

**Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)
per il Tumore della Mammella
Edizione 2025**



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/S Chirurgia Senologica
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
ASSISTENZA (Extended Team)	Oncologi senologi	UOC Oncologia Senologia
	Chirurghi senologi	UOC Chirurgia Senologica
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
	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
	Fisiatra	UOC Medicina Riabilitativa
	Fisioterapista	
	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 rischio¹

Il tumore della mammella si conferma come il primo tumore nel sesso femminile sia in termini di incidenza che di mortalità.

In Italia, nel 2024, sono state stimate circa 53.686 nuove diagnosi di tumore della mammella, con una prevalenza che si attesta a 925.000 donne viventi con questa diagnosi¹.

Il carcinoma della mammella rappresenta circa il 30,6% di tutti i tumori diagnosticati nelle donne italiane nel 2024¹.

Nello specifico l'analisi condotta per fasce di età ha mostrato come il tumore della mammella costituisca il 41% di tutti i tumori a livello nazionale¹, ed il 34% in Campania, nella fascia di età compresa tra 0 e 49 anni². Nella fascia di età compresa tra i 50 e i 69 anni la prevalenza si attesta invece al 35% in Italia¹ e al 30.8% in Campania², mentre stime pressoché sovrapponibili si registrano nei soggetti con età uguale o maggiore di 70 anni (in Italia il 22%, in Campania il 20.2%)^{1,2}.

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)¹. 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 estrogeni sintetici ad attività androgenica;

¹ I numeri del cancro in Italia 2024 – AIOM-AIRTUM

² Registro Tumori Regione Campania (2025). "Report Anno 2025 del Registro Tumori Regione Campania".

- 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;
- Precedente trattamento radioterapico a livello toracico
- 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%.

Altri geni le cui mutazioni si associano ad un rischio aumentato sebbene variabile di neoplasia mammaria (e/o ovarica) sono rappresentati da PALB2, CHEK2, ATM, RAD51C/D e BARD1.

Incidenza

La stima al 2022 dei nuovi casi di tumori della mammella in Europa² è di un tasso standardizzato per età (ASR) di 147.6 per 100.000 con un numero di casi atteso di 374.836. Le stime in Italia³ al 2025 sono di un ASR di 159,0 per 100.000 con un numero di casi attesi di 55.900. La stima dell'incidenza in Campania², nel 2025, indica un ASR di 148,5 con un numero di nuovi casi attesi di 4.678.

Il trend temporale in Italia⁴, per il periodo 2008/2017, è in incremento con una APC (Annual Percent Change) di +2,3 statisticamente significativa; tale trend si conferma in anche in Campania² con una APC, nel periodo 2010/2019, di +1,5 statisticamente significativa.

Mortalità

Il carcinoma mammario rappresenta la prima causa di morte per tumore nelle donne. La stima al 2022 dei decessi in Europa⁵ per tumore mammario è di un ASR di 34,8 per 100.000 con un numero di

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

³ Estimates of cancer incidence to 2025 in Italy – Airtum – in press Cancer epidemiology 2025

⁴ Progress and north-south disparity in cancer control in Italy: a joint analysis of incidence, mortality and survival time trends by geographical area – Airtum – in press Cancer epidemiology 2025

decessi stimati di 95.829. In Italia¹ il numero di decessi stimati al 2022 è di 15.500. La stima in Campania al 2025 indica un ASR di 25,1 per 100.000.

Il trend temporale di mortalità per tumore della mammella in Italia, per il periodo 2008/2017, è in decremento con una APC di -4,96 statisticamente significativa; in Campania, per il periodo 2010/2019, si osserva un trend stazionario con una APC di -1,1 statisticamente non significativa.

Sopravvivenza

In Italia la sopravvivenza netta per tumore della mammella⁵ a 5 anni dalla diagnosi, per il periodo di incidenza 2013/2017, è pari all'89,5% in Italia; tale sopravvivenza presenta una lieve eterogeneità tra fasce di età, con un peggioramento nelle età più avanzate: 92,2% nelle donne giovani (15-44 anni), 93,8% tra le donne in età 45-54 anni, 92,1% sia tra le donne in età 55-64 che in quelle in età 65-74 anni, ed 82,5% tra le donne con età maggiore di 75anni.

Inoltre, la probabilità di vivere ulteriori 5 anni, condizionata dall'aver superato il primo ed il quinto anno dalla diagnosi di tumore, è rispettivamente del del 89,8% e del 90,8%. Dati aggiornati al 2024 evidenziano come siano 925.000 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della mammella¹.

Percorsi diagnostico clinici delle pazienti residenti in Regione Campania

I dati Agenas 2024⁶ evidenziano che nell'anno 2023 sono state trattate chirurgicamente per tumore della mammella 4.724 donne residenti in Campania; di queste 4.305 (91,2% della casistica) sono state trattate in 58 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 419 (8,8% della casistica) sono state trattate in strutture extraregionali distribuite su 15 diverse regioni.

Sulla scorta di tali dati di estrema frammentazione dei percorsi assistenziali e di mancato rispetto dei cut off posti dalla Rete Oncologica Regionale⁷ per la chirurgia in Campania dei tumori della mammella (almeno 60 interventi chirurgici da praticarsi nel corso dell'anno 2023), è stato aggiornato⁸ l'elenco delle strutture regionali abilitate ad operare nell'ambito della Rete per la chirurgia dei tumori della mammella ed escluse 24 strutture precedentemente abilitate ma che non avevano raggiunti i volumi chirurgici minimi indicati; a decorrere dal mese di aprile 2025 restano abilitate in Campania alla chirurgia dei tumori della mammella 24 strutture di diagnosi e cura, con verifiche annuali e valutazione finale triennale 2023/2025.

⁵ Cancer survival in Italian patients diagnosed between 2008 and 2017 - Airtum – in press - Cancer Epidemiology 2025

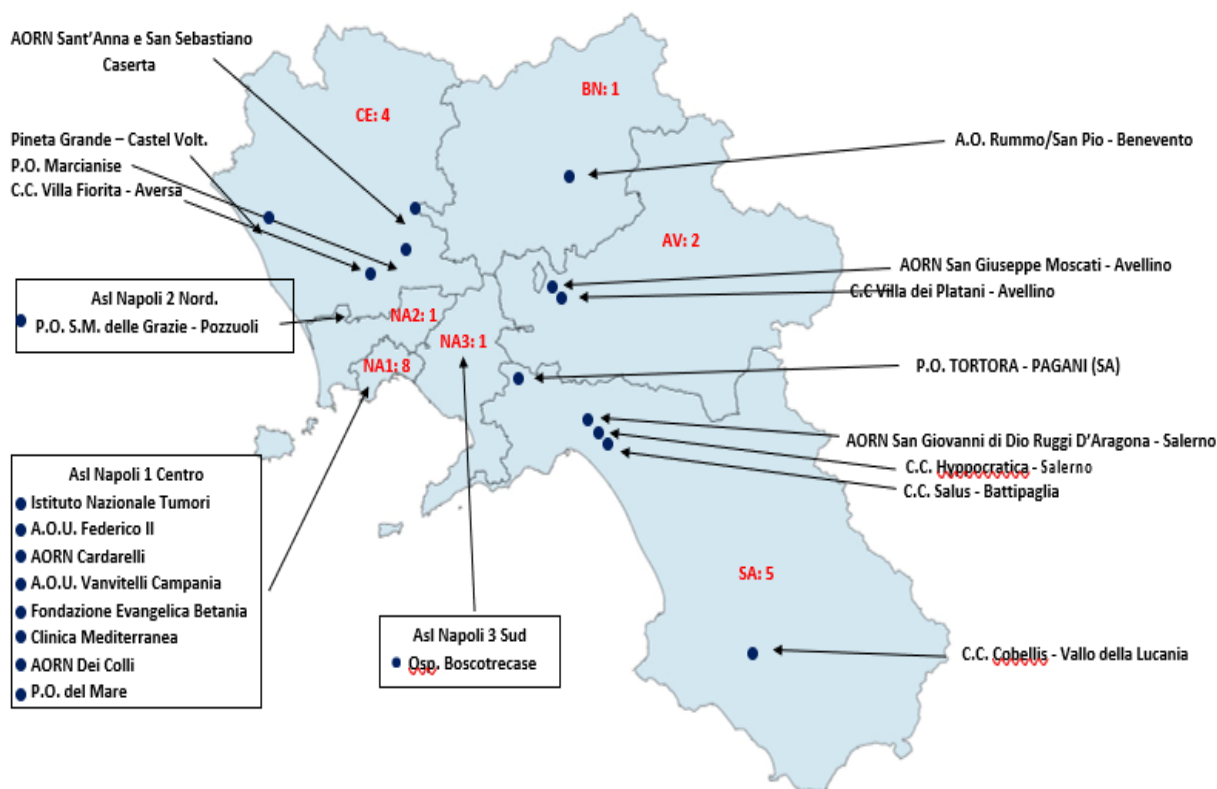
⁶ Ministero della Salute – Agenas - <https://stat.agenas.it/web/index.php?r=public%2Findex&report=23>

⁷ Razionale scientifico Rete Oncologica Regione Campania – DGRG 477 del 04/11/2021- DGRC 798 del 29/12/2023

⁸ DGRC 14 del 16/01/2025

Si riporta di seguito la mappa regionale aggiornata riferita alla distribuzione delle strutture abilitate alla chirurgia dei tumori della mammella sul territorio regionale

RETE ONCOLOGICA CAMPANIA - PDTA Tumore della Mammella
Aggiornamento strutture regionali abilitate a restare in rete: Nr. 22 - (DGRC n.14/2025)



La mappa è in fase di revisione in base alla valutazione annuale del Decreto n.477 del 4 novembre 2021 attuato con Delibera 272 del 7.6.2022. Gli aggiornamenti della mappa saranno pubblicati sul sito della Rete Oncologica Campania (<https://www.reteoncologicacampana.it/>)

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, di ridurre la mortalità da carcinoma mammario, possibilmente con l'impiego di trattamenti meno aggressivi.

I dati più recenti nel 2023 dell'Osservatorio Nazionale Screening riportano una estensione, ossia il numero di persone invitate allo screening mammario sul totale delle aventi diritto, del 94%, con un totale di 4.017.757 inviti effettuati. Osservando i dati suddivisi per macroarea geografica, l'estensione presenta un range di indicatore altamente variabile che va dal 101% nelle regioni del Nord e del Centro al 79% nel Sud e nelle Isole, pur evidenziando un miglioramento rispetto agli anni precedenti (58% nel 2021, 72% nel 2022). 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) rappresenta da qualche anno fa la scelta preferenziale rispetto alla datata mammografia analogica (film-screen).

L'utilizzo della tomosintesi (*digital breast tomosynthesis*, DBT) nello screening della popolazione generale è raccomandato nelle donne con mammella densa, in quanto ha dimostrato di aumentare il tasso di rilevamento di neoplasie (fino al 2,7%) e di ridurre i richiami non necessari (fino allo 0,8%) rispetto alla mammografia digitale convenzionale (AIOM 2023; ECIBC 2022).

La DBT è già integrata nei programmi di screening in diverse Regioni italiane. Grazie alla sua capacità di ottenere ricostruzioni tridimensionali, infatti, la DBT consente il superamento di alcune limitazioni della DM causate da sovrapposizioni strutturali con conseguente riduzione dei falsi negativi (che porterebbero ad un aumentato rischio di diagnosi perse) e dei falsi positivi (che d'altro canto porterebbero ad inutili procedure diagnostiche di approfondimento).

La mammografia è una procedura attualizzata dalle strutture territoriali rivolta a tutte le donne comprese nella fascia di età 50-69 anni e in taluni casi e regioni estesa tra i 45 e i 74 anni. L'intervallo di screening è biennale. In Campania lo screening mammografico si rivolge alle donne: dai 45 ai 69 anni nelle ASL NA1 Centro, NA2 Nord, NA3 Sud, Caserta (D.C.A. 38/2016) e dai 50 ai 69 anni nelle ASL di Salerno, Benevento, Avellino. Secondo l'Osservatorio Nazionale Screening la Campania è riuscita a garantire, nel 2023, l'invito alla mammografia (estensione) al 82.8% della popolazione con un'adesione corretta da parte della popolazione del 33.6% corrispondente ad un NSG (numero di persone che hanno effettuato il test di screening sul totale delle persone eleggibili al netto delle esclusioni prima dell'invito) del 27%.

Il piano Nazionale Italiano di Prevenzione 2020-2025 (PNP) e le linee guida dell'European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) suggeriscono, inoltre, alle regioni di valutare

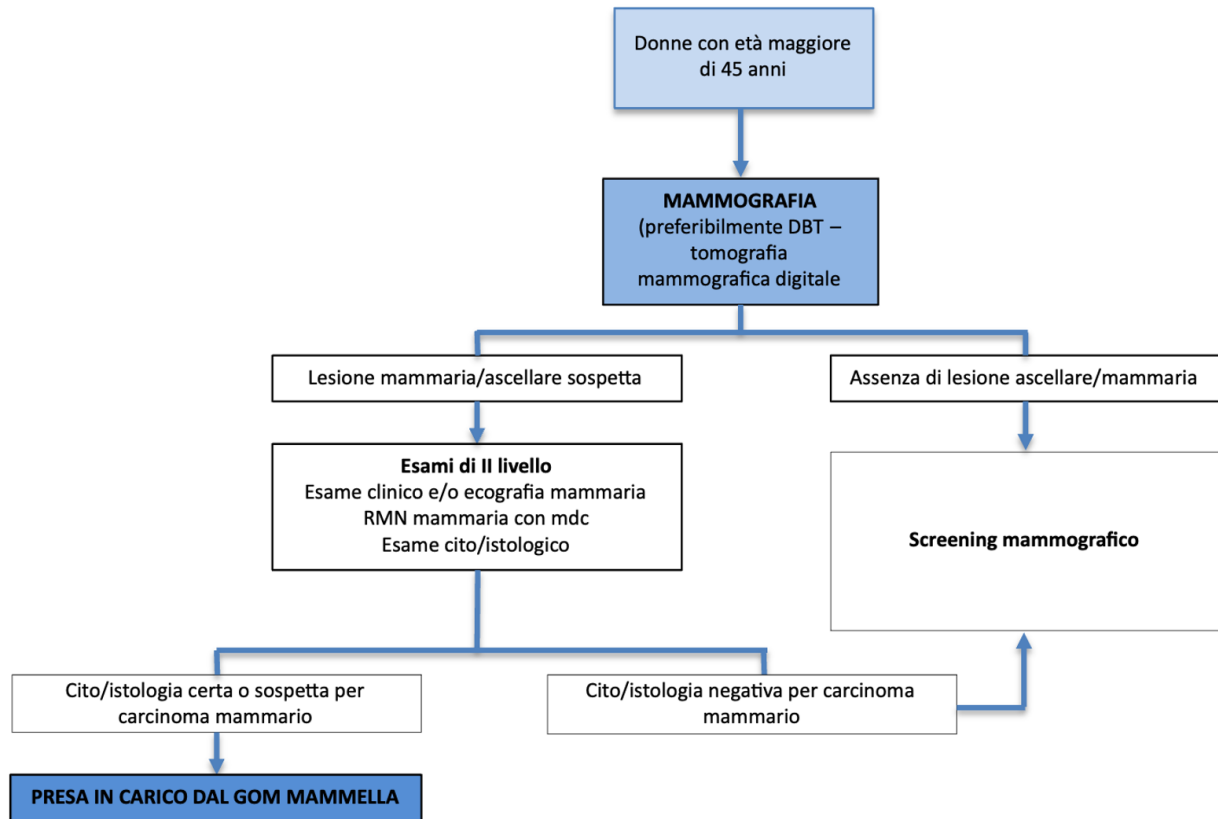
l'estensione dell'invito alle donne con fasce di età compresa tra i 45 e i 49 anni con cadenza biennale o ogni tre anni nonché alle donne con fascia di età compresa tra i 70 e i 74 anni con una mammografia ogni tre anni. Per le donne con età compresa tra i 40 e i 44 anni, invece, la mammografia andrà valutata prendendo in considerazione sia il profilo di rischio individuale che la densità del tessuto mammario. E'auspicabile, in ogni caso, che anche in questa fascia di età venga adottato uno screening secondo la modalità spontanea.

Con lo scopo di garantire l'estensione delle procedure a tutta la popolazione individuata, i centri di II livello della Rete potranno mettere a disposizione le proprie risorse umane e strumentali. 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 la periodicità specifica per fascia di età sopra descritta, con un invito a praticare lo screening presso un centro di I livello della Rete.

E' fondamentale che le donne asintomatiche pratichino esami di I livello presso la propria ASL di residenza e che si rechino solo in caso di esami dubbi o sospetti presso Strutture di II livello al fine di snellire le liste d'attesa della diagnostica radiologica e degli ambulatori clinici. 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, risonanza magnetica (RM) 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, eventualmente, terapeutico. Le pazienti con diagnosi citologica/istologica negative per neoplasia mammaria saranno re-inviolate sul territorio, presso le proprie ASL di appartenenza al fine di continuare controlli regolari secondo le modalità di screening.

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

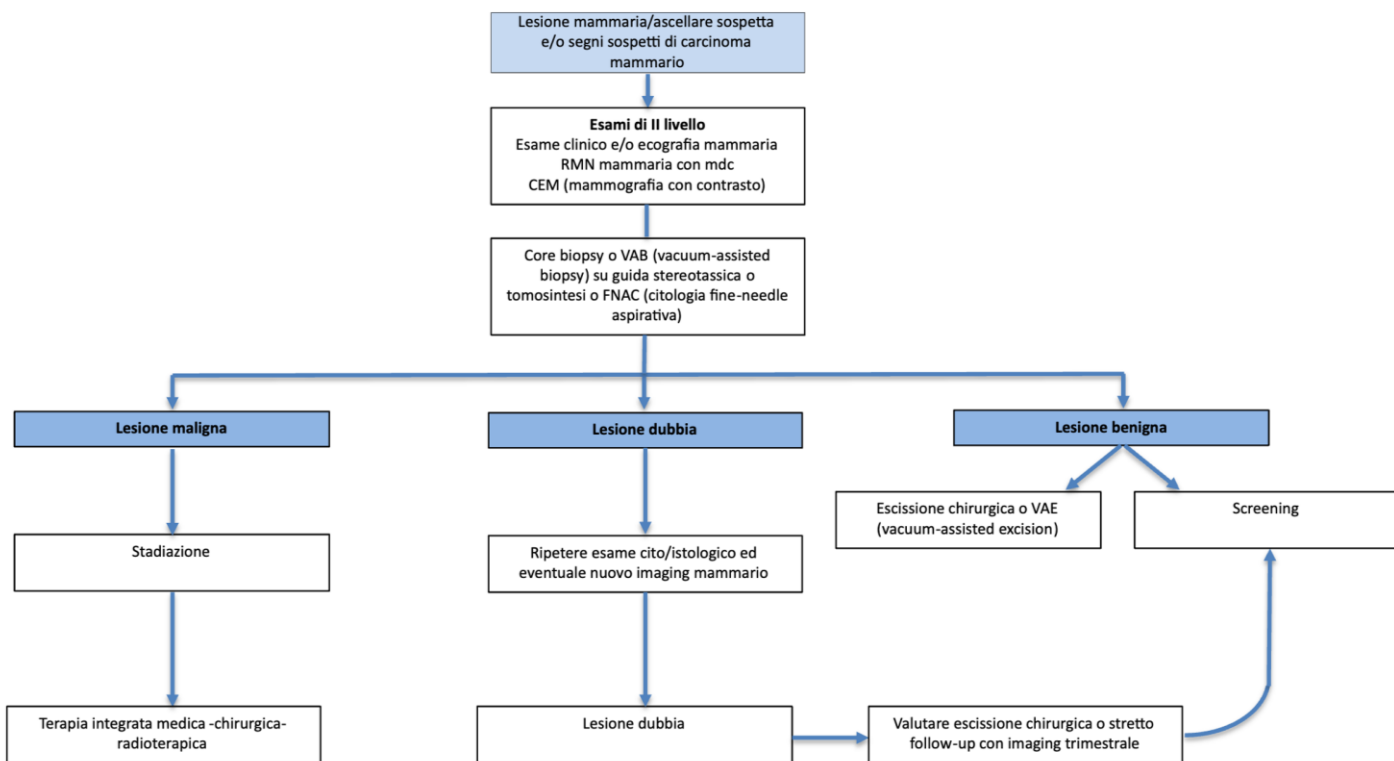
Rete interna alla struttura o di indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il cittadino presso altre strutture della Rete Oncologica Regionale.

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/segni di sospetto



Approccio interventistico alle lesioni mammarie

La diagnosi istologica rappresenta il passaggio cruciale nel percorso diagnostico del carcinoma mammario, indispensabile per una corretta pianificazione terapeutica e per l'inquadramento multidisciplinare. La scelta della tecnica di prelievo tissutale è determinata dalle caratteristiche radiologiche della lesione, dalla disponibilità tecnologica e dalla necessità di ottenere un campione adeguato anche per eventuali analisi biomolecolari.

La biopsia con ago tranciante (core biopsy o tru-cut) è la metodica di riferimento per le lesioni visibili ecograficamente. Eseguita con guida ecografica, consente un campionamento adeguato per la definizione istopatologica e per le indagini immunoistochimiche, risultando preferibile alla citologia fine-needle aspirativa (FNAC), ormai limitata a specifici casi selezionati.

In presenza di microcalcificazioni, distorsioni architetturali o lesioni non visualizzabili ecograficamente, si ricorre alla vacuum-assisted biopsy (VAB), preferibilmente in guida stereotassica o tomosintesi. Nei casi in cui le lesioni siano evidenti solo all'imaging funzionale, come RM mammaria con mezzo di contrasto o mammografia con mezzo di contrasto (CEM), la biopsia può essere effettuata in guida RM o CEM nei centri dotati di tecnologia adeguata. Questo approccio è utile per le cosiddette lesioni "enhancing-only", ovvero aree di impregnazione contrastografica prive di alterazioni morfologiche identificabili con tecniche convenzionali. Tali tecniche consentono la diagnosi anche in caso di tumori occulti o di multifocalità sospetta, e contribuiscono alla pianificazione di trattamenti chirurgici conservativi personalizzati.

Per alcune lesioni benigne (B2), come i fibroadenomi, o in casi selezionati di lesioni B3 (papillomi intraduttali, lesioni sclerosanti), è oggetto di crescente interesse a livello internazionale l'impiego della vacuum-assisted excision (VAE). Questa tecnica mini-invasiva consente la rimozione completa della lesione attraverso un unico accesso percutaneo e trova indicazione soprattutto in lesioni di piccole dimensioni, prive di atipie o con rischio intermedio. Il crescente interesse verso questo approccio mini-invasivo deriva dall'opportunità di promuovere la VAE come possibile alternativa alla chirurgia tradizionale per lesioni benigne o borderline di piccole dimensioni, con l'obiettivo di ridurre l'invasività e migliorare la qualità della vita delle pazienti. Tuttavia, pur rappresentando un'opzione promettente, la VAE non è attualmente inclusa nelle linee guida AIOM e di conseguenza non è ancora raccomandata nella pratica clinica standard.

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 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 un'ecografia dell'addome e 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 la presenza di eventuali 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 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.

Negli ultimi anni, accanto alla RM, ha acquisito crescente attenzione la mammografia con mezzo di contrasto (CEM), tecnica che prevede la somministrazione di mezzo di contrasto iodato e acquisizioni a doppia energia, finalizzate alla valutazione della presenza di neoangiogenesi tumorale (*imaging* morfologico), sulla base di un meccanismo fisiopatologico analogo a quello dell'*imaging* RM con mezzo di contrasto, anche se manca la fase dinamica che permette la caratterizzazione delle lesioni. La CEM ha dimostrato, in numerosi studi comparativi, una sensibilità simile a quella della RM nella rilevazione della multifocalità, multicentricità e bilateralità del carcinoma mammario, con specificità

leggermente inferiore (Neeter et al 2023; Giannotti et al 2024). Pur non essendo ancora universalmente standardizzata, la CEM può rappresentare un'alternativa concreta alla RM per la valutazione preoperatoria dell'estensione loco-regionale della malattia, in particolare nei centri sprovvisti di RM dedicata o in presenza di controindicazioni specifiche alla sua esecuzione. Il suo impiego, seppur ancora oggetto di approfondimento e studi prospettici, è in progressiva diffusione nella pratica clinica senologica.

