelle neoplasie ER+/HER2-negative, maggiore rischio di metastasi viscerali nei tumori Triplo-negativi, maggiore rischio di metastasi cerebrali nei tumori HER2-positivi).

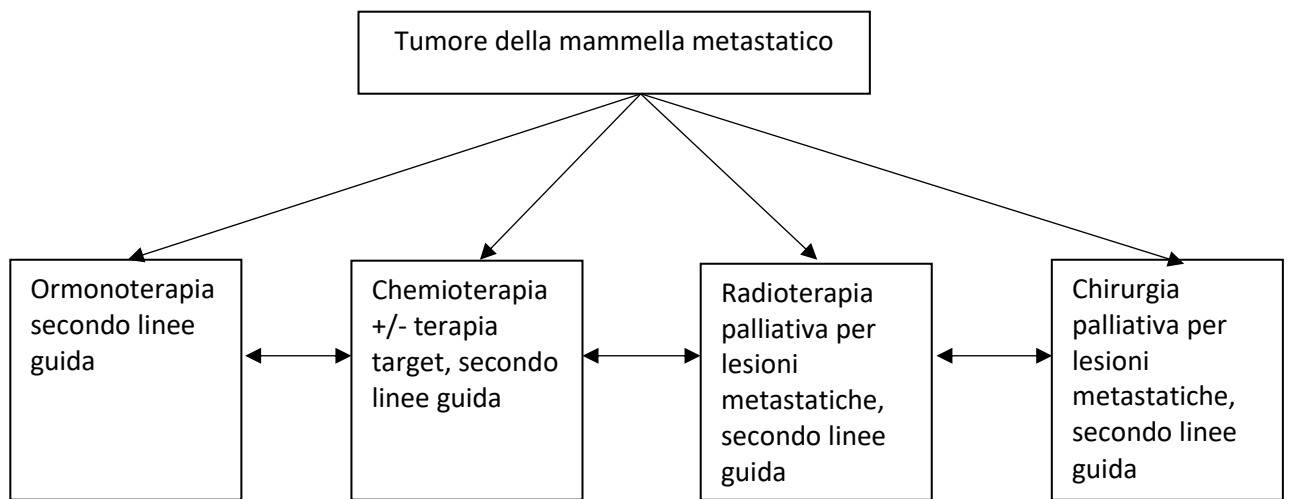
Il trattamento del tumore mammario metastatico si prefigge essenzialmente di prolungare la sopravvivenza, ridurre o ritardare la comparsa dei sintomi, migliorare la qualità della vita.

La scelta della terapia sistemica tiene conto di tutte queste caratteristiche, ma in primis delle caratteristiche biologiche di malattia, in particolare dello stato dei recettori ormonali e di HER2: questi sono ad oggi gli unici due fattori predittivi validati nel tumore mammario.

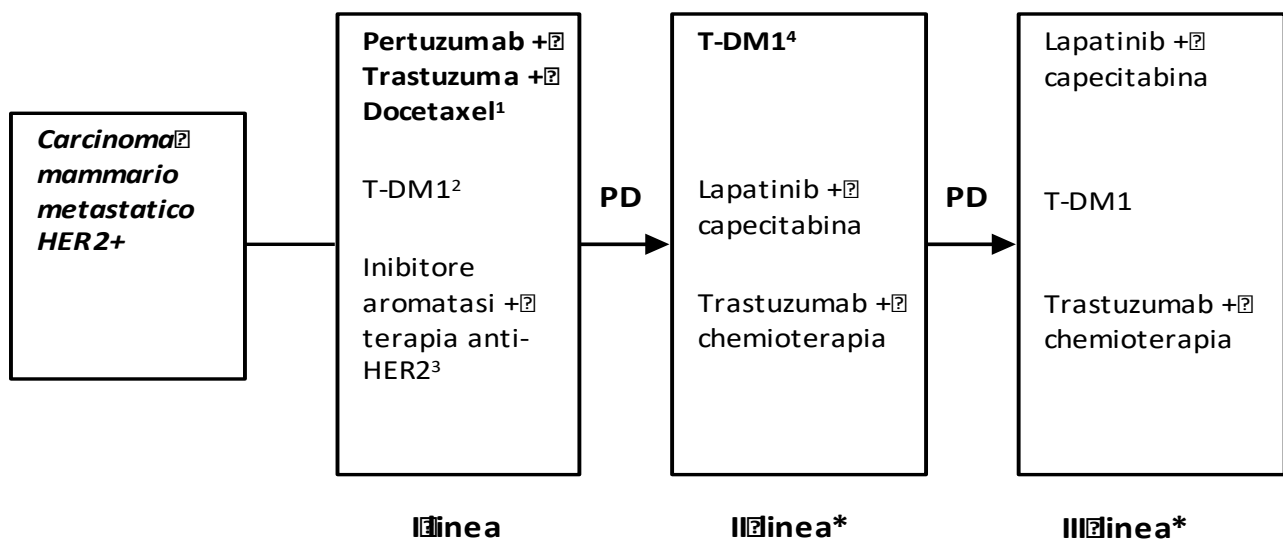
La chemioterapia da sola o in associazione a farmaci biologici anti-HER2 rappresenta la prima opzione terapeutica nei tumori Triplo-negativi o HER2-positivi, rispettivamente. Nella malattia che esprime i recettori ormonali (sottogruppi Luminali) il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla terapia endocrina +/- farmaci biologici (preferibilmente un CDK4/6-inibitore); solo nei casi con crisi viscerale è indicata la chemioterapia d'*emblée*.

La **Figure 6A-C** sintetizzano il percorso terapeutico *sommario* da seguire per il carcinoma mammario metastatico.

**Figura 6A. Percorso terapeutico generale per tumore della mammella metastatico**



**Figura 6B. Percorso terapeutico per tumore della mammella metastatico HER2-positivo**



**Legenda.** PD: progressione di malattia. 1.

I trattamenti in grassetto sono quelli da preferire salvo situazioni specifiche o controindicazioni; dopo la terza linea, si raccomandano le stesse tipologie di trattamento, purché non utilizzate nelle linee precedenti.