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 in genere come esame di secondo livello quando permane un sospetto di metastatizzazione non confermato dagli esami di imaging di primo livello. Inoltre, la PET-FDG, con o senza TC associata, risulta utile nello stadiare anche la malattia localmente avanzata suscettibile di trattamento sistemico neoadiuvante e per monitorare anche la risposta al trattamento.

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

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

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
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), del sottotipo tumorale e dello stato menopausale della paziente nella malattia con positività dei recettori ormonali (HR+). Strategie di preservazione della fertilità devono essere proposte e discusse con le pazienti in premenopausa (indipendentemente dallo stadio della malattia) prima di iniziare qualsiasi trattamento sistemico.

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. Le decisioni terapeutiche per ciascun paziente devono basarsi su un'analisi individuale del rapporto rischio-beneficio, tenendo conto delle caratteristiche della malattia, delle comorbidità e delle preferenze del paziente. Tutte le decisioni terapeutiche devono essere prese nell'ambito di un processo decisionale condiviso con la paziente. In alcune circostanze andrà valutata e discussa con la paziente la partecipazione a studi clinici.

In generale, in caso di diagnosi istologicamente accertata di carcinoma mammario in fase iniziale e localizzata (Stadio I, II e in casi molto selezionati, limitati all'istotipo luminale, il IIIA) può essere preso in considerazione il ricorso diretto all'intervento chirurgico, che andrà eseguito entro 30 giorni successivi al completamento della fase diagnostico-stadiativa (**Figura 4A**). Fanno eccezione le pazienti con sottotipi istologici HER2-positivo (HER2+), triplo negativo (TNBC) e le pazienti HR+/HER2-negative (HER2-) (queste ultime soprattutto se in premenopausa) con interessamento ascellare istologicamente confermato che, anche se operabili, seguono il percorso del trattamento preoperatorio o neoadiuvante al quale si rimanda (**Figura 5**).

Infatti, nelle pazienti affette da carcinoma mammario HER2+, di dimensioni ≥ 2 cm (cT2) e/o con positività linfonodale (cN+), il trattamento neoadiuvante con chemioterapia in combinazione con agenti anti-HER2 (i.e. trastuzumab e pertuzumab) seguito da chirurgia e trattamento adiuvante, è da preferirsi rispetto all'approccio chirurgico up-front. Tuttavia, alcune linee guida internazionali, seppure non vi siano dati prospettici derivanti da studi randomizzati relativi al beneficio del trattamento chemioterapico a scopo neoadiuvante per tumori con dimensione < 2 cm, lo considerano come opzione terapeutica discutendone all'interno del GOM e con la paziente.

In particolare, l'approccio neoadiuvante anche in caso di neoplasie HER2 positive di dimensioni inferiori ai 2 cm e superiori al centimetro consentirebbe di valutare in adiuvante la possibilità di escalation terapeutica con T-DM1 in pazienti che non raggiungono la pCR dopo trattamento neoadiuvante.

Allo stesso modo, nelle pazienti con sottotipo triplo-negativo, con tumori ≥ 1.5 cm (T1c) o cN+ il trattamento perioperatorio con chemioterapia in combinazione eventualmente ad inibitori dei checkpoint immunitari (i.e pembrolizumab), seguito da chirurgia e trattamento adiuvante è da considerarsi come la terapia di prima scelta.

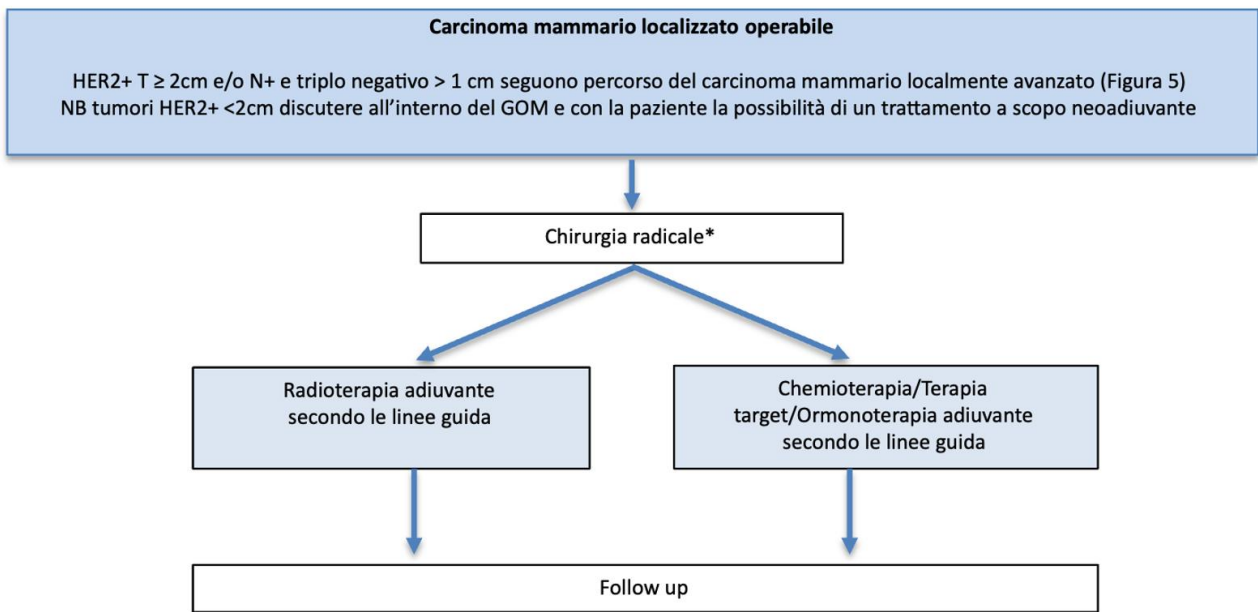
Per le pazienti in premenopausa con tumore HR+, HER2- e cN+, anche se operabili, è proponibile la chemioterapia neoadiuvante a base di antracicline e taxani seguita da chirurgia.

Per le pazienti in postmenopausa con tumore HR+, HER2- e cN+, se operabili, è possibile ricorrere alla chirurgia up-front seguita da chemioterapia valutata su fattori biologici e genomici della malattia. Il referto istologico definitivo dovrà essere reso disponibile entro 15 giorni circa dall'intervento chirurgico. 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. La gestione medica e radioterapica andrà effettuata nei centri di I e II livello, su indicazione del GOM della presa in carico.

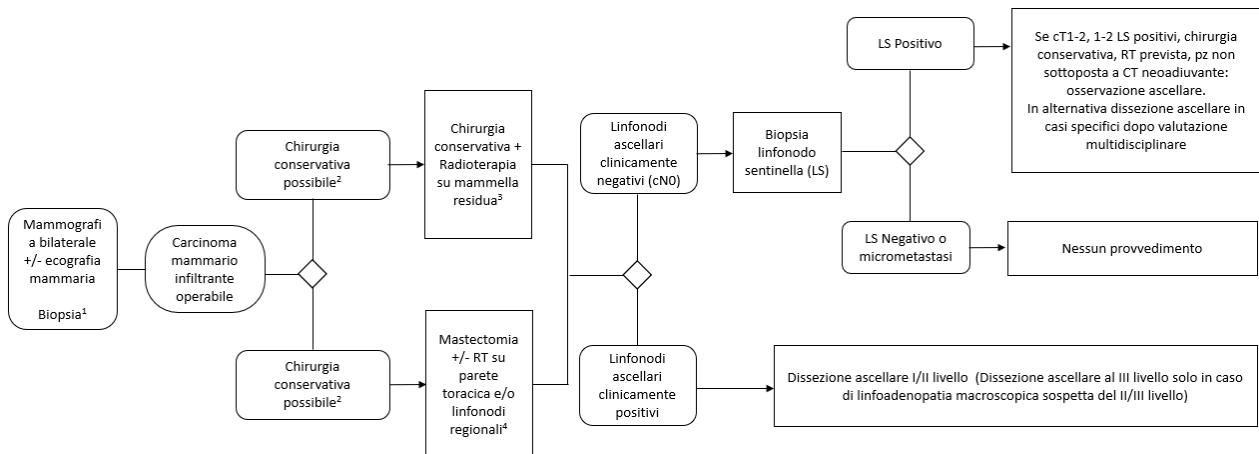
L'inizio di una eventuale terapia sistemica dovrà avvenire entro 4-6 settimane in caso di chemioterapia adiuvante successiva ad intervento chirurgico per malattia localizzata. La terapia neoadiuvante deve essere avviata non appena completata la diagnosi e la stadiazione, idealmente entro 2-4 settimane.

L'inizio della radioterapia dovrà essere realizzato, secondo le linee guida nazionali, preferibilmente entro i 4-5 mesi dalla chirurgia o a 21 giorni dalla fine della chemioterapia. 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



*Percorso per la paziente con neoplasia operabile



Nota 1 - La biopsia è l'esame di prima scelta in quanto consente una definizione istologica e la caratterizzazione molecolare e dovrebbe essere mandatoria nelle neoplasie con dimensioni superiori al cm potendo il sottotipo molecolare (TNBC e HER2+) in questi casi condizionare l'approccio terapeutico.

Nota 2 - In base a: localizzazione, multifocalità, dimensioni del T, dimensioni della mammella, preferenza della paziente, controindicazioni a RT.

Nota 3 - La radioterapia ipofrazionata 40-42.5 Gy/15-16 frazioni è un frazionamento approvato e condiviso. Pertanto, è possibile utilizzare in adiuvante schemi di Radioterapia con dosi di 50 Gy/25 frazioni o ipofrazionata 40-42.5 Gy/15-16 frazioni o altro frazionamento iso-equivalente; +/- boost 10-16 Gy; +/- RT sui linfonodi regionali. Per la sola irradiazione mammaria considerare l'utilizzo di

schemi ultraipofrazionati (es protocollo fast forward: 26 Gy in 5 frazioni). Per i casi a basso rischio valutare indicazione a irradiazione parziale (PBI)

Nota 4 - Radioterapia su parete toracica se: T>5cm o T primitivo con invasione cute e/o muscolo pettorale e/o parete toracica; 4 o più linfonodi ascellari metastatici. Radioterapia su linfonodi regionali se pT3 o pT4, ogni pT con almeno 4 linfonodi ascellari positivi, pT1-2 con 1-3 linfonodi positivi associati a fattori di rischio

La chirurgia conservativa della mammella va proposta alle pazienti con malattia unifocale con favorevole rapporto tra le dimensioni della neoplasia (T) ed il volume mammario (V). La multifocalità/multicentricità; lo sfavorevole rapporto tra T e V; le controindicazioni alla radioterapia sono indicazioni all' intervento di mastectomia. La presenza di mutazione germinale dei geni BRCA1 e BRCA2 non è una controindicazione alla chirurgia conservativa, il rapporto rischi/benefici ed il tasso di recidive locali e di sviluppo di neoplasie alla mammella controlaterale va attentamente discusso con le pazienti. Uno degli obiettivi della chirurgia conservativa è l'ottenimento della radicalità oncologica mantenendo un outcome cosmetico da buono ad ottimo. La radicalità oncologica viene valutata sulla base della negatività dei margini di escissione chirurgica.

Per il carcinoma infiltrante la consensus conference della Society of Surgical Oncology (SSO) e dell'American Society for Radiation Oncology (ASTRO) basata sulla metanalisi di Houssami su 28162 pazienti tutte operate con chirurgia conservativa e radioterapia sulla mammella (WBI) ha stabilito che per "margini indenni" si intendesse un margine di resezione sul quale non arrivassero cellule tumorali (no tumor on ink). Più discussa la definizione di margine indenne nel carcinoma duttale in situ (DCIS) operato con chirurgia conservativa: una recente metanalisi di Marinovich che ha prodotto un documento del SSO, dell'ASTRO e dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ha evidenziato come il margine ottimale, ovvero quello che consente un minor numero di recidive dopo chirurgia conservativa, seguita da WBI, fosse da considerarsi di 2 mm e che non ci sono evidenze che margini > 2mm debbano essere ottenuti. Se non è prevista la WBI, la metanalisi sottolinea come la distanza dal margine libero da DCIS debba essere almeno di 2 mm. Ottimale non significa indispensabile: infatti la metanalisi ha evidenziato recidive intramammarie anche in pazienti con margine libero superiore ai 10 mm

La mastectomia può essere di tipo radicale oppure conservativa (mastectomia con risparmio di cute o di cute e complesso areola-capezzolo). La mastectomia può essere seguita da ricostruzione immediata con impianti (espansore tissutale o protesi mammaria definitiva posizionati in sede prepettorale o sottomuscolare a seconda dello spessore tissutale, della ptosi mammaria, della qualità

del lembo chirurgico residuo dopo mastectomia) o tessuto autologo (lembi liberi o peduncolati). La diagnosi di mastite carcinomatosa e l'infiltrazione della cute sono controindicazioni all'intervento di ricostruzione immediata. I rischi e le complicanze associate alla chirurgia ricostruttiva vanno riportati nel consenso informato e correttamente illustrati alla paziente. Va inoltre sottolineata la possibilità che residui del tessuto ghiandolare dopo ricostruzione mammaria all'interno del quale può svilupparsi una recidiva mammaria in corso di follow up.

La biopsia del linfonodo sentinella è indicata in tutti i casi di tumori mammari in stadio precoce in cui ci sia negatività clinica e strumentale dei linfonodi ascellari.

La biopsia del linfonodo sentinella può essere eseguita utilizzando le seguenti tecniche:

- albumina marcata radioisotopo (Tc 99m)
- patent blue V
- tracciante paramagnetico
- verde indocianina

La scelta del tracciante dipende da diversi fattori, tra cui le caratteristiche del paziente, l'approccio chirurgico e le preferenze del chirurgo. Sono in fase di sperimentazione nuovi traccianti e tecniche ibride per migliorare l'accuratezza e ridurre al minimo le potenziali complicanze.

Alla luce dei dati degli studi di Tsujimoto M et al. (Clin Cancer Res 2007;13:4807-16), di Peg V, et al. (Breast Cancer Clin Res Treat 2013; 139:87-93) e di Shimazu K, et al (Anticancer Res 2019; 39:1447-54, la valutazione anatomopatologica del linfonodo sentinella può anche essere effettuata, in fase sia intraoperatoria che post-operatoria, mediante metodica molecolare di quantificazione della espressione dell'mRNA per la citocheratina 19 (one-step nucleic acid amplification; OSNA), ove disponibile e, caso per caso, previa valutazione multidisciplinare.

Alla luce dei dati dello studio SOUND pubblicati nel settembre 2023 è possibile in casi ultraselezionati (T<1 cm;HR+HER2-; pazienti in post-menopausa) discutere cautamente la possibilità di non procedere alla biopsia del linfonodo sentinella, rappresentando dettagliatamente alle pazienti i rischi di una eventuale sottostadiazione della malattia nel 13.5% dei casi. In presenza di cellule tumorali isolate (ITC) o di micrometastasi (< 2 mm) all'interno del linfonodo sentinella all'esame istologico definitivo nel tumore mammario in fase iniziale trattato con chirurgia up-front è possibile omettere il completamento con linfadenectomia ascellare in base quanto evidenziato nel IBCSG 23-01 trial. In presenza di uno o due linfonodi sentinella contenenti macrometastasi (> 2 mm) nella chirurgia up-front del tumore mammario in stadio iniziale è possibile omettere il completamento della chirurgia ascellare sulla base dei risultati dello studio Z0011/SINODAR ONE/SENOMAC e dello studio AMAROS. Tale possibilità va discussa con il GOM e successivamente con il/la paziente.

La presenza di fattori di rischio di recidiva locoregionale quali l'estesa estesa infiltrazione componente linfonodale extracapsulare; i sottotipi non luminali; la presenza di più di due linfonodi contenenti macrometastasi, la mastectomia non seguita da radioterapia impongono il completamento con linfadenectomia ascellare.

Il rischio di linfedema, linforrea, parestesie, ipoestesie ed ulteriori deficit funzionali dell'arto superiore associati alla chirurgia ascellare vanno esplicitati nel consenso informato e correttamente illustrati al/alla paziente.

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 (in combinazione eventualmente con inibitori CDK4/6) e con la terapia biologica (trastuzumab±pertuzumab per la malattia HER2+; olaparib in pazienti portatori di mutazioni BRCA1/2). La decisione di quale o quali terapie utilizzare nella singola paziente richiede un'attenta valutazione di *fattori prognostici* che definiscono l'entità del rischio di ripresa di malattia (T, N, grading ecc...) e *fattori predittivi* di risposta a specifici trattamenti (HR, HER2), nonché dei *benefici* attesi dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi.

La scelta di un'appropriata terapia per le pazienti con carcinoma mammario si basa tradizionalmente su parametri clinico-patologici prognostici (età, dimensione del tumore, presenza di metastasi linfonodali e grado istologico), oltre a fattori biologici predittivi di risposta al trattamento (ER/PgR e HER2). La combinazione di questi fattori negli algoritmi decisionali può supportare il clinico nella scelta delle diverse opzioni di trattamento. In considerazione dell'elevato valore prognostico dello stato dei linfonodi ascellari e del loro ruolo nella recente definizione della categoria di pazienti a rischio elevato di recidiva, si rammenta l'importanza di una corretta stadiazione linfonodale ascellare ai fini di una appropriata scelta della terapia adiuvante.

Per la radioterapia adiuvante la scelta del frazionamento e dei volumi da irradiare deve seguire le correnti linee guida. Le attuali tendenze prevedono un sempre maggiore utilizzo di schemi di radioterapia ipofrazionata e ultraipofrazionata. L'ipofrazionamento moderato (40-42 Gy in 15-16 frazioni) è considerato lo standard di cura per tutte le indicazioni di radioterapia postoperatoria a fasci esterni per il cancro al seno, indipendentemente dal numero e dalle dimensioni dei volumi bersaglio e dalla ricostruzione mammaria ed è utilizzabile sia per il carcinoma invasivo che per quello duttale in situ della mammella. La radioterapia ipofrazionata post-mastectomia non è inferiore e ha tossicità simili alla radioterapia frazionata convenzionale nei pazienti con cancro al seno ad alto rischio. L'irradiazione ultraipofraionata a 5 frazioni dell'intera mammella (26 Gy in 5 frazioni) non è

considerata sperimentale e dovrebbe essere considerata come opzione nei pazienti che soddisfano i criteri di inclusione dello studio FAST-Forward

La irradiazione parziale della mammella (PBI) può essere proposta al di fuori di studi clinici in casi selezionati a basso rischio (età >50 anni, sottotipo luminale <3cm, margini chirurgici negativi (>2mm), assenza di invasione linfovaskolare, carcinoma istotipo non lobulare, G1-2, DCIS G1-2 <2,5cm margini >3mm, nodulo unicentrico o unifocale, non indicata terapia neoadiuvante).

Oggi sono disponibili, limitatamente a pazienti affette da carcinoma mammario in fase iniziale (stadio I-IIIa) HR+/HER2- identificate dopo stadiazione clinica, istopatologica e strumentale radiologica, test multigenici in grado di adiuvarne il clinico nella scelta della terapia adiuvante in casi incerti. L'uso di test multigenici consente sia di identificare i pazienti che potranno verosimilmente trarre beneficio da un trattamento chemioterapico adiuvante, in aggiunta all'ormonoterapia, e allo stesso tempo può aiutare ad identificare coloro che non ne avrebbero beneficio pagando in termini di tossicità. In Italia sono disponibili quattro test multigenici per il carcinoma mammario in fase iniziale con HR+ ed HER2-: Oncotype DX®, EndoPredict®, MammaPrint® e Prosigna®, validati in studi clinici e farmacoeconomici. La prescrizione dei test multigenici in Regione Campania è effettuata nell'ambito dei GOM regionali del tumore della mammella attraverso l'accesso ad un'apposita scheda di prescrizione presente nella piattaforma web della ROC.

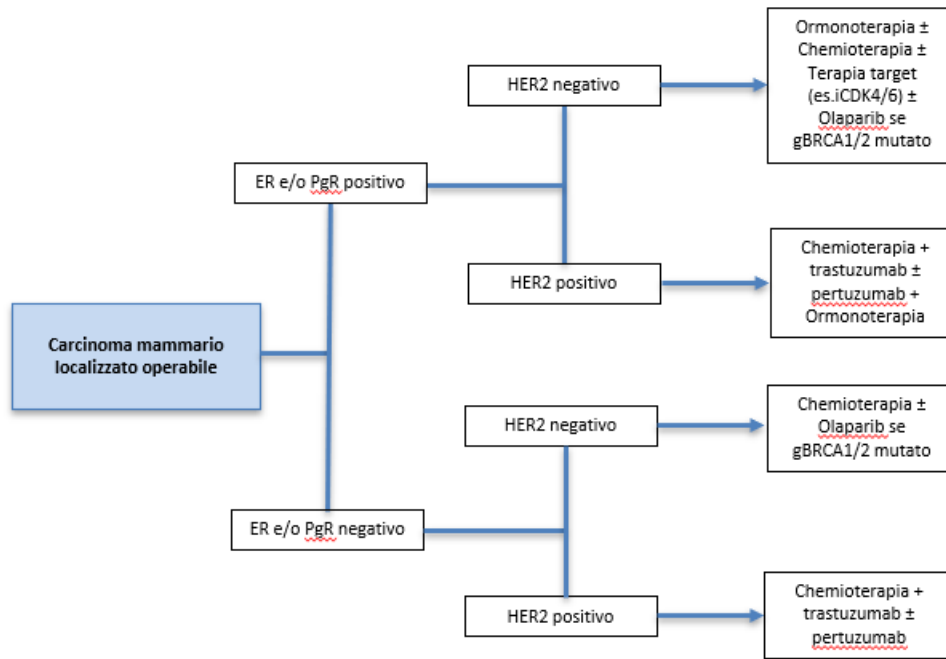
Solo due di questi test, Oncotype DX® e MammaPrint®, sono stati validati in trial clinici prospettici (TAILORx, RxPONDER E MINDACT) e pertanto hanno raggiunto un livello di evidenza IA. Si rimanda alle pubblicazioni di ciascuno studio per una dettagliata disamina dei risultati e delle indicazioni da essi derivati.

I test genomici NON sono indicati nei casi in cui la paziente correttamente informata abbia negato il consenso alla eventuale chemioterapia e in coloro che dopo stratificazione clinico-patologica risultino a BASSO rischio di ricorrenza (presenza di tutte le seguenti 5 caratteristiche: G1, T1 (a-b), ER>80%, Ki67<20 % e N0), e perciò candidate alla ormonoterapia senza chemioterapia adiuvante post-operatoria, o ad ALTO rischio di ricorrenza (almeno 4 delle seguenti caratteristiche: G3, T3-T4, ER<30%, Ki67>30% e N+ fino a un massimo di 3 linfonodi positivi) e perciò candidate all'associazione chemioterapia+ormonoterapia adiuvante post-operatoria.

La scelta terapeutica deve comunque tenere in debito conto le comorbidità della paziente e, sulla base di una dettagliata informazione sul rapporto rischio/beneficio di ciascun trattamento, eventuali preferenze della paziente stessa (vedi **Test oncogenomici**)

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



Principi di Terapia Medica Adjuvante

Note per la Figura 4A e 4B.

1. L'ormonoterapia adjuvante è rappresentata da tamoxifene o inibitore dell'aromatasi (steroido o non steroideo), associati ad un'agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (aLHRH) in caso di donne in pre o perimenopausa ed ha una durata che va dai 5 ai 10 anni. La scelta del tipo di terapia ormonale adjuvante e della sua durata è in funzione del rischio di recidiva di ciascuna paziente e dello stato menopausale ma deve tener conto anche degli eventuali effetti collaterali attesi, comorbidità e preferenza della paziente. Tra i principali fattori prognostici di rischio si annoverano: dimensione tumorale (T), stato linfonodale (N), grading tumorale (G3), stato menopausale e indice proliferativo (ki67). Ad oggi, il rischio genomico non rappresenta un fattore per la scelta della tipologia o durata del trattamento ormonale adjuvante.

È attualmente disponibile un calcolatore online per la quantificazione del beneficio clinico delle varie opzioni di terapia endocrina adjuvante nelle pazienti in pre-menopausa (<https://rconnect.dfci.harvard.edu/CompositeRiskSTEPP/>).

Nello specifico, nelle donne in premenopausa a basso rischio di recidiva è da consigliare il trattamento con solo tamoxifene per 5 anni.

In pazienti in premenopausa ad alto rischio di recidiva (ad es. con età <35 anni, pT >2 cm, N+, G3, alto KI-67) dovrebbe essere presa in considerazione l'aggiunta della soppressione ovarica con aLHRH al tamoxifene per 5 anni in quanto è stato osservato un beneficio in termini di sopravvivenza.

Una valida alternativa, nelle donne ad alto rischio è la associazione di soppressione ovarica e inibitore dell'aromatasi per 5 anni gravata però da maggiore tossicità osteoarticolare e ginecologica (maggiori sintomi vasomotori, atrofia vaginale e dispareunia) che rende necessaria una discussione approfondita con la paziente prima della sua scelta.

Una recente analisi combinata degli studi TEXT e SOFT ha stimato che nelle pazienti a più alto rischio di recidiva (con età <35 anni, pT >2 cm, N \geq 4, G3, Ki67 \geq 26%, PgR <20%), sottoposte a chemioterapia adiuvante, più è alto il rischio di recidiva, maggiore è il beneficio assoluto derivante dall'aggiunta della soppressione ovarica e della combinazione di soppressione ovarica con inibitore dell'aromatasi. Viceversa, nelle pazienti a basso rischio (identificate in base a: età >40 anni, pT \leq 2 cm, N0, G1, Ki67 <14%, PgR \geq 50%) e non sottoposte a chemioterapia adiuvante il suddetto beneficio assoluto è inferiore al 1%.

In ultimo, nel gruppo di pazienti a rischio intermedio, il beneficio clinico della soppressione ovarica ed exemestane rispetto alla soppressione ovarica e tamoxifene è particolarmente pronunciato nelle pazienti non sottoposte a chemioterapia, con una riduzione assoluta dell'incidenza di recidiva a distanza del 5%.

Sebbene non esistano studi dedicati sulla ottimale durata della terapia endocrina in donne in premenopausa e sulla eventuale indicazione ad una terapia estesa oltre i 5 anni canonici (extended endocrine therapy), questa può essere presa in considerazione in funzione del rischio individuale di ciascuna paziente, tenendo conto che in caso di alto rischio oltre la metà delle recidive si verifica oltre i 5 anni

In particolar modo: sulla base degli studi ATLAS e aTTOM può essere presa in considerazione la prosecuzione di tamoxifene dopo 5 anni per ulteriori 5 anni; il trattamento per 5 anni con inibitori della aromatasi dopo 5 anni di tamoxifene può essere valutato dato che determina un beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia e in sopravvivenza libera da recidiva a distanza; la prosecuzione con solo tamoxifene dopo 5 anni di terapia endocrina e soppressione ovarica, sebbene senza dati a supporto, è talvolta considerata in funzione del rapporto rischio/beneficio.

Nelle donne in post-menopausa con carcinoma mammario infiltrante operato candidate ad

ormonoterapia adiuvante dovrebbe essere presa in considerazione una terapia che comprenda inibitori dell'aromatasi i quali riducono il rischio di recidiva e morte sia se usati per 5 anni (strategia upfront) sia quando vengono somministrati per 3-2 anni dopo 2-3 anni di tamoxifene (strategia switch).

Come per le pazienti in premenopausa, la prosecuzione della terapia ormonale oltre i 5 anni deve essere considerata sulla base della valutazione del rapporto rischi/benefici per il cui calcolo ci si può avvalere anche di strumenti online (<https://cts5-calculator.com>).

Le pazienti sono considerate a basso rischio di sviluppare una recidiva tardiva se il loro rischio è inferiore al 5%, a rischio intermedio tra il 5 e il 10%, o ad alto rischio di recidiva se è superiore al 10% a 5/10 anni.

Sulla base degli studi clinici attualmente disponibili (MA.17, NSAPB, GIM4 e DATA), è infatti possibile concludere che nelle donne in post-menopausa che abbiano completato 5 anni di ormonoterapia la prosecuzione dell'ormonoterapia oltre il quinto anno con un inibitore dell'aromatasi, fino al completamento di almeno 7/8 anni totali di ormonoterapia, sia associata a una riduzione significativa del rischio di recidiva e di morte. I dati degli studi, che hanno valutato l'estensione della terapia endocrina suggeriscono come tale approccio sia comunque da bilanciare con la tossicità del trattamento e sia da riservare e discutere con le pazienti a più alto rischio di recidiva ($T \geq 2$ cm e N+). Invece, la scelta di proseguire ulteriormente la terapia con inibitori dell'aromatasi fino a 10 anni complessivi di terapia ormonale adiuvante non sembra essere associata ad un vantaggio rispetto ai 7/8 anni totali, salvo per le pazienti ad alto rischio di recidiva, per le quali la scelta sulla durata della terapia deve comunque sempre basarsi sulla valutazione dei rischi, delle tossicità e del potenziale beneficio nella singola paziente.

2. Per le pazienti con carcinoma mammario operato HR+ in terapia ormonale adiuvante in postmenopausa oppure in premenopausa e in successiva menopausa indotta da chemioterapia adiuvante o da aLHRH, 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. Recenti dati, inoltre, dimostrano che l'uso di questi farmaci contribuisce a ridurre ulteriormente il rischio di recidiva (soprattutto ossea) costituendo, pertanto, un altro motivo per la loro prescrizione in questo setting.
3. Per le pazienti con carcinoma mammario operato HR+, HER2-, stadio I-IIIa, a rischio intermedio di recidiva, la scelta del trattamento adiuvante (endocrinoterapia da sola o chemioterapia seguita da endocrinoterapia) può essere supportata dall'utilizzo di test multigenici attualmente rimborsati in Italia sulla base del DM 18 maggio 2021. In Regione

Campania, l'utilizzo dei test multigenici per il tumore della mammella è regolato dalla Delibera Regionale n. 381 del 14/09/2021.

4. La chemioterapia adiuvante, preferibilmente a base di antracicline (per i pazienti a recettori ormonali negativi e i pazienti a recettori ormonali positivi con linfonodi positivi) e taxani, salvo casi specifici, dovrà avere una durata di 4-6 mesi. Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2-negativo e linfonodi positivi, candidate a chemioterapia, gli schemi a base di antracicline dose-dense e taxani dovrebbero essere presi in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione con supporto del G-CSF (fattore stimolante le colonie di granulociti). Lo schema TC (ciclofosfamide-docetaxel) può essere preso in considerazione nelle pazienti con controindicazione a terapia con antracicline e in alternativa allo schema CMF (ciclofosfamide-metotrexate-5fluorouracile). Si rimanda alle linee guida AIOM 2023 e successive per le indicazioni specifiche (vedi **Allegato 2**).
5. Per le pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale, HR+, HER2- ad alto rischio di recidiva che soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio registrativo *MonarchE* (≥ 4 linfonodi positivi o 1-3 linfonodi positivi e almeno una delle seguenti caratteristiche: G3 o $T \geq 5$ cm), è indicata e rimborsata dal SSN, l'aggiunta alla terapia endocrina di abemaciclib, un'inibitore delle chinasi 4/6 dipendenti da cicline (CDK4/6i) per una durata di due anni. La modalità di prescrizione del farmaco è duplice: a completo carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) in pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2-, in stadio iniziale radicalmente operato con ≥ 4 linfonodi ascellari positivi oppure 1-3 linfonodi ascellari positivi e malattia G3 o dimensioni del tumore ≥ 5 cm (definizione corrispondente alla *Coorte 1* dello studio registrativo *MonarchE*); o come uso compassionevole nominale sempre in pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- in stadio iniziale radicalmente operato ad alto rischio di recidiva per la presenza di 1-3 linfonodi ascellari positivi e un'espressione del Ki-67 $\geq 20\%$ (corrispondenti alla *Coorte 2* dello studio registrativo *MonarchE* che ripresentava il 9% della popolazione ITT). Dagli ultimi aggiornamenti, l'abemaciclib ha dimostrato di ridurre il rischio di sviluppare una malattia invasiva del 33,6%.
6. Per le pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale, HR+, HER2- in stadio II o III che soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio NATALEE è indicata, attualmente in Expanded Access Program (EAP), l'aggiunta alla terapia endocrina di ribociclib (CDK4/6i) al dosaggio di 400 mg/die (g1-21 q 28) per una durata di tre anni. I pazienti eleggibili al trattamento devono aver completato il trattamento chemioterapico (neo)adiuvante e radioterapia adiuvante e iniziare tale trattamento entro 18 mesi dalla diagnosi citologica o istologica, non oltre i 12 mesi dall'inizio della terapia endocrina. In particolare, le pazienti con malattia in stadio IIA

possono essere arruolate se la malattia è N1 o N0 con una delle seguenti caratteristiche: grado G3; G2 associato a Ki-67 \geq 20% o punteggio Oncotype DX Breast Recurrence \geq 26 o punteggio di alto rischio genomico ai test Prosigna/PAM50, MammaPrint o EndoPredict EPclin. I dati aggiornati dello studio NATALEE confermano che l'aggiunta di ribociclib alla terapia endocrina standard riduce significativamente il rischio di recidiva del tumore al seno iniziale del 28,5%. Nel caso in cui una paziente presentasse tossicità al trattamento con abemaciclib è possibile candidare la stessa al trattamento con ribociclib nel programma EAP.

7. La terapia con trastuzumab (ed eventualmente pertuzumab) nel setting adiuvante dovrà avere una durata complessiva di 12 mesi (tenendo conto anche la durata di una eventuale terapia avvenuta in fase preoperatoria). In Italia, a seguito della pubblicazione della determina AIFA nella GU del 22/03/2021, a partire dal 23/03/2021 è possibile utilizzare pertuzumab, in regime di rimborsabilità SSN, in associazione con trastuzumab e chemioterapia per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2+ allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva definito sulla base della positività dei linfonodi sulla scorta dei risultati dello studio APHINITY che ha dimostrato come l'aggiunta di pertuzumab a trastuzumab e chemioterapia è in grado di ridurre il rischio di recidiva invasiva di malattia e di migliorare la sopravvivenza globale specialmente nelle pazienti con positività dei linfonodi ascellari (N+). E' disponibile e rimborsata, per la stessa indicazione anche la formulazione sottocute della combinazione trastuzumab/pertuzumab a seguito della pubblicazione della determina AIFA nella GU n. 211 del 09/09/2022.

Il trastuzumab e il pertuzumab possono essere utilizzati nel setting adiuvante in regimi contenenti antracicline (evitando la loro combinazione e usandoli in sequenza) ma anche in regimi senza antracicline, in combinazione con taxani e carboplatino per ridurre il rischio di tossicità cardiaca. Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2+ e diametro tumorale <2 cm, linfonodi ascellari negativi o con al massimo un linfonodo ascellare micrometastatico confermato dopo dissezione ascellare completa, può essere considerato uno schema con taxolo+trastuzumab concomitante, proseguito quest'ultimo fino al completamento di un anno di trattamento come da APT trial. Nei tumori piccoli pT1a pN0 non esistono ad oggi dati prospettici derivanti da studi randomizzati relativi al beneficio del trastuzumab adiuvante. Si possono prendere in considerazione chemioterapia e trastuzumab sulla base di G, ki67, età e comorbidità della paziente.

8. Per le pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale, HR+ o HR-/HER2- ad alto rischio di recidiva e portatori di mutazione patogenetica germinale di BRCA1 o BRCA2 è indicato il trattamento adiuvante della durata di un anno con olaparib (in associazione alla terapia

endocrina nei casi di malattia con recettori ormonali positivi) approvato da AIFA e rimborsato dal SSN. Sulla scorta dei risultati dello studio Olympica che ha dimostrato come l'aggiunta del PARPi determini un beneficio sia in termini di sopravvivenza libera da eventi che di sopravvivenza globale rispetto al placebo, olaparib è prescrivibile per le pazienti considerate ad alto rischio di recidiva che hanno terminato il trattamento loco-regionale (chirurgico e radioterapico) e la chemioterapia (neo/adiuvante).

Rientrano nei criteri di eleggibilità dello studio Olympica, le pazienti ad alto rischio con malattia triplo-negativa che non hanno ottenuto la risposta patologica completa (pCR) dopo chemioterapia neoadiuvante e coloro che candidate ad intervento chirurgico primario presentano una stadiazione patologica \geq pT2 o pN+ e le pazienti con carcinoma mammario ormono-positivo che hanno un CPS-EG \geq 3 successivamente alla chirurgia definitiva dopo chemioterapia neoadiuvante o, se sottoposte a chirurgia primaria, presentano più di 4 linfonodi ascellari positivi (pN2).

9. Per le pazienti con carcinoma mammario operato HR-, HER2- (TNBC) pT1a pN0 la chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione in casi selezionati (pazienti giovani, istologia aggressiva, ki67 elevato, G3).

Percorso terapeutico per persone con neoplasia mammaria accertata ed in fase 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 duplice finalità da un lato di permettere la successiva chirurgia e dall'altro di determinare la migliore strategia post-operatoria (adiuvante) alla quale candidare la paziente sulla scorta della entità e tipologia di risposta al trattamento pre-operatorio, consentendo così il trattamento di eventuale malattia mammaria resistente al trattamento sistemico neoadiuvante.

La terapia neoadiuvante è anche consigliata per ridurre l'estensione della chirurgia in tumori operabili candidati alla mastectomia.

È opportuno ricordare che ogni linfadenopatia sospetta clinicamente e/o radiologicamente va accertata mediante esame citologico e/o microistologico al fine di una corretta stadiazione e pianificazione pre-operatoria e gestione del trattamento sistemico adiuvante post-neoadiuvante soprattutto nei sottotipi HER2+ e TNBC.

Prima della terapia neoadiuvante si raccomanda di marcare il sito primario (utilizzando una clip marcatore o una localizzazione al carbonio) per facilitare l'intervento chirurgico. In caso di linfonodo ascellare positivo (cN1), la marcatura del linfonodo positivo consentirà di evitare la dissezione ascellare nelle pazienti che risultano cN0 dopo terapia. Sebbene non obbligatoria, la RM mammaria è la metodica più accurata per valutare l'estensione della malattia residua post terapia neoadiuvante ma solo se associata alla RM basale pre-trattamento.

L'approccio terapeutico neoadiuvante va impiegato, come già detto in precedenza, anche in caso di tumori HER2+ ≥ 2 cm e/o N+ e in tumori triplo negativi ≥ 1 cm a prescindere dall'interessamento linfonodale ascellare, anche se operabili, al fine di garantire le massime probabilità di guarigione alle pazienti con i trattamenti attualmente disponibili e rimborsati. Questa strategia, infatti, è fortemente suggerita anche da alcune linee guida internazionali (es. NCCN e ESMO) che indicano l'impiego della terapia neoadiuvante anche nei casi di malattia HER2+ e triplo negativa tecnicamente e radicalmente operabile.

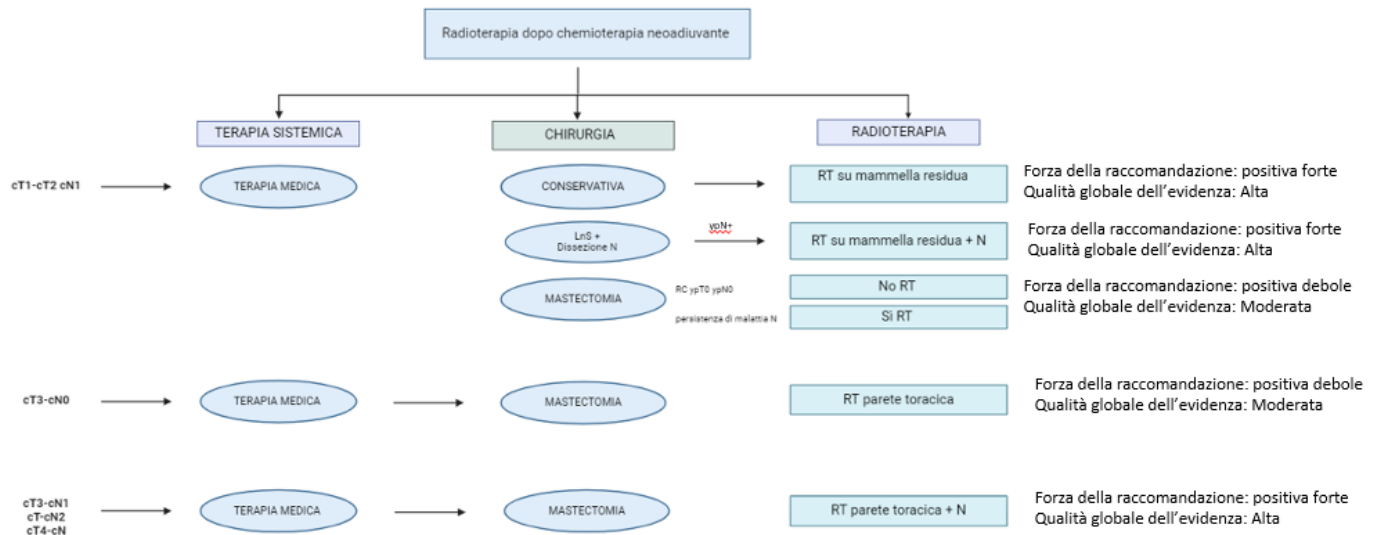
Tipicamente, il trattamento neoadiuvante ha assunto la forma di chemioterapia (associata a farmaci biologici target anti-HER2 per il sottotipo HER2+ e immunoterapici nel sottotipo triplo negativo). Di recente, vi è un crescente interesse a espandere l'armamentario di farmaci biologici nel setting neoadiuvante anche nell'istotipo luminale.

In particolare, è nota ad oggi la possibilità di utilizzare la terapia endocrina neoadiuvante in combinazione con inibitori di CDK4/6 in alcuni sottogruppi di pazienti con malattia endocrino-sensibile localmente avanzata e non suscettibile di intervento chirurgico radicale (cosiddetta malattia localmente avanzata inoperabile). Tale indicazione è approvata e rimborsata da AIFA al momento della stesura di questo PDTA.

Per la malattia triplo negativa è oggi disponibile la combinazione di chemioterapia e immunoterapia con pembrolizumab per le pazienti affette da malattia in stadio precoce ad alto rischio di recidiva e che non hanno controindicazioni assolute al trattamento con inibitori di checkpoint immunitari (ICI). Dopo terapia neoadiuvante, può essere presa in considerazione una chirurgia conservativa per le pazienti che ottengono un'ottima risposta. Diverso è il caso delle pazienti con un'iniziale quadro mastitico e delle pazienti con tumori multicentrici, nelle quali la mastectomia radicale associata a dissezione ascellare rappresenta la scelta chirurgica preferenziale.

La tipologia ed estensione dell'intervento chirurgico, come detto, dovrà tenere conto anche dell'eventuale condizione di carrier di mutazioni patogenetiche o sospette patogenetiche a carico dei geni BRCA1 e 2. La radioterapia dopo trattamento neoadiuvante va valutata in base a: lo stadio d'esordio, le caratteristiche biologiche della malattia, la risposta alla chemioterapia ed all'intervento chirurgico ricevuto (vedi **Figura 4C**).

Figura4C. Percorso radioterapico per le pazienti sottoposte a terapia neoadiuvante



Principi di Terapia Medica 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.

1. Per i tumori HER2+ in *setting* neoadiuvante sono indicati e rimborsati regimi a base di antracicline, taxani, carboplatino e farmaci anti-HER2 quali trastuzumab e pertuzumab. Questi ultimi possono essere sempre somministrati in associazione al taxano e/o carboplatino ma mai in associazione ad antracicline in quanto ne aumentano la cardiotossicità. In riferimento al pertuzumab, il suo impiego nell'ambito del trattamento neoadiuvante del carcinoma mammario HER2+ è autorizzato da EMA e da AIFA (determina n. 665/2023 del 9 novembre 2023, GU n. 262) ed è attualmente rimborsato dal SSN italiano in associazione con trastuzumab e chemioterapia per pazienti adulti con malattia in stadio localmente avanzato, carcinoma infiammatorio o stadio iniziale ad alto rischio di recidiva. Infatti, nelle pazienti con neoplasia mammaria HER2+ con dimensioni superiori ai 2 cm ($\geq T2$) e/o con interessamento linfonodale

ascellare (N+), notoriamente a più alto rischio di recidiva, il doppio blocco anti-HER2 (trastuzumab e pertuzumab) in combinazione con la chemioterapia contenente antracicline e taxani, sulla scorta dello studio NEOSPHERE, ha dimostrato di determinare un tasso maggiore di risposte patologiche complete. In aggiunta a quanto detto, numerosi studi, tra i quali TRAIN-2, TRYPHAENA, CompassHER e NEOCARHP che hanno utilizzato schemi chemioterapici contenenti carboplatino e taxani ma senza antracicline, dimostrano come l'omissione di queste ultime, non risulti detrimentalmente in termini di outcome oncologici e si associ ad un migliore profilo di tossicità cardiaca. Pertanto, schemi senza antracicline come il TCHP (paclitaxel-carboplatino-trastuzumab-pertuzumab), la cui efficacia e sicurezza è stata valutata nello studio clinico TRAIN-2, oggi rappresentano lo standard terapeutico. Nelle pazienti con tumori di dimensioni tra 1 e 2 cm può essere valutato a seconda del caso un approccio neoadiuvante che preveda l' utilizzo del solo paclitaxel come chemioterapico associato alla terapia con doppio blocco. (Schema APT+ P) Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2+ e malattia residua dopo terapia sistemica neoadiuvante contenente trastuzumab, è oggi approvato e rimborsato il farmaco TDM1 per un totale di 14 cicli in fase adiuvante, sulla scorta dei risultati dello studio KATHERINE che con un recente aggiornamento ha dimostrato come TDM1 determini non solo una riduzione del rischio di recidiva locale e a distanza ma sia in grado di ridurre anche il rischio di morte e di recidiva encefalica come prima sede di recidiva. Nelle pazienti che non presentano residuo di malattia dopo terapia neoadiuvante contenente chemioterapia e anti-HER2 e che quindi hanno ottenuto una risposta patologica completa, il trattamento anti-HER2 (con trastuzumab ± pertuzumab) va proseguito per un totale di 1 anno ovvero 18 somministrazioni totali eventualmente in combinazione alla terapia ormonale nelle pazienti con malattia positiva per i recettori ormonali. Nelle pazienti che hanno raggiunto la risposta patologica completa ma che non presentavano interessamento ascellare in fase stadiativa (cN0) andrebbe utilizzato il solo trastuzumab in luogo del doppio blocco anti-HER2 nel setting adiuvante.