### **Note per la Figura 6B.**

1. Pertuzumab è indicato in associazione a Trastuzumab e docetaxel in pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non operabile o metastatico o localmente recidivato non trattate in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica (vedi testo per criteri di eleggibilità e per caratteristiche delle pazienti incluse). Nella scheda AIFA è possibile l'utilizzo di paclitaxel in caso di controindicazioni assolute al docetaxel.
2. Indicazioni AIFA: Il Trastuzumab emtasine (T-DM1), in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione. Le pazienti devono: essere state sottoposte in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica, oppure aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro 6 mesi dal completamento della terapia adiuvante.
3. In pazienti selezionati, con carcinoma mammario HER2+/ER+ ad andamento estremamente indolente e/o laddove un trattamento chemioterapico sia controindicato, il trattamento con AI + terapia anti-HER2 può essere un'alternativa alla chemioterapia. Si segnala tuttavia che non esistono studi di confronto con chemioterapia + terapia anti-HER2.

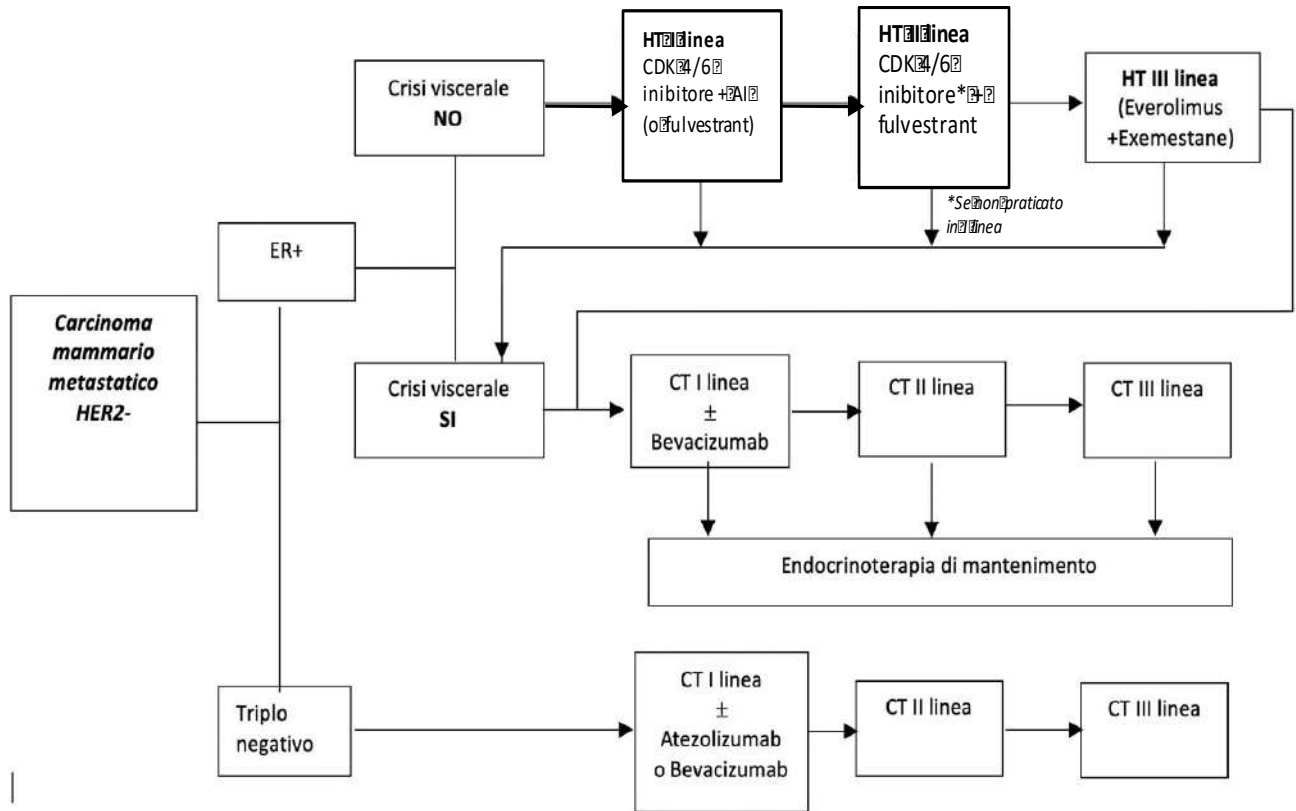
\* Linee terapeutiche superiori alla III sono possibili in base delle condizioni cliniche della paziente e alla presenza di opzioni ragionevoli considerando il rapporto tossicità/efficacia.

Di recente due nuovi farmaci anti-HER2 hanno ricevuto da EMA le seguenti indicazioni:

- Tucatinib in associazione a trastuzumab e capecitabina per il trattamento di pazienti affetti da cancro della mammella localmente avanzato o metastatico HER2-positivo che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2).
- Trastuzumab deruxtecan in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto due o più precedenti regimi a base di anti-HER2.

Tucatinib e Trastuzumab deruxtecan sono ora disponibili nell'ambito di programmi di *expanded access*.

**Figura 6C. Percorso terapeutico per tumore della mammella metastatico HER2-negativo**



**Legenda.** ER+: tumori ormonopositivi; HER2-: tumori HER2-negativi; PD: progressione di malattia; CT: chemioterapia; HT: endocrinoterapia/ormonoterapia; crisi viscerale: condizione clinica e/o biochimica da cui si evince una rapida evolutività della patologia tumorale, che nel breve periodo comporterà una compromissione della funzionalità di organo e/o la morte della paziente.

**Note per la Figura 6C.**

1. Alpelisib, un inibitore selettivo dell'isoforma alfa dell'enzima fosfatidilinositolo-3 chinasi (PI3K) è oggi indicato in associazione a fulvestrant per il trattamento delle donne in post-menopausa, e degli uomini, affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico



positivo ai recettori ormonali, negativo per HER2, con mutazione di PIK3CA, dopo progressione di malattia successiva a terapia endocrina come monoterapia sulla scorta dei risultati dello studio SOLAR-1