2. Per le pazienti con carcinoma mammario triplo negativo localmente avanzato, infiammatorio o in stadio iniziale ad alto rischio di recidiva (cT1c cN1-N2; cT2-4 cN0-cN2) l'impiego di pembrolizumab, un inibitore dei checkpoint immunitari responsabile di elicitare una potente risposta immunitaria nei confronti delle cellule tumorali, è autorizzato da EMA e da AIFA (determina 10 luglio 2023, GU 18/07/2023 Serie Generale n. 166) ed è rimborsato dal SSN italiano in associazione a chemioterapia (contenente antracicline, taxani e derivati del platino) come trattamento neoadiuvante e poi continuato in monoterapia come trattamento adiuvante dopo intervento chirurgico sulla scorta dello studio registrativo KEYNOTE-522. Nelle pazienti con carcinoma mammario triplo negativo e malattia residua dopo trattamento sistemico

neoadiuvante, la scelta del trattamento adiuvante è funzione sia del tipo di trattamento ricevuto in setting pre-operatorio (chemioterapia esclusiva o chemioterapia in combinazione con immunoterapia), dello stato mutazione di BRCA1/2 e della preferenza della paziente. Infatti, nelle pazienti portatrici di mutazione germinale patogenetica BRCA1/2 (BRCA1/2mut) con residuo di malattia dopo chemioterapia neoadiuvante (contenente o meno immunoterapia) è disponibile, indicato e rimborsato il trattamento adiuvante con olaparib per un anno sulla scorta dello studio OlympiA. Questo trattamento ha dimostrato nel sottotipo di malattia triplo negativa un significativo beneficio in termini di riduzione del rischio di morte ed è pertanto da preferire. Nelle pazienti non portatrici di mutazione germinale patogenetica BRCA1/2 (BRCA1/2 wt) con residuo di malattia dopo chemio-immunoterapia, il prosieguo di pembrolizumab in setting adiuvante per 9 cicli dovrebbe essere considerata la prima scelta sulla scorta dello studio KEYNOTE-522 e a prescindere dalla classe di residuo tumorale (RCB). Infine, nelle pazienti non portatrici di mutazione germinale patogenetica BRCA1/2 (BRCA1/2 wt) con residuo di malattia dopo sola chemioterapia, è disponibile una monochemioterapia con capecitabina per 6-8 cicli sulla scorta dei risultati dello studio CREATE-X che ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale nel sottotipo di malattia triplo-negativa. In questo studio erano inclusi anche pazienti con tumori positivi per i recettori ormonali per cui l'opzione della capecitabina nel setting adiuvante post neoadiuvante potrebbe essere presa in considerazione anche per i tumori luminali ad alto rischio. Al momento della stesura di questo PDTA, terapie di combinazione quali pembrolizumab+olaparib (per pazienti BRCA1/2mut e residuo post chemio-immunoterapia neoadiuvante), pembrolizumab+capecitabina (per pazienti BRCA1/2wt e residuo post chemio-immunoterapia neoadiuvante) anche se suggerite da alcuni autori sulla scorta di evidenze scientifiche traslate da altre neoplasie e/o setting, non sono indicate nè rimborsate e quindi non possono essere proposte e discusse con le pazienti per mancanza di solide evidenze di efficacia e sicurezza in questo setting.

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

Figura 5A. Percorso per carcinoma mammario localmente avanzato o in cui ci sia indicazione per la terapia neoadiuvante

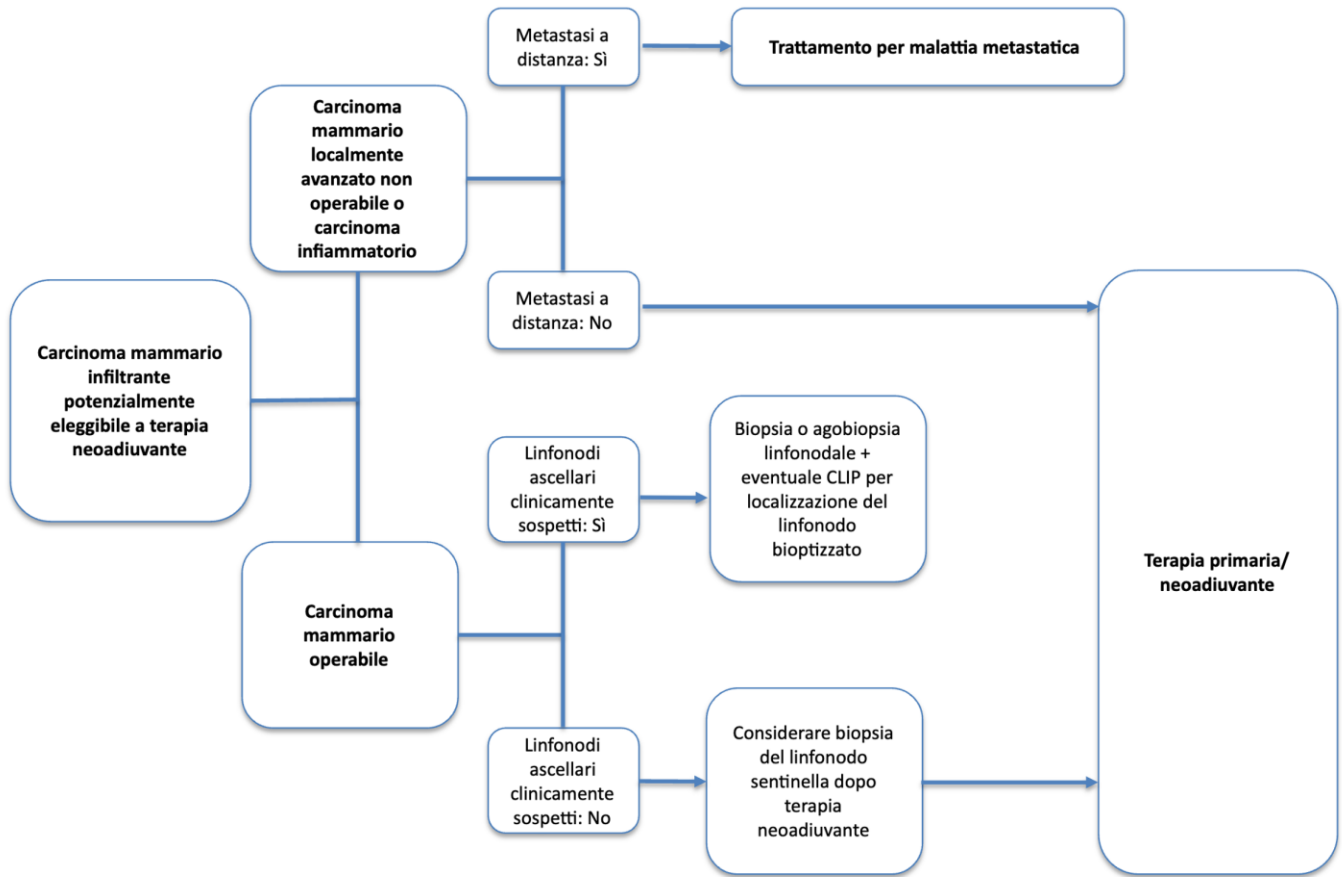
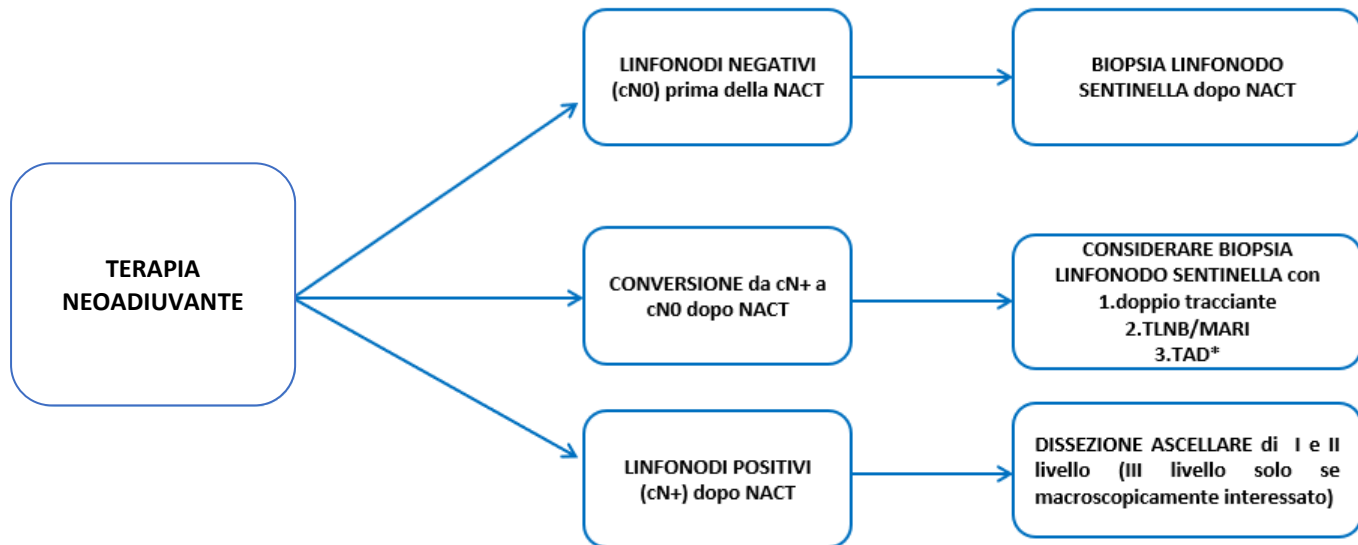


Figura 7B. Percorso di management dell'ascella per carcinoma mammario sottoposto a terapia neoadiuvante



*

- ITC nel linfonodo sentinella → nessuna ulteriore chirurgia (ICARO Study)
- Micrometastasi nel linfonodo sentinella → considerare nessun ulteriore chirurgia vs Dissezione Ascellare (microNAC study e NEONOD2 study)
- Macrometastasi nel linfonodo sentinella → Dissezione Ascellare

Per una corretta prosecuzione del percorso chirurgico dopo chemioterapia neoadiuvante è di fondamentale importanza il posizionamento su guida ecografica o mammografica di una clip intratumorale prima dell'inizio del trattamento al fine di marcare il target che potrebbe essere difficilmente identificabile alla fine della terapia, soprattutto nelle pazienti che andranno in risposta patologica completa (pCR).

In caso di tumori unifocali è possibile offrire alle pazienti chirurgia conservativa con le stesse indicazioni della chirurgia up-front. Pertanto, saranno escluse le pazienti con tumori multifocali/multicentrici e mastiti carcinomatose anche dopo pCR, pazienti con sfavorevole rapporto tra T e V non responder alla terapia neoadiuvante; pazienti per le quali è controindicata la radioterapia post-operatoria. Per le pazienti portatrici di mutazioni germinali in BRCA1 e BRCA2, vale quanto descritto per la chirurgia up-front.

E' possibile offrire la biopsia selettiva del linfonodo sentinella dopo terapia neoadiuvante a tutte i/le pazienti che presentavano linfonodi clinicamente e strumentalmente negativi (N0) al momento della diagnosi.

Sulla scorta di quanto evidenziato nell' **OPBC-05/ICARO STUDY** in presenza di cellule tumorali isolate (ITC) è possibile omettere la linfaenectomia ascellare completa dopo terapia neoadiuvante.

In presenza di micrometastasi al linfonodo sentinella dopo terapia neoadiuvante è preferibile discutere nell'ambito GOM le diverse opzioni terapeutiche (sorveglianza vs re-intervento vs radioterapia sulle stazioni linfatiche loco-regionali) in attesa di solidi dati di follow up dei trial clinici dedicati (NEONOD2 study; OPC-07/microNAC study).

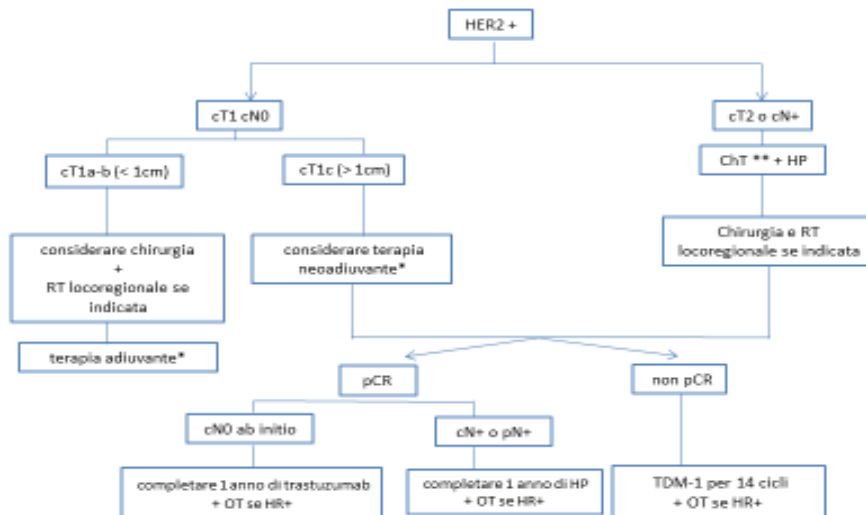
La presenza di una o più macrometastasi (> 2 mm) nel linfonodo sentinella all'esame istologico definitivo dopo terapia neoadiuvante impone il completamento chirurgico dell'ascella con linfoadenectomia per una corretta stadiazione locoregionale come da linee guida ASCO ed NCCN.

Non vi è indicazione all'esame istologico intraoperatorio tradizionale del linfonodo sentinella dopo terapia neoadiuvante. E' possibile, tuttavia, utilizzare metodiche molecolari basate sulla quantificazione dell'espressione del mRNA della citocheratina 19 (CK19) al fine di identificare la presenza di metastasi linfonodale ed evitare eventuali re-interventi al cavo ascellare alle pazienti dopo terapia neoadiuvante.

Principi di Terapia Medica Neoadiuvante

Figura 7 (A e B) sintetizza l'approccio terapeutico da adottare nella gestione del carcinoma mammario candidato a terapia neoadiuvante.

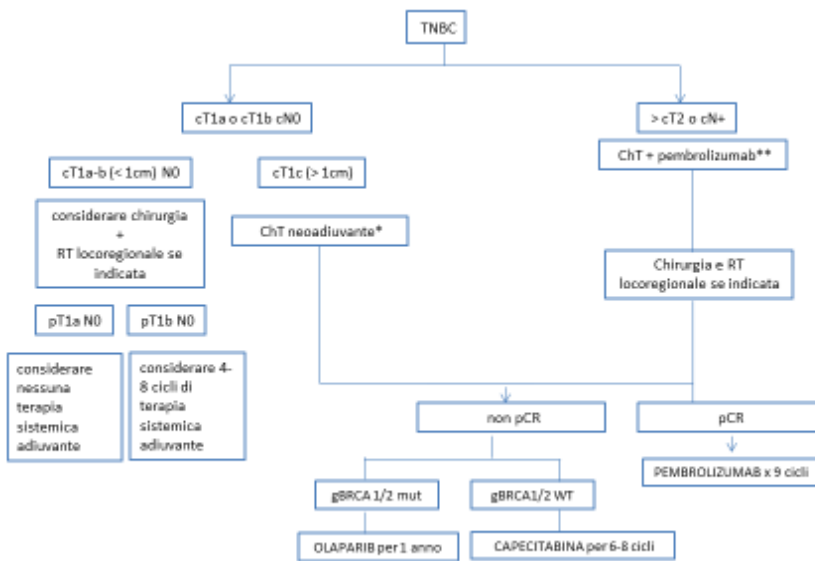
Figura 7 A Principi di terapia medica nella malattia HER2 + setting neoadiuvante



*considerare schema APT (paclitaxel settimanale x 12 + trastuzumab +/- pertuzumab)

** preferire regimi privi di antracicline (6-9 cicli di carboplatino + paclitaxel)

Figura 7 B Principi di terapia medica nella malattia TNBC setting neoadiuvante



*Indicata chemioterapia con EC x 4, (carbo) paclitaxel x 12 cicli

**indicata chemioterapia secondo studio KEYNOTE 522 (carboplatino + paclitaxel x 12 + pembrolizumab ogni 21giorni, a seguire EC x4 + pembrolizumab)

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 organo-tropismo da parte di cellule neoplastiche derivanti da diversi sottotipi molecolari che definiscono *pattern* di siti metastatici caratteristici (maggior rischio di metastasi ossee nelle neoplasie HR+/HER2-, maggior rischio di metastasi viscerali nei tumori triplo-negativi, maggior rischio di metastasi cerebrali nei tumori HER2+ e triplo negativi). Il trattamento del tumore mammario metastatico si prefigge essenzialmente di prolungare la sopravvivenza, ridurre o ritardare la comparsa dei sintomi, e migliorare la qualità della vita.

In un numero limitato di casi (fino al 10%) quando la malattia si presenta **oligometastatica** si può assistere oltre al controllo della malattia e a sopravvivenze a lungo termine anche a casi sebbene isolati (2%) di guarigione clinico-radiologica.

La definizione di malattia oligometastatica non è universalmente condivisa. È ragionevole definire oligometastatica una malattia caratterizzata da un basso carico, con metastasi generalmente limitate in numero (≤ 5) e sede (non più di tre organi differenti). Tuttavia, alcuni studi riportati in letteratura includono in questa categoria anche pazienti con un numero di lesioni secondarie fino a 10. Questa condizione viene riconosciuta come un'entità clinica con una storia naturale distinta ed una prognosi intermedia tra la malattia localizzata e quella più diffusamente metastatica (definita polimetastatica). Nella sua definizione rientrano: le oligometastasi de novo quando questa condizione si presenta alla diagnosi, l'oligorecidiva quando è espressione di una ripresa di malattia dopo trattamento locoregionale e sistemico ad intento curativo, l'oligoprogressione e l'oligopersistenza quando è espressione di un fallimento, anche parziale, di una terapia sistemica.

In questi casi un approccio multidisciplinare che contempli dei trattamenti loco-regionali sui singoli secondarismi o sul tumore primitivo può essere valutato in base alle caratteristiche biologiche della malattia di base e alla risposta alla terapia sistemica corrente e alle terapie sistemiche disponibili residue. Secondo linee guida nazionali (AIOM) e internazionali (ESMO) è possibile offrire un trattamento chirurgico del tumore mammario primitivo de novo in stadio IV alle pazienti oligometastatiche solo se in stabilità di malattia dopo opportuno trattamento sistemico ed in casi ultraselezionati dopo ampia discussione con la paziente circa i rischi e i benefici del trattamento chirurgico preferibilmente:

- Pazienti con sole metastasi ossee;
- Pazienti con tumori HR+ HER-negativo;
- Pazienti di età < 55 anni;

In caso di stabilità o remissione di malattia, la presenza di metastasi viscerali, e per sottotipi tumorali diversi da quello luminale, non vi è una controindicazione alla chirurgia resettiva sul tumore primitivo, ma la stessa va attentamente discussa in ambito multidisciplinare e con il/la paziente, sottolineando la sua funzione di controllo locale e l'assenza di dati solidi e concordanti rispetto ad un possibile vantaggio in termini di sopravvivenza globale.

La presenza di sole metastasi cutanee da carcinoma mammario può rappresentare una indicazione alla elettrochemioterapia (ECT) palliativa da praticarsi in anestesia generale, dopo opportuno counseling con la paziente. Il trattamento con ECT può essere ripetuto più volte e non prevede la sospensione dei trattamenti sistemiche in corso.

Tra le terapie locali, accanto alla chirurgia che rappresenta in molte situazioni il trattamento di elezione delle oligometastasi, un posto di rilievo spetta alla radioterapia stereotassica, procedura non invasiva, ben tollerata ed efficace, che consente di erogare, con intento ablativo, un'alta dose di

radiazioni in una o poche frazioni (in genere ≤ 5). L'uso della radioterapia stereotassica, dovrebbe essere considerata nelle pazienti oligometastatiche, con prognosi migliore e cioè con biologia tumorale favorevole, un intervallo di sopravvivenza libera da malattia (DFI) superiore a 12 mesi, tumore primitivo controllato, risposta alle terapie sistemiche e un buon performance status secondo Karnofsky (PSK > 70%).

La scelta della migliore terapia sistemica si basa sui seguenti parametri: condizioni cliniche (performance status, comorbidità) e preferenze del paziente, caratteristiche biologiche della neoplasia primaria e/o metastatica (in caso di re-biopsia), precedenti trattamenti ricevuti in setting (neo)adiuvante ed eventuali tossicità riportate. In particolare, la determinazione dello stato dei recettori ormonali, lo stato di espressione HER2 e l'espressione del PD-L1 (per la sola malattia triplo-negativa) valutata con CPS e IC scoring rappresentano ad oggi i fattori predittivi fondamentali riconosciuti nel trattamento del carcinoma mammario avanzato. In particolare, nelle pazienti una volta considerate HER2 negative, le più recenti evidenze hanno dimostrato l'esistenza di due sottogruppi definiti HER2-low ed HER2-ultralow, che identificano un differente spettro di espressione immunoistochimica della proteina HER2 con score rispettivamente pari a 1+,2+ ISH non amplificata per il sottotipo HER2-low ed HER2 compreso tra 0 e 1+ ma di fatto negativo all'immunoistochimica per il sottotipo HER2-low. In queste pazienti, infatti il trattamento con Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) ha dimostrato, rispettivamente nello studio clinico DESTINY-Breast04 e DESTINY-Breast06, di essere associato ad un beneficio assoluto in termini di PFS ed OS, rispetto alla chemioterapia a scelta del clinico, allargando il ventaglio delle opzioni terapeutiche ad oggi disponibili ma solo in parte rimborsate dal SSN. Infatti, come discusso di seguito, T-DXd è indicato e rimborsato per le pazienti con carcinoma mammario avanzato HR+/HER2-low endocrino-resistente e HR-/HER2-low sottoposti ad almeno una linea di chemioterapia (sulla scorta del DESTINY-Breast04) mentre, al momento della stesura di questo PDTA, non è ancora disponibile per le pazienti HR+/HER2-low o ultralow endocrino-resistenti chemio-naïve (sulla scorta del DESTINY-

Breast06).

La rivalutazione dell'espressione immunoistochimica di HER2 in pazienti affetti da carcinoma mammario avanzato per cui è disponibile una precedente valutazione con risultato HER2-negativo (HER2 0), deve essere considerata, eventualmente mediante una revisione del reperto istologico e/o re-biopsia alla luce delle potenziali implicazioni terapeutiche ad oggi disponibili per il sottogruppo HER2-low e in futuro anche HER2-ultralow.

La chemioterapia da sola o in associazione a farmaci biologici rappresenta la prima opzione

terapeutica nei tumori Triplo-negativi o HER2+ (HER2 IHC 3+; 2+ Fish+), rispettivamente. Nella malattia con HR+/HER2- il trattamento di prima scelta è rappresentato dagli inibitori di CDK4/6 (palbociclib, ribociclib ed abemaciclib) in combinazione con la terapia endocrina. La **Figure 8A-C** sintetizzano il percorso terapeutico *sommario* da seguire per il carcinoma mammario metastatico.

Figura 8A. Percorso terapeutico generale per tumore della mammella metastatico

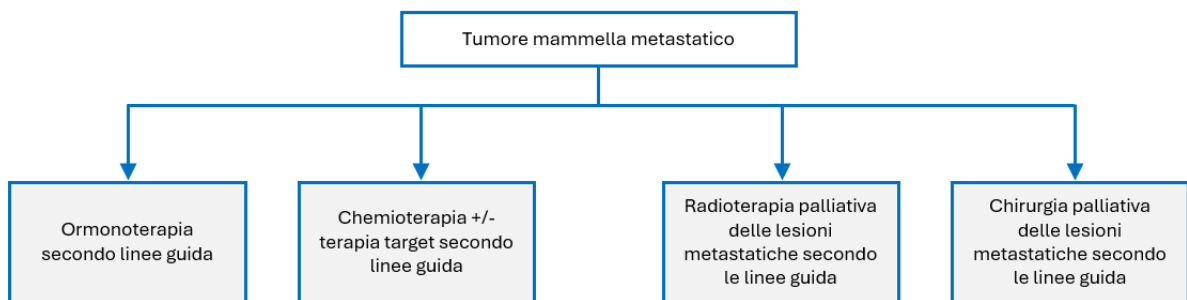
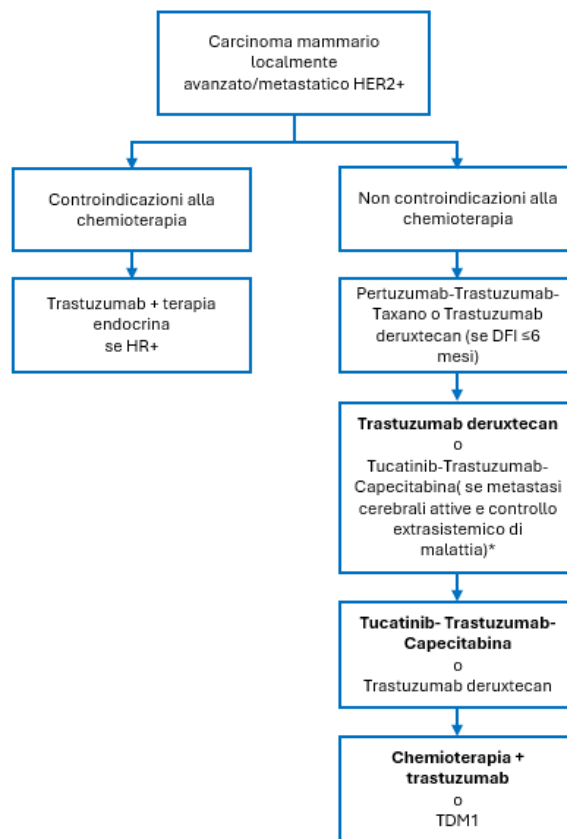


Figura 8B. Percorso terapeutico per tumore della mammella metastatico HER2-positivo



*Indicazione rimborsata se precedente ADC anti-HER2

Principi di Terapia Sistemica nella malattia HER2

Note per la Figura 8B.

La figura 8B riassume quelle che sono le opzioni terapeutiche attualmente disponibili per la malattia metastatica HER2+.

1. Pertuzumab è indicato in associazione a trastuzumab e docetaxel o paclitaxel in pazienti adulte con carcinoma mammario HER2+ non operabile o metastatico o localmente recidivato non operabile 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). Tale indicazione si basa sui risultati dello studio di fase III CLEOPATRA che ad un follow-up di 8 anni ha dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza mediana di 16.3 mesi dall'aggiunta di pertuzumab alla combinazione trastuzumab-docetaxel.

Va ricordato che, se pertuzumab in combinazione a trastuzumab e chemioterapia è stato già precedentemente utilizzato in fase (neo)adiuvante, è ragionevole un suo utilizzo nel setting

metastatico come trattamento di I linea (in associazione a trastuzumab e chemioterapia) a patto che siano trascorsi più di 12 mesi dal termine della fase (neo)adiuvante.

2. Sebbene, al momento della stesura di questo PDTA il trattamento di prima linea rimane la associazione di trastuzumab-pertuzumab e docetaxel o paclitaxel, è doveroso ricordare che una recentissima presentazione dei dati derivanti dallo studio DESTINY-Breast09 ha anticipato che il trattamento con trastuzumab deruxtecan in combinazione con pertuzumab, si è dimostrato superiore in termini di mediana di sopravvivenza libera da progressione (mPFS) rispetto all'attuale trattamento standard e questo determinerà a breve un cambiamento nello scenario clinico della prima linea metastatica della malattia her2-positiva.

In attesa della pubblicazione dei dati completi dello studio DESTINY-Breast09 va tuttavia ricordato che questo trattamento non è al momento indicato e/o rimborsato dal SSN nè tantomeno approvato da EMA ed FDA.

3. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con cancro della mammella HER2+ non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2. L'approvazione EMA in base ai risultati dello studio DESTINY-Breast03 è arrivata nel 2022 seguita da quella AIFA (in data 15 dicembre 2023 (pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 296 del 20 dicembre 2023)). Inoltre, il trattamento con T-DXd è indicato e rimborsato in prima linea in pazienti ricadute entro i primi 6 mesi dalla fine di un trattamento (neo)adiuvante a base di chemioterapia e terapia anti-HER2. Nello studio di fase III DESTINY-Breast03, infatti il trattamento con T-DXd confrontato con trastuzumab emtansine (T-DM1) ha dimostrato di migliorare in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza libera da progressione (PFS) in pazienti pretrattati con taxani in combinazione con trastuzumab e pertuzumab (0,33 [95% CI 0,26–0,43]; $p < 0,0001$), rispetto a T-DM1 con il 75,2% dei pazienti liberi da progressione ad un anno, rispetto al 33,9% del braccio di controllo. Inoltre, un recente aggiornamento dello studio ha confermato come il trattamento con T-DXd si associ ad un miglioramento di circa 10 mesi in termini di sopravvivenza globale, rispetto al trattamento con T-DM1 (con il 94,1% dei pazienti trattati con T-DXd vivi ad un anno rispetto a 86% con T-DM1). Tra gli effetti collaterali degni di nota riportati nel più recente aggiornamento dello studio è opportuno menzionare il rischio di polmoniti interstiziali (ILD) associati al trattamento, riscontrati in circa il 16,7% dei pazienti trattati con T-DXd, per la cui gestione si rimanda alla scheda tecnica e alle linee guida AIOM.
4. Tucatinib in associazione a trastuzumab e capecitabina è indicato per il trattamento di pazienti affetti da cancro della mammella localmente avanzato o metastatico HER2+ che abbiano ricevuto

almeno due precedenti regimi di trattamento contenenti anti-HER2 di cui almeno un anticorpo farmaco-coniugato (ADC). L'approvazione EMA risale al Febbraio del 2021 seguita da quella AIFA (7 novembre 2022 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 268 del 16 novembre 2022) Tale indicazione si basa sui risultati dello studio di fase III HER2CLIMB, in cui, pazienti con carcinoma mammario HER2+ in stadio avanzato, pretrattati con pertuzumab e trastuzumab e T-DM1, sono stati randomizzati a ricevere una combinazione di trastuzumab e capecitabina in associazione a tucatinib o placebo. Lo studio HER2CLIMB ha dimostrato, con l'aggiunta di tucatinib, un beneficio in PFS ad un anno (33% nel braccio con tucatinib vs 12,3% nel braccio con placebo) e in OS, con una riduzione del 34% del rischio di morte a due anni, a fronte di un incremento modesto della tossicità gastroenterica ed epatica. Di particolare rilievo appare il dato osservato in pazienti con metastasi encefaliche, che rappresentavano circa la metà della popolazione in studio (44%). In questo sottogruppo, la PFS ad un anno è stata del 24,9% con la combinazione comprendente il tucatinib vs 0% nei pazienti che hanno ricevuto placebo, trastuzumab e capecitabina. Il rischio di morte o progressione nel gruppo di pazienti con metastasi encefaliche è stato ridotto del 52% con l'aggiunta di tucatinib. È inoltre importante sottolineare che una quota significativa di questi pazienti (circa il 23%) si presentava con metastasi cerebrali attive, ed è proprio in questo sottogruppo che si è osservato il beneficio maggiore relativamente all'aggiunta di tucatinib. Pertanto, sebbene in queste pazienti sia possibile ancora ricorrere ad un trattamento locoregionale quale la radioterapia sulle lesioni encefaliche (preferenzialmente e laddove possibile con modalità stereotassica o panencefalica, vedi capitolo dedicato) in associazione alla migliore terapia sistemica disponibile e rimborsata; la combinazione di capecitabina, trastuzumab e tucatinib rappresenta un'importante opzione terapeutica indicata e rimborsata anche per le pazienti con metastasi encefaliche attive a patto che esse non necessitano di un trattamento locoregionale immediato e/o dosi di corticosteroidi > 2mg di desametasone o equivalente per il controllo della sintomatologia encefalica.

Numerose evidenze retrospettive (ROSET-BM trial) e piccoli studi prospettici (DEBBRAH e TUXEDO-1) hanno suggerito l'efficacia di T-DXd nel controllo della metastasi encefaliche. Per tale ragione è stato condotto lo studio prospettico di fase IIIb/IV DESTINY-Breast12 dove l'efficacia di T-DXd in pazienti con carcinoma della mammella HER2+ con e senza metastasi encefaliche (sia stabili che attive) è stato valutato in maniera prospettica confermandone il beneficio. In particolare, nella coorte di pazienti con metastasi encefaliche, la PFS a 12 mesi è stata del 61,6% con il 58,9% dei pazienti liberi da progressione encefalica a 12 mesi. Ciononostante, è doveroso ricordare che al momento della stesura di questo PDTA, AIFA non

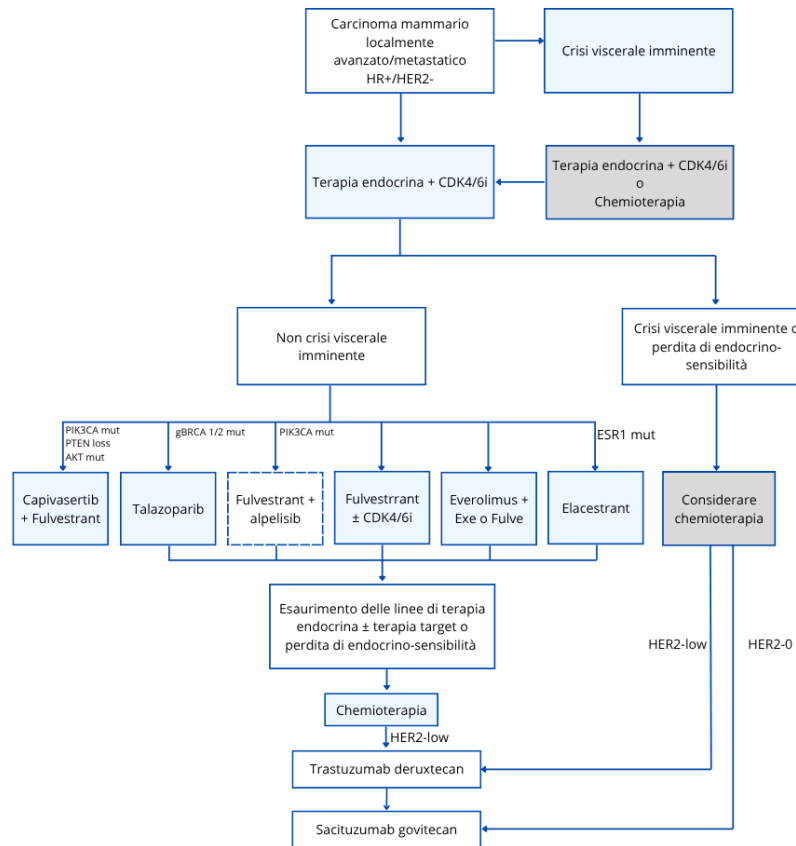
consente di utilizzare T-DXd in presenza di metastasi encefaliche attive ed è pertanto richiesto che queste risultino NON attive.

5. I dati a supporto dell'utilizzo di TDM-1 derivano dai risultati positivi degli studi clinici EMILIA che ha confrontato la combinazione di lapatinib e capecitabina vs TDM1 in donne in I linea metastatica, la cui ricaduta era avvenuta durante o entro 6 mesi da un trattamento adiuvante con trastuzumab, oppure in seconda o ulteriore linea metastatica dopo fallimento di un precedente trattamento anti-HER2, e TH3RESA condotto in pazienti già sottoposti a due o più trattamenti anti-HER2, di cui almeno uno con lapatinib che ha confrontato T-DM1 con un trattamento a scelta dello sperimentatore.

Tuttavia, alla luce dell'introduzione in pratica clinica di T-DXd e tucatinib (in combinazione con trastuzumab e capecitabina), T-DM1 rimane una valida opzione terapeutica nelle linee successive alla III. È opportuno ricordare che a differenza dello studio DESTINY-Breast03 che ha dimostrato la superiorità in termini di efficacia in seconda linea del trattamento con T-DXd rispetto a T-DM1, studi di confronto tra la triplice terapia e T-DM1 non sono stati esplicitamente condotti.

6. In pazienti selezionati, con carcinoma mammario HR+/HER2+ con andamento di malattia estremamente indolente e/o laddove un trattamento chemioterapico sia controindicato, un trattamento con AI + terapia anti-HER2 può essere una valida alternativa alla chemioterapia + anti-HER2. Si segnala che non esistono studi che abbiano esplicitamente confrontato questi due regimi. Tuttavia, dati solidi a supporto possono essere derivati dallo studio clinico PERTAIN che ha randomizzato pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2+ a ricevere trastuzumab+pertuzumab+AI (braccio A) vs trastuzumab+AI (braccio B) con la possibilità a discrezione del clinico di aggiungere una chemioterapia di "induzione". Lo studio ha dimostrato un beneficio in termini di PFS superiore nel braccio con pertuzumab (20,6 vs 15,8 mesi); beneficio magnificato nei pazienti che NON avevano ricevuto chemioterapia di induzione (26,6 vs 12,5 mesi).
7. Linee terapeutiche superiori alla III sono possibili in base alle condizioni cliniche della paziente e alla presenza di opzioni ragionevoli considerando il rapporto tossicità/efficacia, usando TDM-1, come precedentemente discusso o il mantenimento del blocco anti-HER2 (con solo trastuzumab) in combinazione alla chemioterapia.

Figura 8C. Percorso terapeutico per tumore della mammella metastatico HR+ / HER2-



Principi di Terapia Sistemica per la Malattia Ormonoresponsiva

Note per la Figura 8C

1. Gli inibitori di CDK4/6 (palbociclib, ribociclib ed abemaciclib) in combinazione con la terapia endocrina (inibitore dell'aromatasi o fulvestrant, in associazione ad analogo LHRH in donne in premenopausa) rappresentano lo standard di trattamento per la prima linea del carcinoma mammario a HR+/HER2-. Il backbone di terapia endocrina varia a seconda della presunta o fondata endocrino sensibilità. In caso di malattia endocrino-naïve (in cui non è possibile stabilire una reale sensibilità/resistenza alla terapia di deprivazione estrogenica dal momento che la paziente non ne ha mai ricevuta) o endocrino-sensibile (ripresa di malattia > 12 mesi dal termine dell'ormonoterapia adiuvante) è rappresentata dagli inibitori dell'aromatasi non steroidei, mentre in caso di malattia endocrino-resistente (ricidiva in corso o entro 12 mesi dalla sospensione della terapia endocrina adiuvante), è da preferire la combinazione con fulvestrant. Per i pazienti di sesso

maschile, palbociclib in associazione a inibitore dell'aromatasi e analogo LHRH rappresenta un'opzione terapeutica rimborsata in Italia (con inibitore dell'aromatasi e LHRH analogo prescrivibili secondo legge 648/96). Gli inibitori di CDK4/6 possono inoltre essere considerati anche nella malattia viscerale sintomatica, sulla base dei risultati dello studio di fase II RIGHT Choice e ABIGAIL. Nonostante in questi studi non fossero state incluse pazienti in "reale" crisi viscerale in base alle recenti definizioni secondo le linee guida internazionali, essi hanno contribuito a confermare il ruolo della combinazione CDK4/6i+ET anche in contesti caratterizzati da metastasi viscerali sintomatiche, rapida progressione di malattia, imminente compromissione viscerale, situazione nota come impending visceral crisis, e in casi con una malattia non viscerale ma marcatamente sintomatica in cui fino ad oggi la mono o poli-chemioterapia veniva considerata il trattamento standard. Nello studio RIGHT Choice la combinazione di ribociclib + letrozolo ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS rispetto ad una doppietta di chemioterapia a scelta del clinico con simili tempi alla risposta e tassi di risposta obiettiva. In maniera analoga, nello studio ABIGAIL, la combinazione di abemaciclib +ET ± un breve corso di induzione con paclitaxel ha raggiunto tassi di risposta obiettiva a 12 settimane superiori rispetto al braccio di controllo con solo paclitaxel. Questi studi rappresentano il presupposto per un utilizzo anche nel caso di pazienti con crisi viscerale, opzione quest'ultima da valutare caso per caso e che rappresenta oggi un esempio sempre più di un approccio personalizzato al paziente.

2. Nelle pazienti che vanno incontro a progressione da iCDK4/6, può essere evidenziata una mutazione a carico del gene *ESR1*, che codifica per il recettore degli estrogeni, con una percentuale che aumenta all'aumentare dei trattamenti endocrini eventualmente ricevuti, e che può variare tra il 10-50% dei casi. Nelle pazienti nelle quali viene evidenziata questa mutazione, e che sono progredite ad almeno una linea di terapia endocrina contenente un iCDK4/6 è indicato e ammesso al rimborso dal SSN (GU n.114 del 19/05/2025 determina n.657/2025) il trattamento con elacestrant, il capostipite di una nuova classe di farmaci conosciuti come Selective Estrogen Receptor Degradars (SERD) orali. Infatti, nello studio di fase III EMERALD, in pazienti portatori di mutazione a carico del gene *ESR1* (valutato su tessuto bioptico metastatico o in biopsia liquida) l'elacestrant ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza libera da progressione rispetto alla terapia endocrina a scelta dello sperimentatore, con una PFS mediana di 3,8 mesi rispetto a 1,9 mesi con una riduzione del rischio di progressione o morte del 45% (PFS HR=0,55). Una analisi di sottogruppo ha evidenziato come tale beneficio sia indipendente da un eventuale trattamento con fulvestrant e risultati magnificati in pazienti precedentemente esposti per un periodo ≥ 12 mesi a terapia con iCDK4/6 + ET. La mutazione di

ESR1 rappresenta un meccanismo di resistenza endocrina acquisita in corso di trattamento con AI e pertanto andrebbe SEMPRE ricercata dopo ogni progressione al suddetto trattamento.

3. Ulteriori opportunità terapeutiche sono disponibili per la malattia ormonoresponsiva. In pazienti che vanno incontro a progressione da iCDK4/6, in circa il 40-50% dei casi è possibile evidenziare alterazioni a carico della pathway di PI3K–AKT–PTEN. In caso di mutazioni a carico della subunità catalitica alfa della fosfatidil-inositolo 3-chinasi (PI3K), l'alpelisib, un inibitore selettivo dell'isoforma alfa di PI3K, nello studio SOLAR-1, ha dimostrato un beneficio in PFS in combinazione al fulvestrant rispetto alla sola monoterapia con quest'ultimo (11 mesi vs 5.7 mesi; HR 0,65), nelle pazienti precedentemente trattate con inibitori dell'aromatasi. Inoltre, sebbene solo il 7% dei pazienti arruolati in SOLAR-1 fosse stato precedentemente esposto ad un iCDK4/6, dati a supporto dell'attività di alpelisib in questo setting sono arrivati dallo studio di fase II BYLieve. E' doveroso altresì ricordare che è in corso l'analisi dello studio EPIK-B5 che ha randomizzato pazienti in postmenopausa, con mutazione di *PIK3CA* pretrattati con iCDK4/6 alla combinazione di alpelisib+fulvestrant vs fulvestrant. Ciononostante, in attesa dei risultati dello studio EPIK-B5, l'alpelisib è ad oggi indicato e rimborsato in associazione a fulvestrant limitatamente per il trattamento delle donne in post-menopausa, e degli uomini, affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HR+/HER2-, con mutazione di *PIK3CA*, progrediti a sola terapia con AI. Un altro farmaco che ha dimostrato risultati promettenti in pazienti in progressione da iCDK4/6 è il capivasertib, inibitore di AKT. Nello studio di fase III CAPitello-291 in pazienti progrediti a terapia endocrina con o senza iCDK4/6 con alterazione del pathway di PI3K-AKT-PTEN, capivasertib ha raddoppiato i dati di PFS rispetto al solo fulvestrant (7.3 vs 3.1 mesi; HR 0.50 $P<0.001$) a fronte di un profilo di tossicità limitato. Ad oggi questa opzione terapeutica è disponibile in Italia in regime di CNN. Diversamente da quanto visto per *ESR1*, le mutazioni a carico del pathway di PI3K-AKT-PTEN sembrano essere costitutive e pertanto presenti ab initio NON necessitando di rivalutazioni seriali. L'accesso al farmaco è possibile sia in caso di mutazione detectata su biopsia tissutale e/o liquida. In caso di risultato negativo alla valutazione in biopsia liquida è consigliato effettuare un reflex test su tessuto tumorale (soprattutto per le copy number variation con perdita di funzione di PTEN). Nei pazienti che presentano contemporaneamente una mutazione a carico di *ESR1* e *PIK3CA* (percentuale che può raggiungere il 10% dei pazienti HR+/HER2- avanzati) dati derivanti da una sottoanalisi dallo studio EMERALD confermano un beneficio conservato per elacestrant.

Dati indiretti derivanti dallo studio di fase II BYLieve con Alpelisib+ ET in 3 differenti coorti hanno mostrato in ogni caso efficacia anche per Alpelisib nel sottogruppo di pazienti con doppia mutazione. Pertanto, la scelta del Capivasertib + Fulvestrant o dell' Elacestrant andrà valutata di

caso in caso tenendo conto del burden di malattia, della preferenza della paziente e del profilo di safety dei farmaci nonché delle comorbidità della paziente.

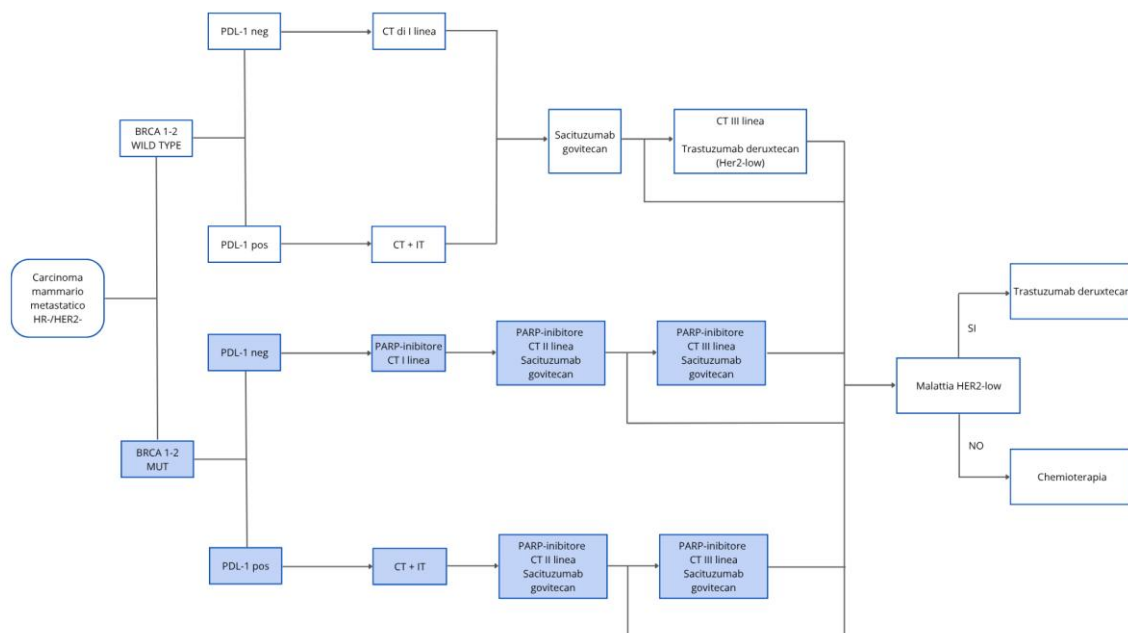
- Altra opzione per il trattamento di II linea delle pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-, è rappresentata dalla combinazione di everolimus + exemestane può essere presa in considerazione sulla base del vantaggio in PFS dimostrato dalla combinazione sia nello studio di fase III BOLERO-2 che confrontava l'associazione dei due farmaci con la sola terapia con exemestane (7.8 vs 3.2 mesi, HR 0.45), in pazienti in progressione ad AI, sia nello studio BOLERO-6 che invece confrontava la combinazione con due monoterapie: everolimus o capecitabina (HR 0.74). Sebbene nessun paziente precedentemente trattato con iCDK4/6 fosse incluso in questi studi, analisi retrospettive hanno confermato il beneficio dell'associazione di everolimus + exemestane in questi pazienti. Inoltre, alla luce del tasso di mutazione di *ESR1* riportato a progressione dagli iCDK4/6, si può considerare di sostituire l'exemestane con il fulvestrant, in quanto l'associazione con l'everolimus ha dimostrato di essere sicura ed efficace in questi pazienti come testimoniato dallo studio di fase II PrE0102. In caso di progressione durante una linea endocrina, il passaggio ad endocrinoterapia di linea successiva o a chemioterapia va valutato caso per caso. 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. Le pazienti in premenopausa con tumore HR+/HER2-, presentano le stesse raccomandazioni terapeutiche delle pazienti in postmenopausa, sebbene sia necessario garantire una adeguata soppressione della funzione ovarica utilizzando un aGnRH. 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 iCDK4/6. In pazienti con carcinoma mammario avanzato o metastatico a HR+/HER2- e mutazione germline di BRCA 1/2 patogena o probabilmente patogena deve essere considerato un trattamento con talazoparib, appartenente alla classe di farmaci noti come inibitori di PARP (iPARP). I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con una antraciclina e/o un taxano nel contesto (neo)adiuvante, localmente avanzato o metastatico, ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti. I pazienti con carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali devono essere stati precedentemente trattati con terapia endocrina o ritenuti non idonei alla terapia endocrina. Tale indicazione si basa sui risultati dello studio di fase III EMBRACA che ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS del talazoparib rispetto alla chemioterapia a scelta

del clinico (8.6 vs. 5.6 mesi). Tale trattamento è stato approvato EMA nel Giugno 2019 e successivamente approvato AIFA (Giugno 2021 DG/765/2021)

5. Sebbene la chemioterapia mantenga un ruolo centrale nell'algoritmo di trattamento dei pazienti affetti da carcinoma mammario avanzato, il panorama terapeutico è in rapida evoluzione per l'introduzione di diversi anticorpi farmaco-coniugati (ADCs). Tra questi, come già ricordato (sulla scorta dello studio DESTINY-Breast04 coorte HR+) il T-DXd in monoterapia è ad oggi indicato e rimborsato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HR+/HER2-low non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto almeno 1 e massimo 2 linee precedenti di chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante. Inoltre, le pazienti devono aver ricevuto almeno una linea di terapia endocrina (contenente o meno iCDK4/6). Nello studio, T-DXd è stato confrontato con la chemioterapia a scelta dell'investigatore (capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel) dimostrando una PFS mediana (nella coorte con malattia HR+) di 10,1 mesi nel braccio sperimentale e di 5,0 mesi nel braccio di controllo, mentre la sopravvivenza globale è stata 23,9 mesi verso 17,6 mesi, rispettivamente. L'approvazione EMA data Gennaio 2023 a cui ha fatto seguito quella AIFA il 22 dicembre 2023 (pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 296 del 20 dicembre 2023). Recentemente lo studio DESTINY-Breast06 ha confermato come T-DXd sia superiore alla chemioterapia a scelta dello sperimentatore in pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2-low ed ultralow endocrino-resistenti NON precedentemente trattati con chemioterapia. Nello studio i pazienti dovevano essere andati incontro a progressione della malattia entro 6 mesi dall'inizio del trattamento di I linea con una terapia endocrina associata a iCDK4/6 o entro 2 anni dall'inizio della terapia adiuvante endocrina o aver ricevuto almeno due precedenti linee di terapia endocrina (\pm agente target) nel setting metastatico. Dopo aver evidenziato un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo di PFS rispetto alla chemioterapia standard, nella popolazione oggetto dell'endpoint primario dello studio costituita da pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+, HER2-low (13,2 vs 8,1 mesi), un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo della PFS è stato osservato anche nella popolazione complessiva dello studio: pazienti HER2-low e HER2-ultralow. Inoltre, un'analisi di sottogruppo pre-specificata ha mostrato che il miglioramento clinicamente significativo era consistente tra i pazienti con espressione HER2-low e HER2-ultralow. Confermato anche un trend, non statisticamente significativo per immaturità dei dati, in OS. Al momento della stesura di questo PDTA, T-DXd NON è ancora rimborsato dal SSN per pazienti endocrino resistenti e chemio naïve e per le pazienti con malattia HER2-ultralow.