2. Nel carcinoma mammario metastatico HER2-negativo con mutazione germline di BRCA 1/2, attualmente in Italia sono disponibili gli agenti PARP-inibitori Olaparib e Talazoparib. In particolare, Olaparib è stato autorizzato da AIFA (Determina n. DG/1265/2020 del 03/12/2020, Gazzetta Ufficiale serie generale n.308 del 12/12/2020) in pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, HER2-negativo, con mutazione germline di BRCA 1/2, precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero non eleggibili per questi trattamenti. I pazienti con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi, devono inoltre aver progredito durante o dopo una precedente terapia endocrina o devono essere considerati non eleggibili per la terapia endocrina.
3. Tuttavia, l'indicazione rimborsata è la seguente: Olaparib è indicato, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER2 negativo, HR-negativo e con mutazioni della linea germinale BRCA1/2. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano e con platino nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero stati non eleggibili per questi trattamenti. Talazoparib è attualmente utilizzabile in Italia (dal 9-10-2019) nell'ambito di un programma ad uso compassionevole in pazienti con carcinoma mammario metastatico, HER2-negativo, con una mutazione germline di BRCA 1/2 e nessun'altra opzione terapeutica autorizzata disponibile.
4. In caso di progressione durante una linea endocrina, il passaggio ad endocrinoterapia di linea successiva o a chemioterapia va valutato caso per caso.
5. Pur in assenza di dati da studi prospettici, l'aggiunta di un'endocrinoterapia di mantenimento quando si interrompe la chemioterapia in una paziente in risposta o con malattia stabile è ammissibile.
6. Le pazienti in premenopausa con tumore ER+/HER2-negativo, presentano le stesse raccomandazioni terapeutiche delle pazienti in postmenopausa, sebbene sia necessario garantire una adeguata soppressione della funzione ovarica utilizzando un analogo del GnRH.
7. Atezolizumab, da associare a Nab-paclitaxel, è autorizzato da AIFA (Determina n. DG 757/2020 del 14/07/2020; Gazzetta Ufficiale serie generale n.188 del 28/07/2020) per il

trattamento di pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico, non sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica, i cui tumori presentino espressione di PD-L1  $\geq$  1% (tale cut off si riferisce al test immunohistochimico Ventana SP142).

8. Ulteriori ormonoterapie sono rappresentate da fulvestrant, tamoxifene e inibitori dell'aromatasi. In taluni casi, da valutare sulla base di comorbidità, preferenze della paziente, *performance status* e precedenti terapie ormonali della fase precoce, possono anche essere considerate come trattamento di prima linea. Alternativamente saranno utilizzabili a partire dalla seconda, tenendo in conto il partner terapeutico precedentemente utilizzato in combinazione con un inibitore CDK4/6.

In Italia, bevacizumab è indicato in associazione con paclitaxel per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico. Bevacizumab in associazione con capecitabina è inoltre indicato per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico, per cui una terapia con altri regimi chemioterapici, inclusi quelli a base di taxani o antracicline, non è considerata appropriata. Pazienti che hanno ricevuto un trattamento adiuvante a base di taxani o antracicline nei 12 mesi precedenti, non devono ricevere il trattamento con bevacizumab in associazione con capecitabina

### **PERCORSO FOLLOW-UP ER PERSONE CON NEOPLASIA MAMMARIA PREGRESSA**

Qualora la malattia fosse suscettibile di trattamento chirurgico radicale, al termine della gestione terapeutica multidisciplinare del caso, il/la paziente rientrerà in un adeguato percorso di *follow-up* clinico-strumentale dedicato per i successivi 10 anni, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali recidive locali o a distanza (vedi Figura 7). Nel programma di *follow-up* del carcinoma mammario operato l'esame obiettivo può essere eseguito ogni 3-6 mesi durante i primi 3 anni e quindi ogni 6-12 mesi per i due anni successivi e quindi annualmente. Nel programma di *follow-up* del carcinoma mammario operato la mammografia, per la ghiandola residua e/o controlaterale, dovrebbe essere eseguita con regolarità e a cadenza annuale.

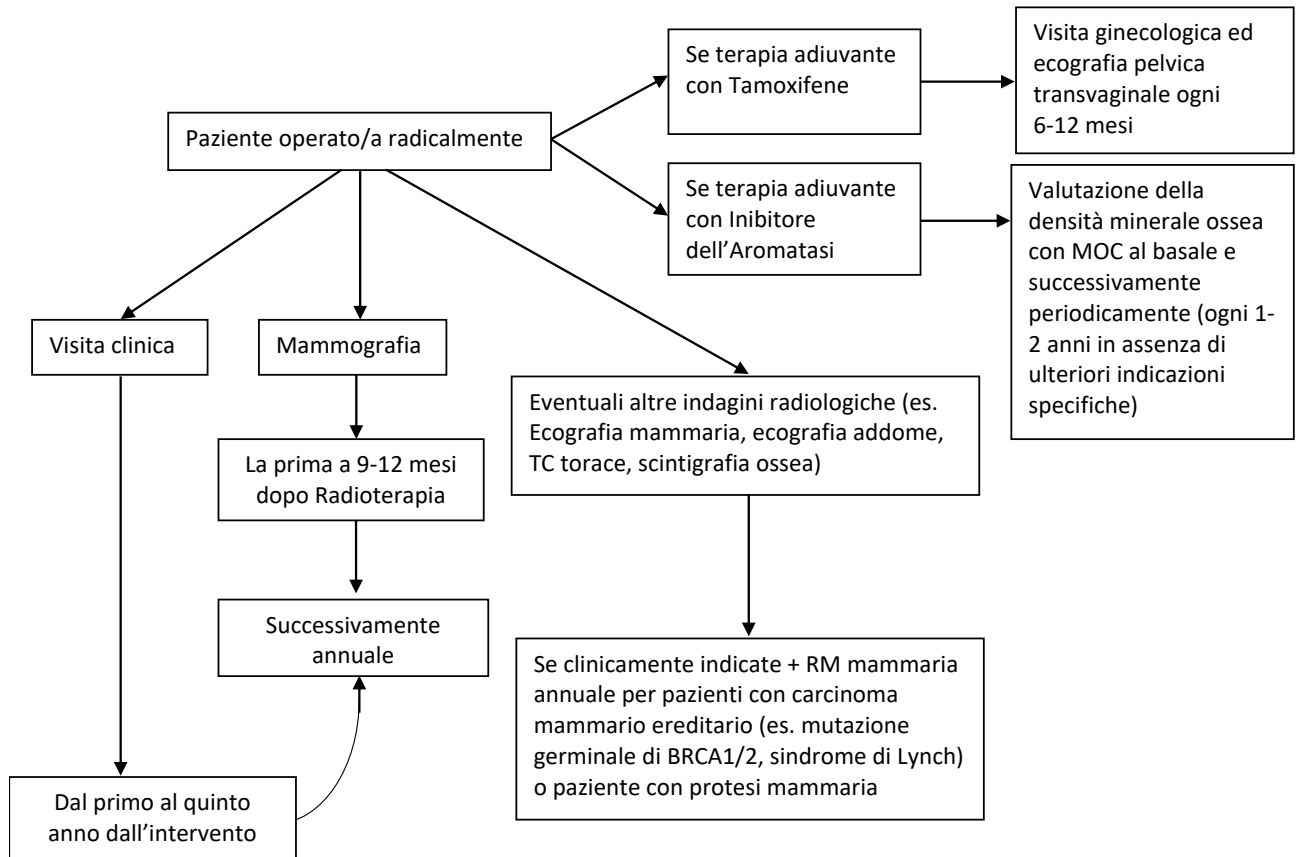
Le pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi andrebbero inoltre sottoposte a monitoraggio periodico della densità minerale ossea con esame MOC-DEXA al basale e successivamente ogni 1-2 anni, salvo ulteriori indicazioni specifiche.