6. Un altro ADC, sacituzumab govitecan (SG) diretto contro l'antigene 2 della superficie cellulare del trofoblasto umano (Trop-2) legato al chemioterapico SN-38, è ad oggi indicato e rimborsato dal SSN per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-endocrino resistente sottoposto ad almeno 2 e fino a 4 linee di chemioterapia nel setting avanzato. Tale indicazione deriva dai risultati positivi dello studio clinico TROPiCS-02 che ha confrontato SG con la chemioterapia a scelta dello sperimentatore (eribulina, vinorelbina, capecitabina, o gemcitabine) dimostrando un beneficio del ADC sia in termini di PFS (5,5 vs 4,0 mesi) con una riduzione statisticamente significativa del rischio di progressione del 34% che di OS (14,4 vs 11,3 mesi) con una riduzione del rischio di morte del 21%. L'approvazione EMA datata Luglio 2023 a cui ha fatto seguito quella AIFA il 13 marzo 2025 (pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n.51 del 03 marzo 2025). Per poter accedere al farmaco non è necessaria la valutazione dell'espressione di TROP-2 (target dell'anticorpo) essendo il beneficio indipendente dal grado di espressione di quest'ultimo ma è mandatorio aver ricevuto ed essere progrediti ad un tassano in qualsiasi setting e avere una malattia viscerale (non ammesso l'utilizzo di SG nella malattia bone-only in quanto questi pazienti erano esclusi dallo studio TROPiCS-02).

Figura 8D. Percorso terapeutico per tumore della mammella metastatico HR-/ HER2-



Principi di Terapia Sistemica nella Malattia triplo negativa

Note per la Figura 8D

1. Il trattamento standard di I linea dei pazienti con tumore metastatico triplo negativo PD-L1-negativo, in assenza di mutazioni gBRCA1/2, è rappresentato dalla chemioterapia. Le opzioni terapeutiche disponibili sono molteplici e devono essere scelte in relazione al trattamento effettuato nel contesto (neo)adiuvante, all'intervallo libero da malattia e alle modalità di presentazione della malattia.
L'unica indicazione alla polichemioterapia rispetto alla monochemioterapia è la crisi viscerale laddove si richiede un più alto tasso di risposte obiettive in tempi più brevi possibili.
2. Per le pazienti con tumore metastatico triplo negativo PD-L1-positivo con un combined positive score (CPS) ≥ 10 la combinazione di chemioterapia e pembrolizumab è ad oggi autorizzata e indicata AIFA (Determina n. DG 476/2023) del 10/07/2023; Gazzetta Ufficiale serie generale n.166 del 18-7-2023) e rimborsata dal SSN.

Infatti, sulla scorta dello studio clinico KEYNOTE-355, in Italia pembrolizumab in associazione a chemioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel o carboplatino-gemcitabina) è attualmente indicato e

rimborsato per il trattamento del carcinoma mammario triplo negativo localmente ricorrente non resecabile o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con CPS ≥ 10 e che non hanno ricevuto una precedente chemioterapia per malattia metastatica.

Nello studio, la mediana di PFS è stata di 9,7 mesi nel gruppo pembrolizumab + chemioterapia rispetto a 5,6 mesi nel gruppo placebo + chemioterapia (HR:0,65; $p = 0,0012$). La mediana di OS è stata di 23,0 mesi rispetto a 16,1 mesi (HR 0,73; $p = 0,0093$).

Va segnalato che è preferibile l'uso di nab-paclitaxel rispetto a paclitaxel per due ordini di ragioni: in primis per la negatività dello studio IMpassion-131, di seguito descritto, che utilizzava questo agente chemioterapico in combinazione con atezolizumab e in secondo luogo perché solo una percentuale ridotta di pazienti nel KEYNOTE-355 aveva ricevuto paclitaxel. Va inoltre segnalato che erano inclusi nello studio pazienti metastatici de novo o che avevano completato il trattamento ad intento curativo da almeno 6 mesi ma in questo sottogruppo non è stato raggiunto un significativo beneficio in termini di PFS e OS.

3. Sebbene con un livello di evidenza e forza della raccomandazione inferiore secondo le linee guida internazionali ESMO, una alternativa al suddetto regime è rappresentata dalla combinazione di atezolizumab con nab-paclitaxel, anche essa autorizzata 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 valutato con tumor-infiltrating immune cells score (IC) $\geq 1\%$ (valutato con test immunoistochimico Ventana SP142).

L'autorizzazione di questa combinazione segue i risultati dello studio IMpassion-130 dove questa doppietta ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza libera da malattia (PFS) rispetto alla sola monochemioterapia nella popolazione generale (7,2 vs 5,5 mesi HR:0,8; $p=0,002$) con una riduzione del rischio di recidiva o morte del 20% e nella popolazione con PD-L1 >1 (7,5 vs 5,0 mesi HR:0,62; $p < 0,0001$). Formalmente, per la tipologia di disegno statistico, non essendo stato osservato un beneficio statisticamente significativo nella popolazione generale in termini di OS, il beneficio clinicamente significativo in termini di OS nel sottogruppo PD-L1-positivo è stato valutato SOLO in maniera esploratoria (25,0 vs 15,5 mesi HR:0,62). Va inoltre segnalato che, diversamente da quanto descritto per il KEYNOTE-355, erano inclusi nello studio pazienti metastatici de novo o che avevano completato il trattamento ad intento curativo da almeno 12 mesi.

È necessario, inoltre, sottolineare che i due test per la valutazione della positività di PD-L1 22C3 Dako® (o altro test validato) per l'eleggibilità a pembrolizumab e SP142 Ventana® per

l'eleggibilità ad atezolizumab non devono essere considerati intercambiabili. Pertanto, al fine di non far perdere alle pazienti una opportunità terapeutica e in considerazione della non perfetta concordanza tra i due test (che arriva solo al 75%) qualora entrambi i farmaci ed entrambe le piattaforme fossero disponibili, sarà raccomandato eseguire entrambi i test.

4. Come per la patologia HR+/HER2-, anche per la patologia triplo negativa ai pazienti con neoplasia mammaria metastatica negativa per l'espressione di PD-L1 e carrier di varianti patogenetiche o probabilmente patogenetiche germinali di BRCA1/2, dovrebbe essere offerto un trattamento con un iPARP preferibilmente e precedentemente rispetto alla chemioterapia.

Due studi clinici randomizzati di fase III, OlympiAD ed EMBRACA hanno dimostrato la superiorità in termini di PFS degli iPARP (olaparib e talazoparib, rispettivamente) in monoterapia rispetto ad una monochemioterapia a scelta dell'investigatore che prevedeva un agente con riconosciuta attività in questo setting e in questo sottotipo di malattia (eribulina, capecitabina, vinorelbina o gemcitabina) ma NON il carboplatino.

I due inibitori non hanno dimostrato un miglioramento in OS ma hanno migliorato significativamente la qualità della vita rispetto alla chemioterapia.

In Italia, entrambi gli iPARP sono rimborsati per il trattamento del carcinoma mammario metastatico triplo negativo in pazienti con mutazione germinale di BRCA1/2.

L'approvazione EMA è avvenuta nel 2018 a cui fatto seguito quella AIFA il 16 Dicembre 2020 (pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 308 del 12/12/2020).

La rimborsabilità di olaparib richiede un precedente trattamento, in qualsiasi setting, con un'antraciclina, un taxano e sali di platino – questi ultimi con un DFI di almeno 12 mesi se ricevuti nel contesto (neo)adiuvante – ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti.

La rimborsabilità di talazoparib prevede invece una precedente terapia con antraciclina e/o un taxano e sali di platino – questi ultimi con un DFI di almeno 6 mesi se ricevuti nel contesto (neo)adiuvante – ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti.

5. Sacituzumab govitecan, è indicato e rimborsato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella triplo negativo metastatico o non resecabile che abbiano ricevuto almeno 2 linee di chemioterapia (una delle quali in setting metastatico). L'approvazione EMA è avvenuta a Novembre 2021 a cui ha fatto seguito quella AIFA del 10 Agosto 2022 (pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 185 del 09/08/2022). Inizialmente solo le pazienti ricadute entro 12 mesi dal trattamento (neo)adiuvante potevano ricevere SG in seconda linea, mentre, a partire dal 04/03/2025 è stata aggiornata la scheda EDC consentendo l'eleggibilità anche delle pazienti che avevano effettuato una precedente terapia (neo)adiuvante e che erano ricadute oltre i 12 mesi dal trattamento. Per le pazienti non sottoposte a trattamento nei setting precoci (adiuvante

e neoadiuvante) e quindi metastatiche de novo, SG è prescrivibile a partire dalla terza linea. I dati a supporto di SG nella patologia triplo negative derivano dallo studio clinico ASCENT, nel quale SG ha determinato un beneficio statisticamente significativo in termini di PFS (4,8 vs 1,7 mesi HR:0,41) e OS (11,8 vs 6,9 mesi HR: 0,51) rispetto alla chemioterapia a scelta dello sperimentatore.

6. Come precedentemente ricordato, nello studio di fase III DESTINY-Breast04 T-DXd è stato confrontato con chemioterapia a scelta dell'investigatore (capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel) in pazienti con carcinoma mammario metastatico e bassa espressione di HER2 (malattia HER2-low), che avevano ricevuto una o due linee precedenti di chemioterapia. Lo studio, positivo sia in termini di incremento delle risposte obiettive, che di prolungamento della PFS e della OS, includeva un piccolo sottogruppo di pazienti (n=60) con malattia triplo negativa dove il beneficio clinico ottenuto con T-DXd è stato conservato. Questo trattamento ha ricevuto indicazione e approvazione da parte di AIFA ed è attualmente rimborsato dal SSN e quindi prescrivibile in pazienti con malattia triplo-negativa metastatica sottoposto ad almeno una linea di chemioterapia. È opportuno ricordare che non esistono, ad oggi, studi che abbiano eseguito un confronto diretto tra SG e T-DXd. Pertanto, non è possibile definire quale dei due farmaci sia da preferire nel trattamento della malattia triplo-negativa HER2-low. Altresì, è doveroso però specificare che sulla base della maggiore robustezza del dato clinico di efficacia prodotto per SG (trial di fase III dedicato alla malattia triplo negativa, beneficio in OS) quest'ultimo dovrebbe essere preferito a T-DXd, rimanendo comunque accettabili differenti scelte su base individuale.
7. Il trattamento chemioterapico mantiene un ruolo centrale nell'algoritmo terapeutico del carcinoma mammario avanzato triplo negativo. In Italia, la combinazione di paclitaxel e bevacizumab biosimilare è indicata 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.

È doveroso riportare che, disponendo di due anticorpi farmaco coniugati indicati e rimborsati nel setting metastatico sia per la malattia ER+ che triplo-negativa, numerose analisi retrospettive e case series hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di strategie di trattamento che prevedessero l'uso sequenziale dei due farmaci. In assenza di dati prospettici è emerso che solitamente l'uso del secondo ADC si associa ad una ridotta efficacia (a prescindere da quale farmaco venga usato prima e quale dopo) suggerendo la possibilità della esistenza di meccanismi di resistenza solo in

parte noti.

Percorso follow-up per persone con neoplasia mammaria progressa

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 9**). 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, è raccomandata a cadenza annuale. Quando l'indagine mammografica è inconcludente risulta utile l'esecuzione dell'ecografia mammaria, seppure non sia indicata come parte integrante dell'imaging mammario di sorveglianza post-chirurgica. Diversamente, la RM mammaria è indicata nel follow-up di donne ad alto rischio di malattia in presenza di mutazione BRCA nota o di una storia familiare fortemente suggestiva per sindrome oncologica eredo-familiare. Le pazienti in trattamento con iCDK4/6 e iPARP dovrebbero essere sottoposte a controlli periodici di esami bioumorali come da scheda tecnica dei farmaci.

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

Per i pazienti che hanno ricevuto trattamento di radioterapia sul lato sinistro, antracicline o terapia anti-HER2 è raccomandata la valutazione della funzionalità cardiaca. La sorveglianza con follow-up a lungo termine deve basarsi sul rischio di tossicità cardiovascolare di ciascun paziente e dipende dal rischio evidenziato alla valutazione basale, dal tipo di trattamento antitumorale e dal riscontro di tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale in corso di trattamento. In generale, si consiglia la valutazione cardiaca del LVEF mediante ecocardiogramma in corso di trattamento (ogni 3-6 mesi) e a 18 e 24 mesi dall'inizio del trattamento (neo)adiuvante a base di trastuzumab, pertuzumab o TDM1 e a 6 mesi dal termine della chemioterapia contenente antracicline, da ripetere annualmente per 2 o 3 anni e quindi ogni 3-5 anni. In caso di trattamento con tamoxifene, la valutazione ginecologica iniziale e quindi a cadenza annuale dovrebbe essere raccomandata associando l'ecografia transvaginale sulla base del rischio individuale di neoplasia endometriale.

Si rimanda al consulto delle principali e dedicate linee guida internazionali per la disamina del

monitoraggio degli eventi avversi immuno-correlati all'uso della terapia con inibitori del checkpoint immunitario (ICI).

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.

Figura 9. Percorso di follow-up per paziente con pregressa patologia mammaria

SOTTOTIPO E STADIO	TERAPIE RICEVUTE	VISITE CLINICHE	ESAMI STRUMENTALI SENOLOGICI MAMMOGRAFIA (CON TOMOSINTESI)	ESAMI BIOUMORALI SPECIFICI	ESAMI STRUMENTALI
HR+/HER2-, Stadio I	Chirurgia ± Chemio + Ormonoterapia (OT) ± Radio	6-12 mesi × 5 anni, poi annuale x 5 anni	Mammografia (con tomosintesi) annuale Ecografia solo se mammella densa o dubbi clinici/cicatrici sospette	Esami ematochimici solo se cl clinicamente indicati	Se farmaci cardiotossici: -Eco cardiaca a 6 mesi dal termine, poi annuale × 2/3 anni e ogni 3/5 anni. MOC ogni 2 anni, visita ginecologica ± Eco TV se OT con Tamoxifene da valutare in base a fattori di rischio e/o sintomi
HR+/HER2-, Stadio II-III	Chirurgia ± Chemio + OT ± Radio	3-6 mesi × 3 anni, poi 6-12 mesi × 2 anni, poi annuale x 5 anni	Mammografia (con tomosintesi) annuale Ecografia solo se mammella densa o dubbi clinici/cicatrici sospette	Esami ematici come da scheda tecnica e se tossicità sospetta da: -CDK4/6i (ribociclib o abemaciclib) - PARPi (olaparib)	Se farmaci cardiotossici: -Eco cardiaca a 6 mesi dal termine, poi annuale × 2/3 anni e ogni 3/5 anni. MOC ogni 2 anni, visita ginecologica ± ECO TV se OT con

					Tamoxifene, da valutare in base a fattori di rischio e/o sintomi
HR+ o HR- HER2+, Stadio I-III	Chemio + Trastuzumab ± Pertuzumab + Chirurgia ± Radio ± OT	3-6 mesi × 3 anni, poi semestrale × 2 anni, poi annuale x 5 anni	Mammografia (con tomosintesi) annuale Ecografia solo se mammella densa o dubbi clinici/cicatrici sospette	Esami ematochimici solo se clinicamente indicati	Eco cardiaca al basale, ogni 3-4 mesi durante terapia, poi a 18 mesi e a 24 mesi. MOC ogni 2 anni, esami ginecologici ± EcoTV se OT con Tamoxifene, da valutare in base a fattori di rischio e/o sintomi TAC/PET/scintigrafia se sintomi sospetti per recidiva
Triplo Negativo, Stadio I	Chirurgia + Chemio ± Radio	3-6 mesi × 3 anni, poi semestrale × 2 anni poi annuale x 5 anni	Mammografia (con tomosintesi) annuale Ecografia solo se mammella densa o dubbi clinici/cicatrici sospette	Esami ematochimici solo se clinicamente indicati	Se farmaci cardiotossici: -Eco cardiaca a 6 mesi dal termine, poi annuale × 2/3 anni e ogni 3/5 anni. TAC/PET/scintigrafia se sintomi sospetti per recidiva
Triplo Negativo, Stadio II-III	(Neo)adiuvante Chemio ± Pembrolizumab + Chirurgia ± Radio	Ogni 3-6 mesi × 3 anni, poi 6 mesi × 2 anni poi annuale x	Mammografia (con tomosintesi) annuale Ecografia solo se mammella densa o	Esami ematici come da scheda tecnica e se tossicità sospetta da:	Se farmaci cardiotossici: -Eco cardiaca ogni 3-6 mesi, poi annuale × 2/3 anni e ogni 3/5

		5 anni	dubbi clinici/cicatrici sospette	- PARPi (olaparib) -Tossicità a lungo termine da ICIs	anni. TAC/PET/scintigrafia se sintomi sospetti per recidiva
--	--	--------	--	---	---

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 (DD n 626 del 29/09/2023 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 ulteriori valutazioni nel corso dell'iter terapeutico in caso di recidiva.

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.

I GOM sono aziendali o interaziendali

Primo contatto e presa in carico del 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.

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.

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) dal case manager, prima per definire il percorso diagnostico e poi per decidere la terapia.

Comunicazione al paziente

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 ove il medico comunica l'indicazione diagnostica-terapeutica decisa dal GOM e consegna il verbale.

Il verbale del GOM 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 dal coordinatore o da un componente 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. Tipi di completamento sono: Follow-up, Chemio, Radio, Chemio-Radio, Ormonoterapia, Immunoterapia, Target therapy, Chirurgia, Sorveglianza clinico-strumentale, Indicazione al percorso oncogenetico, Non indicazione al percorso oncogenetico, Terapia radiorecettoriale (PRRT) e Ormonoterapia/Radioterapia.

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.

Deviazioni rispetto alle Linee Guida: il GOM da indicazione che differisce dalle normali linee guida

(es. per età avanzata, comorbilità ecc)

Fuori Rete Regionale: il paziente vuole essere seguito extra-regione

Aggiornamento scheda chiusa in piattaforma ROC

All'interno della piattaforma ROC è stata implementata una funzionalità che consente di inserire una scheda GOM aggiornata successivamente alla chiusura della scheda iniziale, che contiene la prima indicazione del GOM. Questa nuova possibilità ha l'obiettivo di completare e perfezionare l'iter terapeutico del paziente, garantendo una gestione più dettagliata e continua del percorso di cura.

Ricerca Scheda Chiusa

Effettuato l'accesso alla piattaforma ROC, è necessario cercare il paziente tra le schede chiuse. Per farlo, occorre aprire la sezione "Chiuse", che contiene l'elenco di tutti i pazienti che hanno completato il percorso GOM e per i quali è stata indicata ed effettuata la prima decisione terapeutica/assistenziale. Una volta aperta la lista delle schede dei pazienti chiusi, si può procedere con la ricerca del paziente. Per una ricerca più rapida ed efficace, si consiglia di utilizzare il Codice ROC o il Codice Fiscale.

Inserimento scheda aggiornata

Dopo aver individuato il paziente, si accede alla sua scheda e si apre la sezione "Allegato".

Una volta aperta la sezione, selezionare "ALTRO" come Tipo di allegato e inserire "Aggiornamento verbale GOM" nella Descrizione. Successivamente, caricare il file in formato PDF, inviarlo e l'aggiornamento verrà archiviato nella piattaforma ROC.

Continuità territoriale, Attivazione ADI

Per accompagnare le dimissioni dei pazienti (potenziali pazienti bed blocker che, per motivi di fragilità fisica e/o sociale, rallentano e bloccano la dimissione ospedaliera) verso la presa in carico presso i servizi e setting di cure intermedie ad hoc per ciascun caso, la regione Campania ha attivato la piattaforma SINFONIA- Centrale Operativa Territoriale (COT) (<https://cot.soresa.it/>). I professionisti dei GOM possono inviare una segnalazione per un proprio assistito tramite la piattaforma COT; tale segnalazione verrà presa in carico e gestita da parte della struttura/servizio ricevente.

Per tutti i pazienti non ricoverati, Il case manager del GOM su indicazione medica può richiedere l'attivazione della continuità territoriale e dell'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) tramite la piattaforma ROC utilizzando la scheda servizi. Tale richiesta può avvenire sia per pazienti ancora in

trattamento oncologico che per paziente non più in cura

In accordo con le sette ASL è stata inserita un'unica scheda dei servizi, che include le informazioni cliniche del paziente e le prestazioni richieste, così da facilitare e migliorare la presa in carico del Territorio.

In piattaforma c'è anche la possibilità di richiedere la fornitura di ausili (letto articolato, materasso antidecubito, couch assist, ventilazione meccanica a lungo termine deambulatore e comunicatore) e di inviare una richiesta per l'attivazione di Hospice. Ai fini della richiesta è obbligatorio allegare la relazione clinica del GOM e compilare in modo completo la scheda di seguito riportata in modalità informatizzata.