In assenza di sospetti clinici individuali o di programmi personalizzati, il cosiddetto *follow-up* “intensivo” non dovrebbe essere raccomandato. In particolare, l’uso di indagini strumentali quali la radiografia del torace; l’ecografia addominale, la TC encefalo-torace-addome; la TC-PET con FDG; la scintigrafia ossea, come anche la determinazione dei marcatori tumorali (CEA, CA-15.3) non dovrebbero fare parte delle indagini routinarie in assenza di sospetto clinico di ripresa.

In caso di recidiva il/la paziente sarà opportunamente rivalutato dall’Oncologo Medico al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico, in accordo a quelle che saranno le più aggiornate linee guida del momento. Ai fini della stadiazione e del successivo percorso terapeutico del caso, si rimanda ai rispettivi PDTA in precedenza illustrati.

Tali percorsi saranno modificati nel tempo al fine di garantire il rispetto delle più aggiornate linee guida nazionali ed internazionali del caso.

**Figura 7. Percorso di follow-up per paziente con pregressa patologia mammaria**



## CURE PALLIATIVE

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale palliativo entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente

È opportuno costituire un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapeuta del dolore ed attivare i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia attraverso la piattaforma ROC, per istruire l'iter di cure versus dolore e palliazione da terminalità.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale sono:

- **Terapeutico:** esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- **Clinico:** presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- **Prognostico:** previsione di sopravvivenza < 6 mesi

Quando la malattia è in fase terminale il Responsabile del Team Multidisciplinare Ospedaliero che comprende, tra gli altri, l'oncologo ed il palliativista detterà precise indicazioni affidando attraverso la piattaforma ROC il paziente ed il nucleo familiare all'U.O. Cure Palliative Domiciliari, competenti per territorio, per la presa in carico con programmi di assistenza domiciliare: disponendo il ricovero presso un Hospice per un programma di assistenza palliativa residenziale.

## **Procedura generale di funzionamento dei GOM**

### **Le attività del GOM**

Le attività del GOM si basano sul principio della multidisciplinarietà ovvero quella di prevedere fin dall'inizio del percorso assistenziale il coinvolgimento di tutte le figure professionali competenti per quella patologia. In tal modo è possibile attuare una piena sinergia tra gli operatori, volta a definire in modo coordinato ed in un tempo unico il percorso ottimale per ogni singolo paziente.

I casi vengono discussi dai gruppi multidisciplinari in maniera sistematica e calendarizzata, al fine di delineare la miglior strategia terapeutica e le fasi della sua attuazione, alla luce dei Percorsi Diagnostico Terapeutici e Assistenziali (PDTA) più aggiornati (Delibera 50 e 51 del marzo 2020 della Regione Campania).

I pazienti che vengono discussi sono coloro che hanno una neoplasia con prima diagnosi o con sospetto diagnostico o che necessitano di ulteriore valutazione nel corso dell'iter terapeutico.

I GOM creano percorsi dedicati per i pazienti GOM che necessitano di valutazione diagnostica al fine di scegliere in breve tempo la miglior indicazione diagnostica-terapeutica.

Tra le varie attività del case manager su indicazione medica è possibile attivare l'Assistenza Domiciliare Integrata nelle fasi successive.

### **Diagnostica percorso GOM**

Il GOM ha organizzato degli slot per prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa) per i pazienti in valutazione GOM.

Le richieste vanno fatte solo dai case manager. Il case manager riceve la data e avverte il paziente.

La responsabilità delle richieste è del responsabile del GOM.

### **Prenotazione diagnostica GOM sulla piattaforma**

Il case manager su indicazione medica, con le proprie credenziali, prenota esami diagnostici necessari per la valutazione del paziente GOM utilizzando il percorso dedicato. Il case manager contatta il

paziente per informarlo sulla data e sulle modalità che necessita l'esame richiesto (quale impegnativa, eventuale premedicazione ecc.).

### **Primo contatto con il paziente**

Come definito per tutta la Rete Oncologica regionale, nel sospetto clinico di patologia oncologica, i pazienti afferiranno perché indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG), da un medico di I livello di un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS) o medico dell'ASL.

L'invio del paziente ai GOM può avvenire a seguito di visita da parte di un medico del centro oncologico o direttamente da altri centri o dai medici del territorio. La visita sarà svolta entro sette giorni, Il case manager prenota la visita e avvisa il paziente. Sarà cura del GOM indirizzare il paziente alla fase di percorso diagnostico-terapeutico appropriata, in base alla tipologia di neoplasia ed alla stadiazione.

### **Presa in carico del paziente**

La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti

Il case manager prenota la visita ed avvisa il paziente. La richiesta di visita al GOM per pazienti non afferenti al CORP/CORPUS di riferimento avviene attraverso la piattaforma della Rete Oncologica Campana. Il case manager del GOM prende in carico il paziente, verifica che i dati inseriti nella scheda paziente siano completi, lo conduce alla visita multidisciplinare e segue il percorso diagnostico terapeutico come previsto dal PDTA regionale.

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla segnalazione.

### **La riunione multidisciplinare**

La riunione multidisciplinare del GOM avviene in maniera sistematica (una volta a settimana o ogni quindici giorni) e calendarizzata (sempre la stessa ora e giorno della settimana). Il GOM prima della pandemia avveniva raggruppando i membri del Core Team ed il case manager in una stanza adibita per il GOM, ora la discussione avviene in molti casi in maniera telematica

## **Comunicazione al paziente**

La comunicazione al paziente ha un ruolo fondamentale. Il case manager avvisa e spiega le modalità per le visite e gli eventuali esami diagnostici richiesti dal GOM, informa il paziente della data visita post-GOM e comunica con il medico l'indicazione diagnostica-terapeutica data dal GOM.

## **Verbali**

Il referto del GOM è un documento che attesta dopo la valutazione del gruppo multidisciplinare la miglior indicazione diagnostico-terapeutica. Il verbale è composto dall'anagrafica, patologie concomitanti, terapie in corso ed anamnesi oncologica del paziente compilati dal case-manager o dal medico proponente. Durante il GOM vengono segnalati nel referto le valutazioni, l'indicazione e il programma. Una volta completato il referto con l'effettiva indicazione terapeutica, viene stampato e firmato dai membri che hanno discusso il caso (o per centri che effettuano riunioni telematiche per problematiche COVID viene stampato e firmato dal coordinatore del GOM e dal case-manager). Il case manager dopo la conclusione carica il referto sulla piattaforma della Rete Oncologica Campana per renderli disponibili per i MMG e medici invianti

## **Chiusura scheda - piattaforma ROC**

La scheda della Rete Oncologica Campana di ogni paziente deve essere chiusa con l'indicazione finale del GOM che è possibile scegliere tra i diversi tipi di completamento presenti in piattaforma ROC. Il case manager ha il ruolo di chiuderla e di compilare gli indicatori richiesti.

Aperta la schermata e selezionata la voce "chiusura" il case manager procede alla compilazione degli indicatori richiesti.

**Visita GOM:** si intende la prima discussione multidisciplinare del paziente

**Fine stadiazione:** si inserisce la data di esami diagnostici richiesti dal GOM, se non sono stati richiesti esami la data della fine stadiazione corrisponde alla data della visita GOM.

**Intervento chirurgico:** è necessario compilarla solo con i pazienti con indicazione a chirurgia con la data dell'intervento.

**Data completamento:** è la data dell'ultima visita GOM dove è stata decisa l'indicazione terapeutica.

**Tipi di completamento:** bisogna selezionare l'indicazione data tra i campi della piattaforma.

**Data di inizio terapia:** la data in cui i pazienti inizia il trattamento

**Data decesso:** la data del decesso del paziente avvenuta prima dell'indicazione del GOM.

Menu Cambia ruolo CASE MANAGER INT PASCALE Aiuto Logout

### Chiusura schede

Ricerca schede / Visualizza scheda

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	Mail
N° scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico
	11/12/2020	IN CARICO	DISTRETTO 19		

Organi di rete Checklist ingresso Servizi Allegati Checklist uscita **Chiusura**

#### Indicatori di Chiusura

Visita G.O.M.	Fine stadiazione	Intervento chirurgico

Data completamento Tipo completamento  
<Seleziona>

Data di inizio terapia Data decesso

Diagnosi di dimissione Sfoglia...

TRASFERISCI SALVA E CHIUDI

SALVA

SEGNALA PAZIENTE FUORI RETE

Per chiudere la scheda dopo la compilazione degli indicatori di chiusura, è obbligatorio caricare nella Diagnosi di dimissione il referto della discussione GOM in formato pdf e solo dopo procedere alla chiusura della scheda.

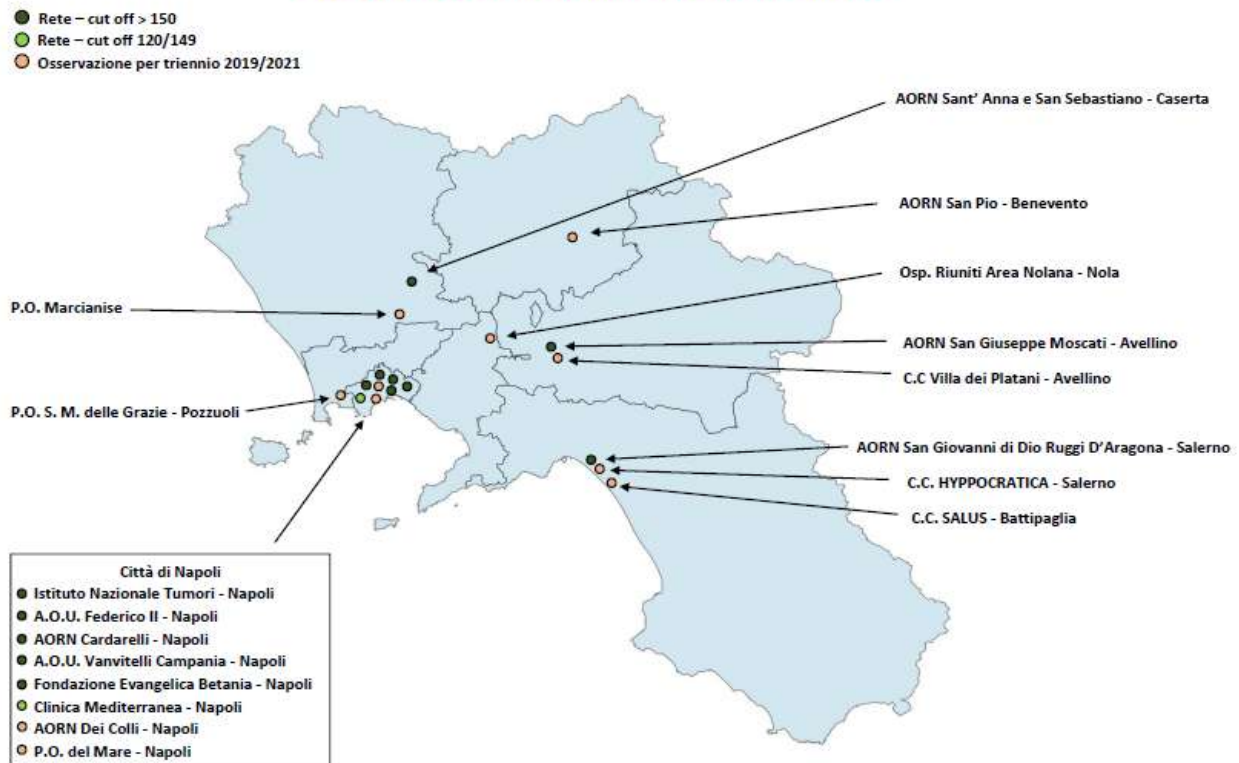
### Attivazione ADI - piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione dell'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) tramite la piattaforma ROC. È un'attività fondamentale per ridurre la frammentazione dell'assistenza ed aumentare l'integrazione ospedale-territorio. I pazienti che necessitano dell'attivazione dell'ADI sono segnalati come accessi successi. I servizi domiciliari che possono essere richiesti variano in base all'ASL e il Distretto del paziente. Tramite la piattaforma c'è la possibilità di controllare quando sia stata fatta la richiesta di attivazione e quando la richiesta sia stata effettivamente visionata dal Territorio.