Tramite la piattaforma il GOM richiedente ha la possibilità di verificare la effettiva avvenuta presa in carico dal Territorio. Il MMG inviante al GOM riceverà informativa attraverso la stessa piattaforma.

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD
Salve D'ERRICO DAVIDE

Servizi

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
N. Scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico

- Paziente
- Organi di rete
- Checklist ingresso
- Allegati
- Servizi territoriali
- Chiusura
- Stampa

Indirizzo diverso da residenza

* Data presunta dimissione

* Relazione Servizi

Il paziente è metastatico

Il paziente ha effettuato tampone COVID-19 nelle 72 h precedenti?

Familiari con sintomi o tampone effettuato per COVID-19?

I conviventi sono stati vaccinati?

Altre infezioni in atto?

Se sì, specificare

Il paziente presenta sintomi riconducibili al COVID-19?

Il paziente è stato vaccinato?

Precedenti trattamenti attuati

Chirurgia <input type="checkbox"/>	Chemioterapia endovenosa <input type="checkbox"/>	Radioterapia <input type="checkbox"/>
Terapia oncologica orale <input type="checkbox"/>	Ormonoterapia <input type="checkbox"/>	Nessuno <input type="checkbox"/>

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD
Salve D'ERRICO DAVIDE

Aspettativa di vita (presunta)

< 10 giorni < 3 mesi 3- 6 mesi > 6 mesi

Il paziente è pianamente informato dalla diagnosi

Il paziente è pianamente informato della prognosi

È presente un caregiver attivo

Comorbilità (barrare le comorbilità presenti)

Cardiopatia organica: valvulopatie, endo-mio-pericardite, aritmie secondarie a tali patologie <input type="checkbox"/>	Cardiopatia ischemica: IMA, angina pectoris e aritmie causate da ischemia <input type="checkbox"/>
Disturbi primitivi del ritmo e della conduzione: aritmie in assenza di cardiopatia organica ed ischemica <input type="checkbox"/>	Insufficienza cardiaca congestizia da cause extracardiache: es cuore polmonare cronico, insufficienza renale <input type="checkbox"/>
Ipertensione arteriosa <input type="checkbox"/>	Accidenti vascolari cerebrali <input type="checkbox"/>
Diabete Mellito <input type="checkbox"/>	Malattie endocrine <input type="checkbox"/>
Piaghe da decubito <input type="checkbox"/>	Malattie epato-biliari <input type="checkbox"/>
Malattie osteo-articolari <input type="checkbox"/>	Malattie gastrointestinali <input type="checkbox"/>
Parkinsonismi <input type="checkbox"/>	Depressione <input type="checkbox"/>
Deficit sensoriali <input type="checkbox"/>	Vasculopatie periferiche <input type="checkbox"/>
	Malattie respiratorie <input type="checkbox"/>
	Malattie renali <input type="checkbox"/>
	Malnutrizione <input type="checkbox"/>
	Anemia <input type="checkbox"/>

HOME PAZIENTI SCHEDE - CAMBIO PASSWORD Salve D'ERRICO DAVIDE

Sintomi principali (barrare le caselle se compaiono i sintomi indicati)

Agitazione	<input type="checkbox"/>	Angoscia	<input type="checkbox"/>	Anoressia	<input type="checkbox"/>
Ansia	<input type="checkbox"/>	Astenia/Fatica	<input type="checkbox"/>	Cefalea	<input type="checkbox"/>
Confusione	<input type="checkbox"/>	Delirium	<input type="checkbox"/>	Depressione	<input type="checkbox"/>
Diarrea	<input type="checkbox"/>	Disfagia	<input type="checkbox"/>	Dispepsia	<input type="checkbox"/>
Dispnea	<input type="checkbox"/>	Edemi	<input type="checkbox"/>	Emorragia	<input type="checkbox"/>
Febbre	<input type="checkbox"/>	Insonnia	<input type="checkbox"/>	Mucosite	<input type="checkbox"/>
Prurito	<input type="checkbox"/>	Xerostomia	<input type="checkbox"/>	Stipsi	<input type="checkbox"/>
Sudorazione	<input type="checkbox"/>	Tosse	<input type="checkbox"/>	Tremori/Mioclonie	<input type="checkbox"/>
Vertigini	<input type="checkbox"/>	Vomito/Nausea	<input type="checkbox"/>		

Altre Problematiche

Alcolismo	<input type="checkbox"/>	Tossicodipendenza	<input type="checkbox"/>	Problemi psichiatrici	<input type="checkbox"/>
-----------	--------------------------	-------------------	--------------------------	-----------------------	--------------------------

INDICE DI KARNOFSKY

Indice di Karnofsky:

HOME PAZIENTI SCHEDE - CAMBIO PASSWORD Salve D'ERRICO DAVIDE

SCALA ECOG

- 0 - Asintomatico (completamente attivo, in grado di svolgere tutte le attività)
- 1 - Sintomatico ma completamente ambulatoriale (limitato in attività fisicamente faticose ma ambulatoriale e in grado di eseguire lavori di natura leggera o sedentaria. Ad esempio lavori domestici leggeri, lavori d'ufficio)
- 2 - Sintomatico, < 50% a letto durante il giorno (Deambulante e capace di prendersi cura di sé, ma incapace di svolgere qualsiasi attività lavorativa. Fino a circa il 50% delle ore di veglia)
- 3 - Sintomatico, > 50% a letto, ma non relegato (Capace solo di cura di sé limitata, limitato al letto o alla sedia 50% o più delle ore di veglia)
- 4 - Relegato a letto (completamente disabilitato. Non è possibile eseguire alcuna cura personale. Totalmente limitato al letto o alla sedia)
- 5 - Morte

ATTIVITA' ASSISTENZIALI RICHIESTE

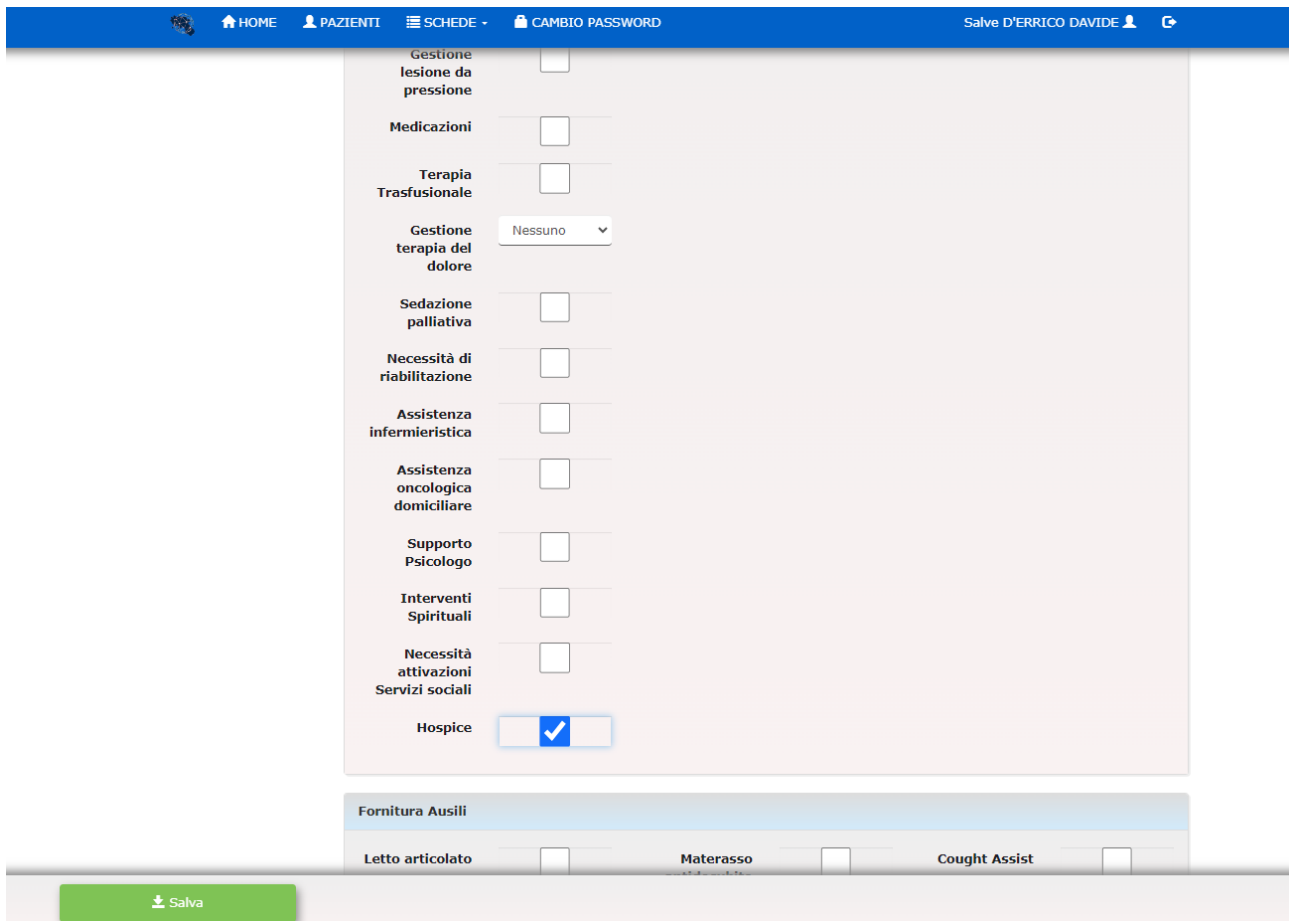
Nutrizione artificiale	<input type="checkbox"/>
Ossigenoterapia	<input type="checkbox"/>
Gestione accessi venosi già posizionati	<input type="text" value="Nessuno"/>
Gestione Stomie	<input type="checkbox"/>
Gestione incontinenza	<input type="text" value="Nessuno"/>
Gestione	<input type="checkbox"/>

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD Salve D'ERRICO DAVIDE

Gestione catetere vescicale	<input type="checkbox"/>
Gestione drenaggi	<input type="checkbox"/>
Gestione lesione da pressione	<input type="checkbox"/>
Medicazioni	<input type="checkbox"/>
Terapia Trasfusionale	<input type="checkbox"/>
Gestione terapia del dolore	Nessuno ▾
Sedazione palliativa	<input type="checkbox"/>
Necessità di riabilitazione	<input type="checkbox"/>
Assistenza infermieristica	<input type="checkbox"/>
Assistenza oncologica domiciliare	<input type="checkbox"/>
Supporto Psicologo	<input type="checkbox"/>
Interventi Spirituali	<input type="checkbox"/>
Necessità attivazioni Servizi sociali	<input type="checkbox"/>

Fornitura Ausili

Letto articolato	<input type="checkbox"/>	Materasso antidecubito	<input type="checkbox"/>	Cought Assist	<input type="checkbox"/>
Ventilazione meccanica a lungo termine	<input type="checkbox"/>	Deambulatore	<input type="checkbox"/>	Comunicatore	<input type="checkbox"/>



HOME PAZIENTI SCHEDE - CAMBIO PASSWORD Salve D'ERRICO DAVIDE

Gestione lesione da pressione

Medicazioni

Terapia Trasfusionale

Gestione terapia del dolore Nessuno ▾

Sedazione palliativa

Necessità di riabilitazione

Assistenza infermieristica

Assistenza oncologica domiciliare

Supporto Psicologo

Interventi Spirituali

Necessità attivazioni Servizi sociali

Hospice

Fornitura Ausili

Letto articolato Materasso Cought Assist

Salva

Rete Cardioncologica (CardioROC)

Nella piattaforma ROC è stato attivato il servizio di valutazione cardiologica per i pazienti oncologici a grave rischio cardiologico.

La rete di cardiologi ha ricevuto le credenziali ROC per accedere al nuovo servizio di valutazione. La richiesta di consulenza cardiologica può essere inoltrata dal medico oncologo o case manager del GOM di interesse tramite la compilazione di una scheda (**Figura 5**). Possono essere segnalati solo i pazienti con importanti fattori di rischio cardiovascolare o precedenti eventi cardiovascolari che possono condizionare la scelta del trattamento oncologico.

Il cardiologo prenderà in carico la scheda del paziente GOM entro sette giorni dalla segnalazione e procederà al consulto cardiologico, compilando la specifica scheda di presa in carico e allegando la propria relazione (**Figura 6**).

Precedenti cardiologici noti Si No

Se si specificare:

<input type="checkbox"/> Insufficienza cardiaca	<input checked="" type="checkbox"/> Iperensione arteriosa	<input type="checkbox"/> Infarto miocardico-cardiopatia ischemica
<input type="checkbox"/> Arteriopatia obliterante periferica	<input type="checkbox"/> Iperensione polmonare	<input type="checkbox"/> Tromboembolismo venoso
<input type="checkbox"/> Fibrillazione atriale e altre aritmie	<input type="checkbox"/> Allungamento del tratto QT	
<input checked="" type="checkbox"/> Altro	<input type="text" value="Insufficienza valvolare mitralica di grado 1"/>	

Il paziente assume terapia cardiologica Si No

Terapia oncologica attuale:

<input type="checkbox"/> Chirurgia	<input type="checkbox"/> Chemioterapia	<input type="checkbox"/> Farmaci a bersaglio molecolare
------------------------------------	--	---

Radioterapia su campo cardiaco:

<input type="checkbox"/> Attuale	<input type="checkbox"/> Pregressa	<input type="checkbox"/> Nessuna
----------------------------------	------------------------------------	----------------------------------

Trattamenti antineoplastici precedenti: Si No

Comorbidità

<input type="checkbox"/> CKD	<input type="checkbox"/> BPCO	<input type="checkbox"/> Diabete
<input type="checkbox"/> Epatopatia	<input type="checkbox"/> Anemia	
<input checked="" type="checkbox"/> Altro	<input type="text" value="gozzo tiroideo"/>	

Figura 5

Consulenza cardiologica per paziente complesso

Anamnesi generale

* Allegato Referto [Scarica documento](#)

Fattori di rischio cardiovascolare

Diabete	<input type="checkbox"/>	IperensioneArteriosa	<input type="checkbox"/>	Dislipidemia	<input type="checkbox"/>	Fumo	<input type="checkbox"/>
Obesita	<input type="checkbox"/>	Familiarita	<input type="checkbox"/>				
Pressione Arteriosa:	<input type="text"/>	/	<input type="text"/>	mm/Hg			

Precedenti eventi cardiovascolari

Insufficienza cardiaca	<input type="checkbox"/>	Iperensione arteriosa	<input type="checkbox"/>	Infarto miocardico-cardiopatía ischemica	<input type="checkbox"/>	Arteriopatía obliterante periferica	<input type="checkbox"/>
Iperensione polmonare	<input type="checkbox"/>	Tromboembolismo venoso	<input type="checkbox"/>	Fibrillazione atriale e altre aritmie	<input type="checkbox"/>	Allungamento del tratto QT	<input type="checkbox"/>

Comorbidità

CKD	<input type="checkbox"/>	BPCO	<input type="checkbox"/>	Diabete	<input type="checkbox"/>	Epatopatía	<input type="checkbox"/>
Anemia	<input type="checkbox"/>	Altro	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>			

Anamnesi farmacologica prossima e remota

Terapia oncologica attuale

Antracicline	<input type="checkbox"/>	Fluoropirimidine	<input type="checkbox"/>	Composti del platino	<input type="checkbox"/>	Agenti alchilanti	<input type="checkbox"/>
Taxani	<input type="checkbox"/>	Inibitori HER 2	<input type="checkbox"/>	Inibitori VEGF	<input type="checkbox"/>	Inibitori BCR-ABL	<input type="checkbox"/>
Inibitori del proteasoma	<input type="checkbox"/>	Inibitori del checkpoint immunitario	<input type="checkbox"/>	Ormonoterapia	<input type="checkbox"/>	Inibitori di BRAF	<input type="checkbox"/>
Inibitori di ALK	<input type="checkbox"/>	Inibitori HDAC	<input type="checkbox"/>	Inibitori della tirosin-chinasi di Bruton	<input type="checkbox"/>	Immunoterapia CAR-T	<input type="checkbox"/>
TKIs	<input type="checkbox"/>	Altro	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>			
Scrivere i nomi dei farmaci:	<input type="text"/>						

Figura 6

Valutazione per Trial Clinico

Tra gli obiettivi della Rete Oncologica Campana c'è quello di favorire l'inserimento dei pazienti in studi clinici e promuovere in modo sinergico la ricerca e innovazione in campo oncologico e per questo motivo che la piattaforma è stato inserito altro servizio: ***Trial Clinico***.

I pazienti che devono essere valutati per una terapia sperimentale, avendo dato consenso a questa valutazione, vengono inviati da qualsiasi Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) ai GOM degli altri centri per la stessa patologia per essere valutati per una terapia sperimentale (incluso studi clinici di fase I). La richiesta giunge contemporaneamente a tutti gli altri GOM della patologia e ai centri di fase 1 aggiunti nel sistema. I GOM e i centri di fase 1 potranno prendere in carico la richiesta per valutare i criteri per l'arruolamento. Questa fase non dovrà superare i 5 giorni. Se il paziente non è arruolabile per i criteri di inclusione la richiesta viene rimessa in rete per eventuali altri protocolli di altri GOM utilizzando il tasto rimetti in rete.

La richiesta del GOM avviene con la compilazione di una scheda di segnalazione ed allegando il verbale del GOM.

Nella scheda i campi richiesti sono:

- **Il n° linee di trattamento precedenti**
- **Le condizioni cliniche del paziente (performance status ECOG)**
- **Eventuali comorbidità**
- **Candidabile ad una terapia standard. (il case manager che lo prende in carico per l'eventuale trial, nel caso di impossibilità ad arruolarlo, rinvia il paziente al centro di provenienza.**
- **Metastasi cerebrali**
- **Disponibile NGS (se è già noto lo stato di MSI e/o altri "target")**

Il case manager riceverà la segnalazione in piattaforma e con il medico responsabile del protocollo sperimentale prende in carico il paziente ed organizza una prima visita entro 5 giorni per iniziare eventuale screening per il protocollo, o in caso contrario rimetterà in rete la richiesta.

I Centri di Fase I sono: A.O.U. Federico II, I.N.T. Fondazione G. Pascale e A.O.U. Vanvitelli

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
N. Scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico

- Paziente
- Organi di rete
- Checklist ingresso
- Allegati
- Servizi territoriali
- Trial clinico
- Chiusura
- Stampa

N° linee di trattamento precedenti

Le condizioni cliniche del paziente

Performance status ECOG

Eventuali comorbidità

Candidabile ad una terapia standard

Metastasi cerebrali

Disponibile NGS

MSI e/o altri Target

Invia

Valutazione nutrizionale e psico-oncologica

La presa in carico dei GOM deve avvenire in maniera olistica includendo anche l'aspetto psico-sociale e nutrizionale. La piattaforma ROC dà la possibilità di inserire nella sezione "allegati" la relazione nutrizionale e psicologica a testimonianza del percorso di screening previsto dai due PDTA specifici.

HOME PAZIENTI SCHEDA CAMBIO PASSWORD Salve D'ERRICO DAVIDE

Scheda / Chiusura / Scheda / Servizi / test oncogenomici / trial clinico / Rete cardiologica / Allegati

Allegati

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
N. Scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico

Paziente

Organi di rete

Checklist ingresso

Allegati

Servizi territoriali

Chiusura

Stampa

Tipo Allegato

Descrizione

File Nessun file selezionato

HOME PAZIENTI SCHEDA CAMBIO PASSWORD Salve D'ERRICO DAVIDE

Scheda / Chiusura / Scheda / Servizi / test oncogenomici / trial clinico / Rete cardiologica / Allegati

Allegati

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
N. Scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico

Paziente

Organi di rete

Checklist ingresso

Allegati

Servizi territoriali

Chiusura

Stampa

Tipo Allegato

Descrizione

File Nessun file selezionato

CICERO

All'interno della piattaforma ROC è stato implementato un nuovo modulo dedicato alla gestione della messaggistica tra gli utenti. Questo strumento è stato progettato per semplificare e velocizzare lo scambio di informazioni relative a specifiche pratiche, garantendo una comunicazione chiara, organizzata e facilmente accessibile.

Il modulo di messaggistica consente agli utenti di:

- Scambiare messaggi in tempo reale relativi a una pratica specifica.
- Tenere traccia dello storico delle conversazioni, facilitando il recupero di informazioni precedenti in ogni momento.
- Ricevere notifiche via email contemporaneamente all'invio del messaggio, assicurando che nessuna comunicazione importante venga trascurata.

Questa funzionalità è stata introdotta con l'obiettivo di rendere più efficace la collaborazione tra gli utilizzatori della piattaforma, eliminando la necessità di strumenti esterni per la comunicazione e centralizzando tutte le informazioni in un unico luogo.

Nel corso di questa guida, esploreremo il funzionamento del modulo, le sue caratteristiche principali e come utilizzarlo al meglio per migliorare la gestione delle pratiche all'interno di ROC.

Per l'invio di un messaggio è possibile cliccare sull'icona della busta dal menu schede come riportato di seguito:

Regione Campania Salve [nome] [avatar] [refresh]

ROC Rete Oncologica Campania

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD

Schede

Schede

Ricerca scheda

N. Scheda: [input] Cognome: [input] Codice Fiscale: [input] Dal: [input] Al: [input]

Chiusa [v] Servizi [v] Segnalatore [v] A.O.U. FEDERICCO [v] GOM Epatok [v] Cerca Esporta in CSV

N. Scheda	<input type="checkbox"/> Paziente	GOM	Data	Segnalatore	Destinazione	Distretto	Status
<input checked="" type="checkbox"/> 2022028112	<input checked="" type="checkbox"/> [redacted] Messaggistica CICERO	GOM Epatok	09/06/2022	A.O.U. FEDERICO II	A.O.U. FEDERICO II	DISTRETTO 49	Chiusa
<input checked="" type="checkbox"/> 2022028111	<input checked="" type="checkbox"/> [redacted]	GOM Epatok	10/06/2022	A.O.U. FEDERICO II	A.O.U. FEDERICO II	DISTRETTO 43	Chiusa
<input checked="" type="checkbox"/> 2022028100	<input checked="" type="checkbox"/> [redacted]	GOM	10/06/2022	A.O.U. FEDERICO II	A.O.U. FEDERICO II	DISTRETTO 54	Chiusa

In questo modo si invia una richiesta per la pratica relativa agli attori coinvolti nel processo. Di seguito la maschera che mostra i destinatari del messaggio.