## RETE ONCOLOGICA CAMPANIA - PDTA Tumore della Mammella

### Strutture regionali abilitate ad entrare in rete



### Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

- Il primo accesso al GOM per tumore della mammella avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campania
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.

- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 15 giorni** in casi di malattia avanzata e/o localmente avanzata; **entro 30-40 giorni** in caso di chemioterapia adiuvante successiva ad intervento chirurgico per malattia localizzata. La radioterapia andrebbe iniziata alla guarigione chirurgica e/o entro i 4-5 mesi dalla chirurgia o a 21 gg dalla fine della chemioterapia.

### Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	S De Placido, M De Laurentis, F. Ciardiello, V Ravo, S Falivene, M Rinaldo
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche a cura:	M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM, CIPOMO con coordinamento della revisione da parte di C Savastano, G Colantuoni

**Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA**

<p><b>PDTA</b> <b>Mammella</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si auspica la piena l’attuazione del percorso della R.O.C. con la costituzione della commissione del “MolecularTumor Board” regionale, con ampia rappresentanza dei diversi stakeholders, al fine di regolamentare l’impiego dei test genomici per la medicina di precisione.</li> <li>- In analogia a quanto adottato in merito alla rimborsabilità dei test, nelle regioni Lombardia, Toscana e Provincia Autonoma di Bolzano, per raggiungere obiettivi di Buona Cura ed incremento della QoL, auspichiamo l’inserimento nel PDTA di un percorso diagnostico genetico appropriato, ed una tariffa di rimborsabilità base, lasciando così ai GOM , la facoltà di individuare il test genico più adatto al bisogno tra quelli che hanno mostrato efficacia nel predire il beneficio dall’assunzione di chemioterapia adiuvante</li> <li>- Si auspica la creazione di un gruppo di lavoro con l’obiettivo di rendere omogenei i servizi di continuità territoriale attivabili attraverso la piattaforma della ROC nelle 7 ASL, al fine di evitare diseguaglianze basate sulla territorialità</li> <li>- Si raccomanda di inserire la riabilitazione fisica e motoria, quali attività di competenza dei CORPUS e dei CORP. Altrettanto il tempestivo trattamento di “effetti collaterali” della malattia, quali ad esempio la chirurgia ricostruttiva della mammella e l’alopecia da chemioterapia, garantiscono miglior out-come di cura, di aderenza alla terapia, di incremento della sopravvivenza globale e miglior qualità della vita</li> <li>- Si auspica la presenza delle organizzazioni di volontariato in oncologia, iscritte nei registri nazionali/regionali degli ETS, ed in accordo con i criteri di accreditamento al momento vigenti nei CORPUS/CORP, AA.SS.LL. ed Hospice pubblici</li> <li>- Si suggerisce di includere nei PDTA, la mappa dei GOM istituiti in ogni CORPUS/CORP, e di garantire al pubblico l’accesso all’elenco dei membri nominati, e delle associazioni di volontariato presenti.</li> <li>- Si auspica che con il completamento del rilascio delle credenziali per la piattaforma ROC ai MMG si possa nella procedura GOM utilizzare impegnative dematerializzate che evitino al paziente di dover recarsi allo studio del MMG per raccogliere la prescrizione necessaria per il percorso diagnostico</li> </ul> <p>Si auspica il pieno coinvolgimento del MMG nelle attività del GOM</p>
--	--

## Allegato 1 – Sistema di stadiazione TNM del tumore della mammella

Si riporta di seguito la stadiazione TNM clinica e patologica, come da Linee guida AIOM 2020, integrate nel Sistema Linee Guida Nazionale (SLGN).

### Classificazione clinica

#### Tumore primitivo (T):

Tx: tumore primitivo non definibile

T0: non evidenza del tumore primitivo

Tis: carcinoma in situ:

Tis (DCIS) Carcinoma duttale in situ

Tis (Paget) Malattia di Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo e/o in situ nel parenchima mammario sottostante<sup>(1)</sup>

T1: tumore della dimensione massima fino a 20 mm

T1mi: microinvasione  $\leq$  1 mm

T1a: tumore dalla dimensione compresa tra 1 mm e 5 mm (arrotondare misurazioni comprese tra 1.0-1.9 mm a 2 mm)

T1b: tumore dalla dimensione  $>5$  mm e  $\leq$  10 mm

T1c: tumore dalla dimensione  $>$  10 mm e  $\leq$  20 mm

T2: tumore superiore a 20 mm ma non superiore a 50 mm nella dimensione massima

T3: tumore superiore a 50 mm nella dimensione massima

T4: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute (ulcerazione o noduli cutanei)<sup>(2)</sup>

T4a: estensione alla parete toracica (esclusa la sola aderenza/invasione del muscolo pettorale)

T4b: Ulcerazione della cute e/o noduli cutanei satelliti ipsilaterali e/o edema della cute (inclusa cute a buccia d'arancia) che non presenta i criteri per definire il carcinoma infiammatorio

T4c: presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b

T4d: carcinoma infiammatorio<sup>(3)</sup>

#### Linfonodi regionali (N):

Nx: linfonodi regionali non valutabili (ad esempio, se precedentemente asportati)

N0: linfonodi regionali liberi da metastasi (agli esami strumentali e all'esame clinico)

N1: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali mobili (livello I-II)

cN1mi: micrometastasi (approssimativamente 200 cellule, deposito maggiore di 0.2 mm, ma nessuno maggiore di 2.0 mm)<sup>(4)</sup>

N2: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) che sono clinicamente fissi o fissi tra di loro; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari

N2a: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) fissi tra di loro o ad altre strutture

N2b: metastasi solamente nei linfonodi mammari interni omolaterali e in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari (livello I-II)

N3: metastasi in uno o più linfonodi sottoclaveari omolaterali (livello III ascellare) con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari del livello I, II; o nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari livello I-II; o metastasi in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni





N3a: metastasi nei linfonodi sottoclaveari omolaterali

N3b: metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari

N3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari

Metastasi a distanza (M):

Mx: metastasi a distanza non accertabili (ma la diagnostica per immagini non è richiesta per assegnare la categoria M0)

M0: non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza

cM0(i+): non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza, ma depositi di cellule tumorali evidenziati mediante biologia molecolare o microscopicamente nel sangue, midollo osseo o in altri tessuti diversi dai linfonodi regionali, di dimensioni non superiori a 0,2 mm in una paziente senza segni o sintomi di metastasi

M1: metastasi a distanza evidenziate mediante classici esami clinico e radiologico e/o istologicamente dimostrate di dimensioni superiori a 0,2 mm (pM).

### Classificazione patologica

#### **pT: Tumore primitivo**

La classificazione patologica del tumore primitivo corrisponde a quella clinica.

#### **pN: Linfonodi regionali<sup>(5)</sup>**

**pNx:** i linfonodi regionali non possono essere definiti (ad esempio: non sono stati prelevati o sono stati rimossi in precedenza)

**pN0:** non metastasi nei linfonodi regionali identificate istologicamente o presenza di sole cellule tumorali isolate (ITC)

**Nota:** si definiscono cellule tumorali isolate (isolated tumor cell= ITC) piccoli aggregati di cellule non più grandi di 0,2 mm o singole cellule tumorali o un piccolo raggruppamento di cellule con meno di 200 cellule in una singola sezione istologica. Le cellule tumorali isolate possono essere evidenziate con i metodi istologici tradizionali o con metodi immunistochimici. I linfonodi contenenti solo cellule tumorali isolate sono esclusi dalla conta totale dei linfonodi positivi ai fini della classificazione N, ma dovrebbero essere inclusi nel numero totale dei linfonodi esaminati.

**pN0 (i-):** non metastasi nei linfonodi regionali all'istologia (con colorazione standard ematossilina eosina), negativo il metodo immunistochimico

**pN0 (i+):** presenza di cellule maligne (ITC) nei linfonodi regionali non superiori a 0,2 mm (evidenziate con ematossilina-eosina o con l'immunistochimica)

**pN0 (mol-):** non metastasi nei linfonodi regionali istologicamente accertate, RT-PCR (real time- polymerase chain reaction) negativa

**pN0 (mol+):** RT-PCR positiva ma non metastasi nei linfonodi regionali all'istologia o all'immunistochimica; non identificate ITC

**pN1:** micrometastasi; o metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali; e/o metastasi (micro- o macro-) nei linfonodi mammari interni omolaterali rilevate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili<sup>(5)</sup>

**pN1mi:** micrometastasi (aggregato di cellule tumorali contigue di dimensioni superiori a 0,2 mm e/o più di 200 cellule, ma non più grandi di 2 mm)

**pN1a:** metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno una metastasi delle dimensioni massime superiori a 2 mm

**pN1b:** metastasi nei linfonodi mammari interni, ITC escluse

**pN1c:** combinazione di pN1a e pN1b

**pN2:** metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi mammari interni omolaterali agli esami strumentali in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

**pN2a:** metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno una localizzazione tumorale delle dimensioni massime superiori a 2 mm

**pN2b:** metastasi clinicamente rilevabili<sup>(6)</sup> nei linfonodi mammari interni, con o senza conferma istologica, in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

2 **pN3:** metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari (livello III ascellare) omolaterali; o metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali evidenti all'indagine strumentale in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari positivi livello I-II; o metastasi in più di 3 linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche evidenziate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili<sup>(6)</sup>; o metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

**pN3a:** metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali (almeno uno delle dimensioni massime superiori a 2 mm); o metastasi nei linfonodi sottoclavicolari (linfonodi ascellari III livello)

**pN3b:** pN1a o pN2a in presenza di cN2b (linfonodi mammari interni omolaterali positivi all'analisi strumentale), o pN2a in presenza di pN1b

**pN3c:** metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

<sup>(1)</sup> I carcinomi nel parenchima mammario associati con malattia di Paget sono classificati in base al diametro e alle caratteristiche della malattia parenchimale, sebbene debba essere annotata la malattia di Paget.

<sup>(2)</sup> La sola invasione del derma non permette la classificazione del tumore come pT4.

<sup>(3)</sup> Il carcinoma infiammatorio è caratterizzato da alterazioni cutanee tipiche che coinvolgono un terzo o più della cute mammaria. È importante sottolineare che la diagnosi di carcinoma infiammatorio è fondamentalmente clinica. Le alterazioni della cute possono essere dovute al linfedema causato dagli emboli tumorali nei vasi linfatici, ma il riscontro istologico di tali emboli non è necessario per la diagnosi di carcinoma infiammatorio. Emboli tumorali nei linfatici non associati alle alterazioni cutanee dovrebbero essere categorizzati secondo il diametro tumorale.<sup>(4)</sup> cN1mi è raramente utilizzato ma può essere appropriato in rari casi dove il linfonodo sentinella sia stato effettuato prima dell'intervento chirurgico, molto verosimilmente questo si può verificare nei casi trattati con terapia neoadiuvante.

<sup>(5)</sup> I suffissi (sn) e (fn) dovrebbero essere aggiunti alla categoria N per denotare la conferma di metastasi basata sul linfonodo sentinella o su FNA/core biopsy, rispettivamente

<sup>(6)</sup> Clinicamente rilevabili= rilevati mediante studi di diagnostica per immagini (esclusa la linfoscintigrafia) o mediante esame clinico e con caratteristiche altamente sospette per malignità o presunta macrometastasi patologica in base ad agoaspirato con ago sottile ed esame citologico.

**Tabella 4.** Classificazione in stadi del carcinoma mammario –AJCC 2017 (Ottava edizione)

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I A	T1*	N0	M0
Stadio I B	T0 T1*	N1 mi N1 mi	
Stadio IIA	T0 T1* T2	N1** N1** N0	M0
Stadio IIB	T2 T3	N1 N0	M0
Stadio IIIA	T0 T1* T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0
Stadio IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0
Stadio IIIC	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

\*T1 include T1mic

\*\* I tumori T0 e T1 con sole micrometastasi linfonodali, sono esclusi dallo stadio II A e classificati come stadio I B.

-M0 comprende M0(i+).

-La designazione pM0 non è valida; qualsiasi M0 dovrebbe essere clinica.

-Se una paziente si presenta con M1 prima di una terapia sistemica neoadiuvante, lo stadio è considerato IV e rimane IV indipendentemente dalla risposta alla terapia neoadiuvante.

-La designazione di stadio può cambiare se esami diagnostici per immagine rivelano la presenza di metastasi a distanza, a condizione che siano stati eseguiti entro quattro mesi dalla diagnosi in assenza di progressione di malattia e che la paziente non abbia ricevuto terapia neoadiuvante.

-I prefissi “yc” ed “yp” applicati alla classificazione T e alla classificazione N indicano la stadiazione dopo terapia neoadiuvante. Nessun gruppo di stadio è assegnato nel caso di ottenimento di una risposta completa patologica (ad esempio ypT0ypN0cM0).

**Fonte:** Linee Guida AIOM 2020.

## Allegato 2. Schemi di chemioterapia adiuvante nel tumore della mammella.

Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
<b>Schemi CMF like</b>				
CMF classico	Ciclofosfamide	100 mg/die per os g1->14 ogni 28gg	6	
	Metotrexate	40 mg/m2 ev g1 e g8 ogni 28gg		
	5-Fluorouracile	600 mg/m2 ev g1 e 8 ogni 28gg		
CMF ev	Ciclofosfamide	600 mg/m2 ev g1 e 8 ogni 28gg	6	
	Metotrexate	40 mg/m2 ev g1 e g8 ogni 28gg		
	5-Fluorouracile	600 mg/m2 ev g1 e 8 ogni 28gg		
<b>Schemi con antracicline senza taxani</b>				
AC	Adriamicina o Epirubicina (per dosaggio Epirubicina vedi riga sotto)	60 mg/m2 g1 ogni 21gg	4	
	Ciclofosfamide	600 mg/m2 g1 ogni 21gg		
A/E->CMF	Adriamicina o Epirubicina (per dosaggio Epirubicina vedi riga sotto)	75 mg/m2 g1 ogni 21gg	4	
	Epirubicina	90 mg/m2 g1 ogni 21gg		
	CMF (come CMF classic o ev)			
CAF	Ciclofosfamide	100 mg/die os g1-g14 ogni 28gg	6	
	Adriamicina	30 mg/m2 ev g1 e 8 ogni 28gg		
	5-Fluorouracile	500 mg/m2 ev g1 e 8 ogni 28gg		
CEF canadese	Ciclofosfamide	75 mg/m2 per os g1-g14 ogni 28 giorni	6	
	Epirubicina	60mg/m2 g1 e g8 ogni 28 giorni		
	5-fluorouracile	600mg/m2 ev g1 e g8 ogni 28 giorni		
FAC	5-fluorouracile	500-600mg/m2 ev, g1 ogni 21 giorni	6	
	Adriamicina	50-60 mg/m q21		
	Ciclofosfamide	500-600 mg/m2 ev, g1 q21		

FEC	5-fluorouracile	500-600mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21 gg	6	
	Epirubicina	75-100 mg/m <sup>2</sup> g1 ogni 21gg		
	Ciclofosfamide	500-600 mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21 gg		
Schemi con taxani con o senza antracicline				
AC/EC → paclitaxel settimanale	Adriamicina o Epirubicina (per il dosaggio di epirubicina vedi riga sotto)	60 mg/m <sup>2</sup> ev, g1 ogni 21 gg	4	
	Epirubicina	90 mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21gg		
	Ciclofosfamide	600 mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21 gg		
	Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> settimanale ev	12 settimane	
FEC → PACLITAXEL SETTIMANALE	5-fluorouracile	600 mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21gg	4	
	Epirubicina	90 mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21gg		
	Ciclofosfamide	600 mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21 gg		
	Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> ev settimana	8	
AC → Docetaxel	Adriamicina	60mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21gg	4	
	Ciclofosfamide	600 mg/m <sup>2</sup> ev g1, ogni 21gg		
	Docetaxel	100 mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21 gg	4	
FEC 100 → Docetaxel	5-fluorouracile	500 mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21gg	3	
	Epirubicina	100 mg/m <sup>2</sup> g1 ogni 21gg		
	Ciclofosfamide	500 mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21gg		
	Docetaxel	100 mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21gg	3	
TAC	Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21gg	6	Con support del G-CSF come profilassi primaria (rischio di neutropenia febbrile > 20%)
	Adriamicina	50 mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21gg		
	Ciclofosfamide	500mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21gg		
TC	Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21gg	4	
	Ciclofosfamide	600mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21gg		
AC/EC → Paclitaxel dose dense	Adriamicina oppure Epirubicina (per	60mg/m <sup>2</sup> ev, g1 ogni 15gg	4	G-CSF dal giorno +3 al giorno +10



	dosaggio epirubicina vedi riga sotto)			oppure G- CSF peghilato a 24 ore dalla chemioterapia
	Epirubicina	90 mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 15gg		
	Ciclofosfamide	600mg/m <sup>2</sup> g1 ogni 15gg		
	Paclitaxel	175mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 15 gg	4	
AC/EC → paclitaxel e trastuzumab	Adriamicina oppure Epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60mg/m <sup>2</sup> ev, g1 ogni 21gg	4	
	Epirubicina	90 mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21 gg		
	Ciclofosfamide	600mg/m <sup>2</sup> g1 ogni 21 gg		
	Paclitaxel	90 mg/m <sup>2</sup> settimana	12	
	Trastuzumab settimanale o trisetimanale (vedi sotto)	4mg/kg dose carico, 2mg/kg/settimana	A completare 1 anno	Trastuzumab in concomitanza con il taxolo
	Trastuzumab trisetimanale	8mg/kg dose carico, 6mg/kg ogni 3 settimane	A completare 1 anno	
AC/EC→ docetaxel e trastuzumab	Adriamicina oppure Epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60mg/m <sup>2</sup> ev, g1 ogni 21gg	4	
	Epirubicina	90 mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21 gg		
	Ciclofosfamide	600mg/m <sup>2</sup> g1 ogni 21 gg		
	Docetaxel	100mg/m <sup>2</sup> g1 ogni 21 gg	4	
	Trastuzumab	8mg/kg dose carico, 6mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trastuzumab in concomitanza con il docetaxel
TCH	Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> ev g1 ogni 21gg	6	
	Carboplatino	AUC 6 ev ogni 21gg		
	Trastuzumab	8mg/kg dose carico, 6mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trastuzumab avviato insieme alla chemioterapia
T-Ciclo H	Docetaxel	75mg/m <sup>2</sup> ev ogni 21gg		
	Ciclofosfamide	600 mg/m <sup>2</sup> ev ogni 21 gg		
	Trastuzumab	8mg/kg dose carico, 6mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trastuzumab avviato insieme alla

				chemioterapia
Paclitaxel - Trastuzumab	Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> /settimana ev	12 settimane	
	Trastuzumab	4 mg/kg dose carico, 2mg/kg ogni settimana. Dalla 13 settimana possibilità di passaggio a 6mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trastuzumab avviato insieme alla chemioterapia
Antracicline o antracicline + taxani	Dopo 4-6 di chemioterapia, iniziare Trastuzumab	8 mg/kg dose carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trattamento avviato al termine della chemioterapia

**Fonte:** Linee Guida AIOM 2020.