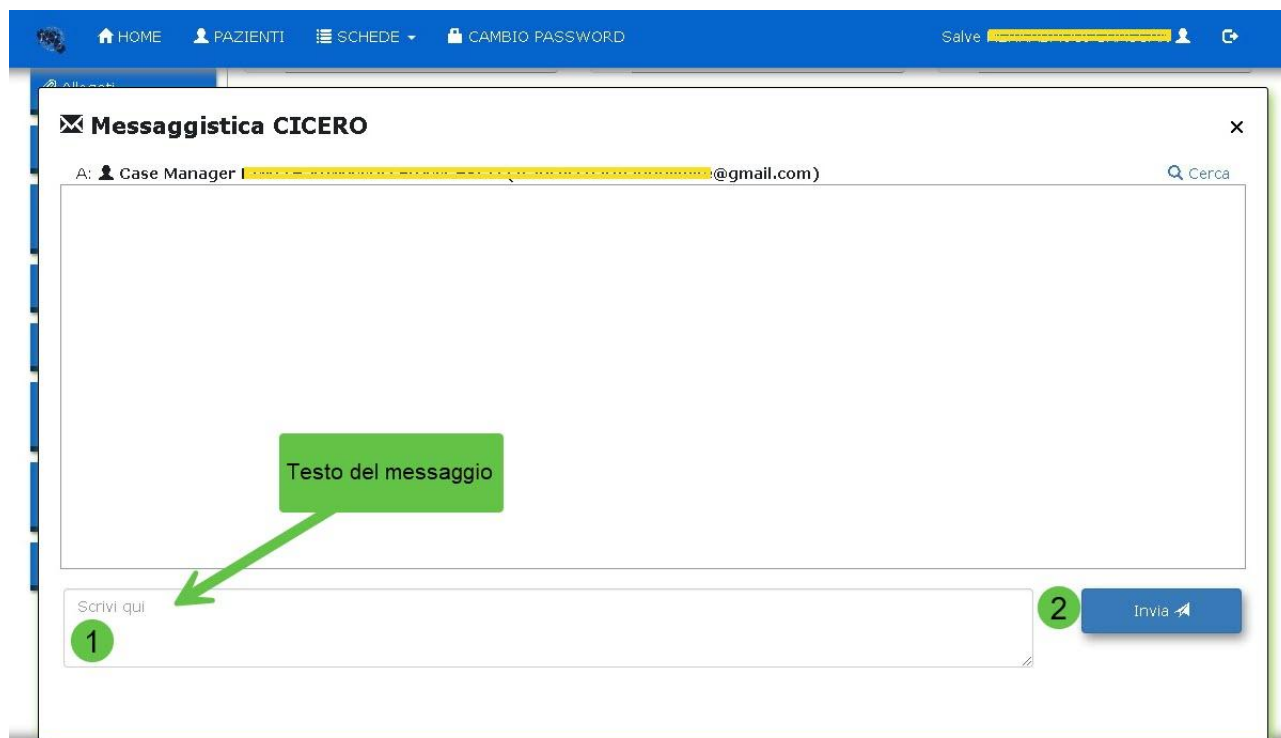
Regione Campania Salve [nome] [avatar] [refresh]

Messaggistica CICERO [close]

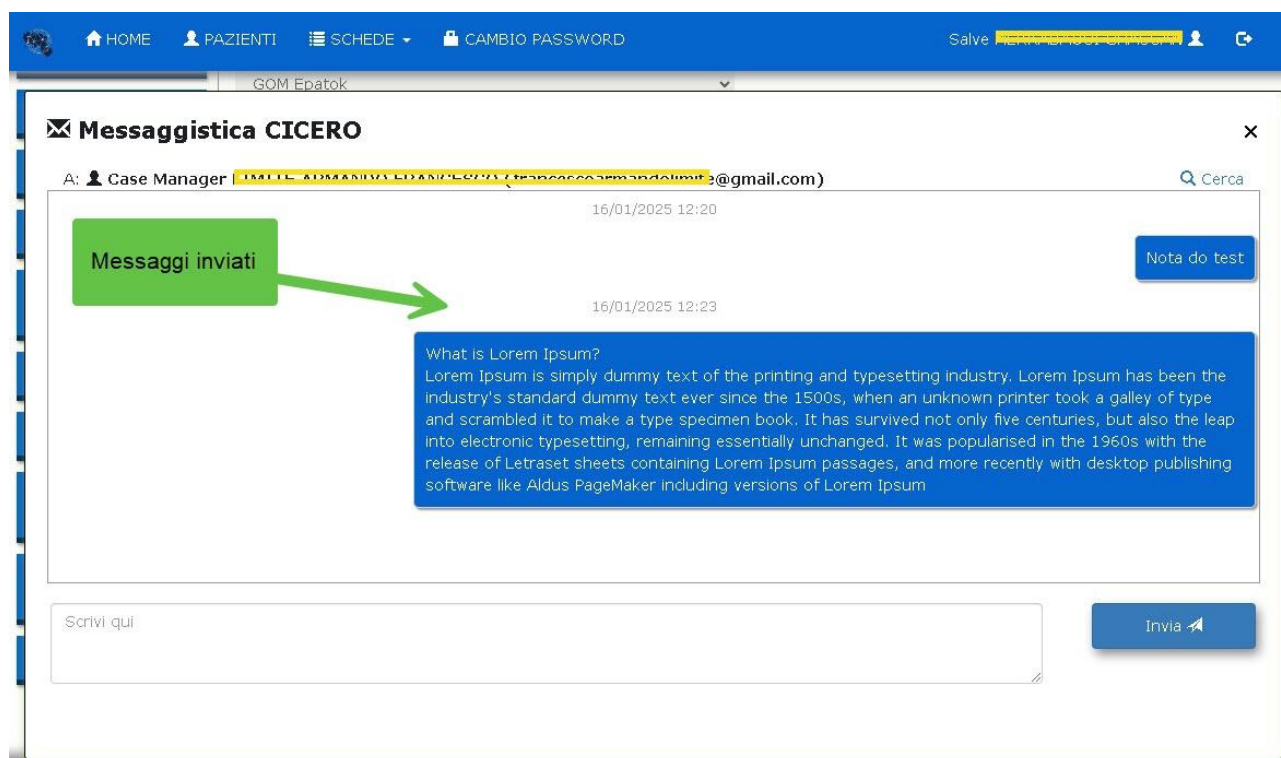
- Case Manager [redacted]
- (*) Referente [redacted]
- (*) MMG paziente [redacted]
- (*) ASL Napoli 3 Sud
- (*) DISTRETTO 49

Destinatari del messaggio

Selezionato il destinatario si apre la maschera per comporre il testo del messaggio.



Esempio di messaggi inviati.



I messaggi inviati arrivano sulla dashboard della Piattaforma con l'icona della busta e l'evidenza del numero di messaggi da leggere. Il colore dell'icona indica col: **Rosso** = da leggere; **Blu** = letta



Dashboard



Oppure è possibile vedere la busta della messaggistica nell'elenco delle schede:



Schede

Schede

Ricerca scheda

N. Scheda

Status

Codice Fiscale

A.O.U. FEDERICC

Dal

Gom

AI

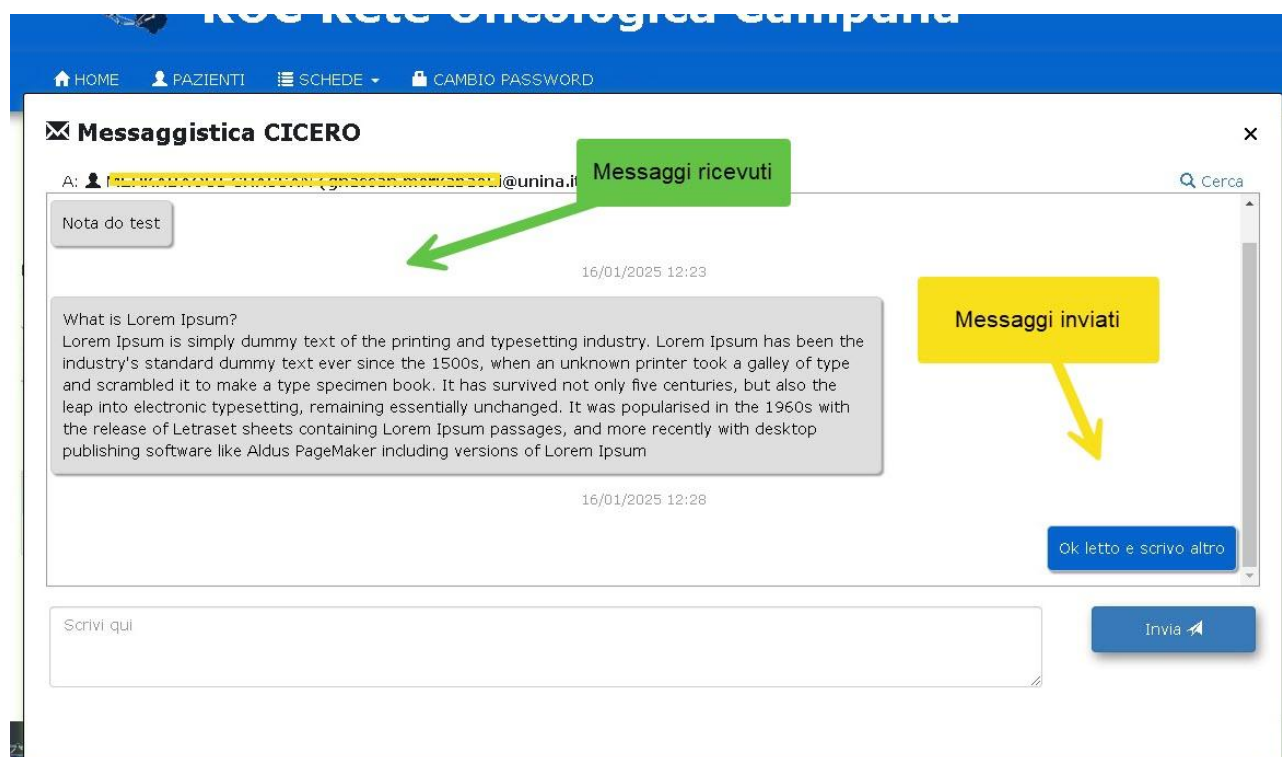
Cerca

Esporta in CSV

N. Scheda	Paziente	GOM	Data	Segnalatore	Destinazione	Distretto	Status
2022028112	 Visualizza Messaggi CICERO da Leggere	GOM Epatok	09/06/2022	A.O.U. FEDERICO II	A.O.U. FEDERICO II	DISTRETTO 49	Chiusa

Esempio di messaggi ricevuti.

Da questa maschera è possibile rispondere al messaggio ricevuto componendo la cronologia degli invii e delle ricezioni.



Esenzione 048

Nella piattaforma ROC (Rete Oncologica Campania) è stata introdotta una nuova funzionalità per semplificare il processo di richiesta dell'esenzione 048, dedicata alle persone affette da patologie oncologiche. Grazie a questa innovazione, l'assistito non è più obbligato a consegnare a mano la richiesta di esenzione in forma cartacea, evitando così ulteriori aggravii e risparmiando tempo prezioso.

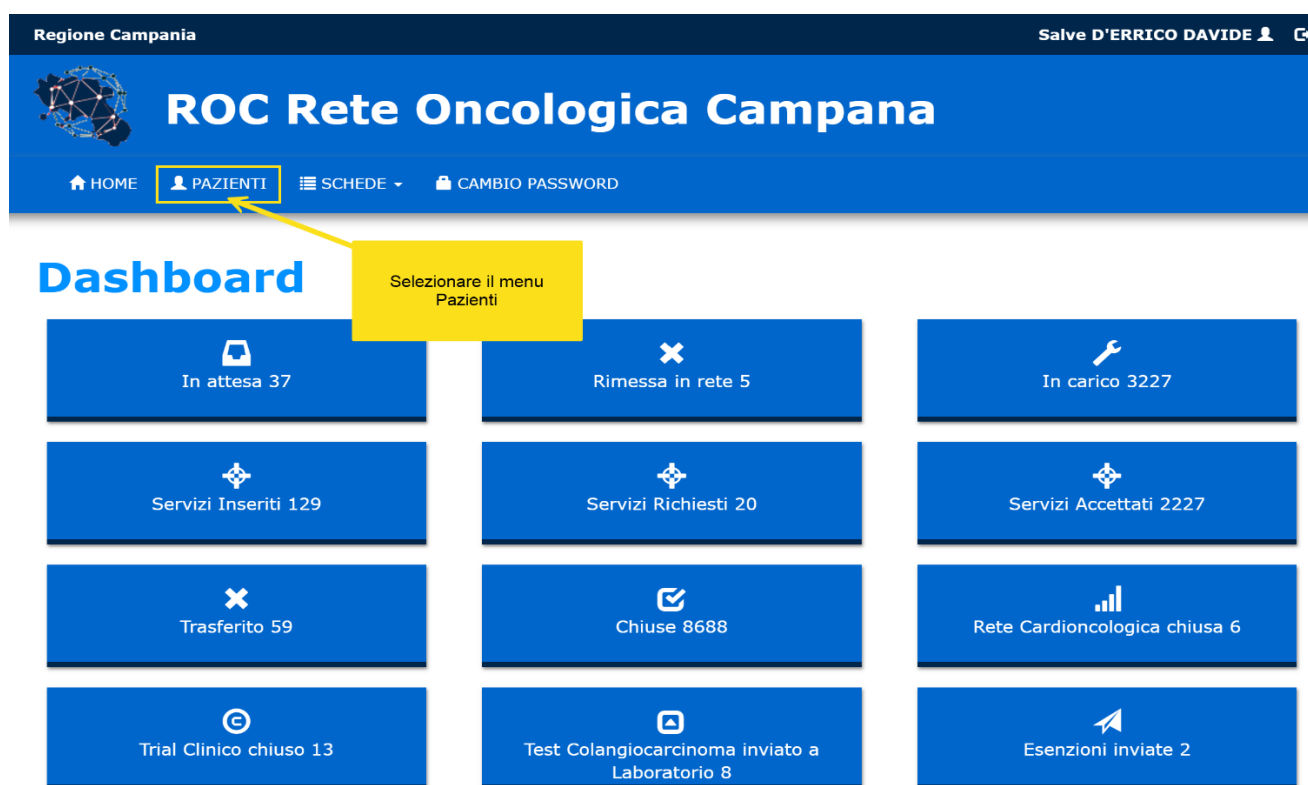
Il percorso digitale può essere attivato sia dai "Richiedenti" che dai Medici di Medicina Generale (MMG). I "Richiedenti" (specialisti medici del centro della rete) possono utilizzare la piattaforma per patologie gestite dalla ROC, mentre gli MMG possono attivare la procedura anche per patologie non trattate dalla rete oncologica. In ogni caso il MMG dovrà inserire una certificazione rilasciata da un medico specialista che attesti la patologia dell'assistito. Questa integrazione garantisce un processo più snello e accessibile, migliorando il supporto per i pazienti.

ATTENZIONE: La presente guida è rivolta prevalentemente ai Richiedenti, per i Medici MMG vedi

“Guida per i Medici MMG”

Inserimento Richiesta esenzione E048

Per inserire una richiesta di esenzione si deve selezionare l’assistito dal menu “**Pazienti**” come mostrato in figura seguente.



Regione Campania Salve D'ERRICO DAVIDE

ROC Rete Oncologica Campania

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD

Dashboard

Selezionare il menu Pazienti

In attesa 37	Rimessa in rete 5	In carico 3227
Servizi Inseriti 129	Servizi Richiesti 20	Servizi Accettati 2227
Trasferito 59	Chiuse 8688	Rete Cardioncologica chiusa 6
Trial Clinico chiuso 13	Test Colangiocarcinoma inviato a Laboratorio 8	Esenzioni inviate 2

Usando il filtro è possibile cercare l'assistito come mostrato di seguito. Si consiglia di usare il Codice Fiscale per tale ricerca.

Regione Campania Salve D'ERRICO DAVIDE

ROC Rete Oncologica Campania

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD

Esenzione / Pazienti

Nuova segnalazione

Ricerca paziente

Cognome
Nome
Data Nascita
Localita' Nascita
[Codice Fiscale]
Cerca

Cognome	Nome	Data Nascita	Codice Fiscale	Localita' Nascita
[Cognome]	[Nome]	[Data Nascita]	[Codice Fiscale]	MADDALONI

Note: Green box highlights search filters. Yellow box highlights tax code input. Numbers 1 and 2 indicate search steps.

Nella maschera dell'assistito è disponibile il Bottone **"Esenzione"**.

Salve D'ERRICO DAVIDE


Paziente

Crea Nuova Scheda
Servizi
Esenzione
Consenso

Nome	[Nome]	Cognome	[Cognome]	Sesso	M
Data Nascita	[Data Nascita]	Localita' Nascita	MADDALONI	Provincia Nascita	CE
Codice Fiscale	[Codice Fiscale]	Data Decesso	[Data Decesso]	CAP	81024
Localita'	MADDALONI	Provincia	CE		
Indirizzo	[Indirizzo]	Distretto	DISTRETTO 13		
ASL	ASL Caserta	Telefono	[Telefono]		
Email	[Email]				
MMG Cognome	GUIDA	MMG Nome	[MMG Nome]	MMG codice fiscale	[MMG codice fiscale]
MMG Telefono	[MMG Telefono]	E-mail	[E-mail]		
ID tessera sanitaria	[ID tessera sanitaria]	Data scadenza tessera	11/02/2027		

Note: Yellow box highlights the 'Esenzione' button. Yellow arrow points to it with the text 'Cliccare il Bottone Esenzione'.

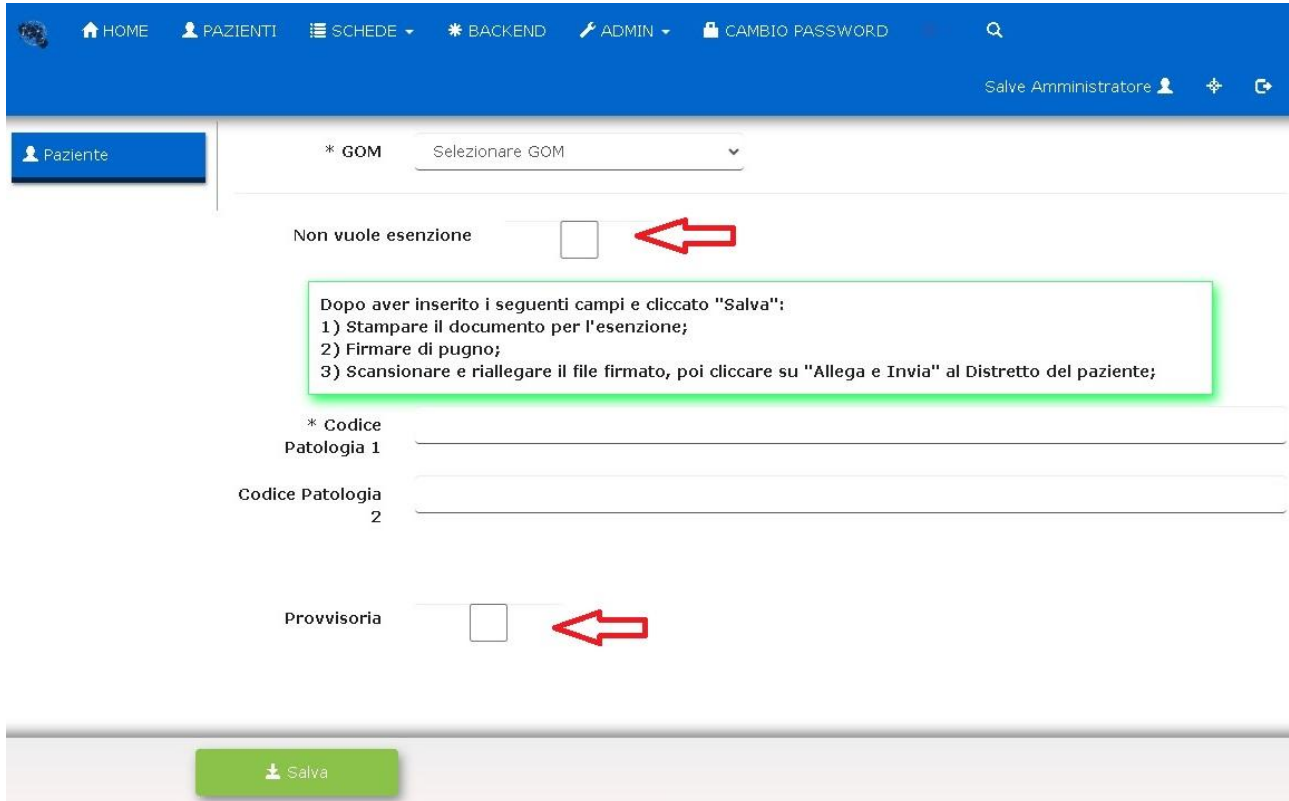
Nota: E' possibile richiedere l'Esenzione anche dalla scheda dell'Assistito.



The screenshot displays the user interface of the Rete Oncologica Campana system. At the top, a blue navigation bar contains the following elements: a globe icon, 'HOME', 'PAZIENTI', 'SCHEDE' (with a dropdown arrow), 'CAMBIO PASSWORD', and a 'Salve' button with a yellow profile icon. On the left side, a vertical menu of blue buttons includes: 'Paziente', 'Organi di rete', 'Checklist ingresso', 'Allegati', 'Servizi territoriali', 'Rete cardioncologica', 'Trial clinico', 'Chiusura', 'Esenzione 048' (highlighted with a yellow box and an arrow), and 'Stampa'. The main content area is divided into several sections: 'Scelta GOM ingresso' with a dropdown menu showing 'GOM Polmone'; 'Case Manager' with a person icon, a name field, a mobile phone icon, and an email icon; 'Centro segnalatore' with a text field containing 'A.O. DEI COLLI'; 'Centro destinazione' with a dropdown menu showing 'AZIENDA OSPEDALIERA DEI COLLI'; and a 'Richiesta Esenzione' button. Below these sections, the word 'Dettaglio' is displayed in large blue font.

Rifiuto Esenzione.

Nella maschera dell'esenzione è possibile biffare "Non vuole esenzione". In questo caso c'è un rifiuto da parte dell'assistito, pertanto, il sistema propone l'apposito modulo da scaricare e far firmare per la rinuncia. E' possibile anche indicare una richiesta provvisoria.



HOME PAZIENTI SCHEDE BACKEND ADMIN CAMBIO PASSWORD

Salve Amministratore

Paziente

* GOM

Non vuole esenzione

Dopo aver inserito i seguenti campi e cliccato "Salva":

- 1) Stampare il documento per l'esenzione;
- 2) Firmare di pugno;
- 3) Scansionare e riallegare il file firmato, poi cliccare su "Allega e Invia" al Distretto del paziente;

* Codice Patologia 1

Codice Patologia 2

Provvisoria

Salva



MODULO DI RIFIUTO RICHIESTA ESENZIONE 048

La Sig.ra ~~CE ENESE ANTONIETTA~~ nato a CASERTA (CE) il 21/11/1988 e
residente a ~~VIALE ROSSO VIA ROMANA 210 (SUD)~~
Codice Fiscale ~~021111788000120000~~

Rifiuta l'esenzione per la patologia 048:

L'Assistito/a

Richiesta Esenzione.

Per richiedere esenzione va selezionato obbligatoriamente il GOM dalla lista a tendina e successivamente il codice patologia ICD-9.

E' possibile eventualmente aggiungere una seconda patologia solo descrittiva.

ROC - RETE ONCOLOGICA CAM x +

app.reteoncologicacampana.it/RocTest/FrontEnd/E

HOME PAZIENTI SCHEDE

Pazienti / Paziente / Esenzione

Esenzione 048

Cognome

Nome

* GOM

Selezionare GOM

- GOM Vesdica
- GOM Carcinoma dello Stomaco
- GOM Cervice
- GOM Colangiocarcinoma
- GOM Colon
- GOM Cutanei non Melanoma
- GOM Endometrio
- GOM Epatok
- GOM Eredo Familiare
- GOM Esofago
- GOM Mammella
- GOM Melanoma Coroidale
- GOM Melanoma Cutaneo e delle Mucose
- GOM Mesotelioma
- GOM Vesdica

Scegliere il GOM

E-mail

Dopo aver inserito i seguenti campi e cliccato "Salva":

- 1) Stampare il documento per l'esenzione;
- 2) Firmare di pugno;
- 3) Scansionare e riallegare il file firmato, poi cliccare su "Allega e Invia" al Distretto del paziente;

* Codice Patologia 1

Codice Patologia 2

enzione 048

nome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

* GOM

Dopo aver inserito i seguenti campi e cliccato:

- 1) Stampare il documento per l'esenzione;
- 2) Firmare di pugno;
- 3) Scansionare e riallegare il file firmato, poi cliccare su "Allega e Invia" al Distretto del paziente;

Selezionare la Patologia dalla tendina. Sono riportati i codici ICD-9

* Codice Patologia 1

Codice Patologia 2

- Carcinomi in situ della vescica (2337)
- Tumori benigni della vescica (2233)
- Tumori di comportamento incerto della vescica (2367)
- Tumori di natura non specificata della vescica (2394)
- Tumori maligni del collo vescicale (1885)
- Tumori maligni del trigono vescicale (1880)
- Tumori maligni della cupola vescicale (1881)


Il salvataggio comporta l'acquisizione dei dati inseriti e la preparazione del certificato di esenzione con tutti i dati dell'assistito.

A questo punto è necessario:

1. Scaricare e firmare il certificato cliccando sul pulsante 'Stampa Esenzione da Firmare'.
2. Allegare il certificato firmato.
3. Inviarlo sulla piattaforma.

Nota: In alternativa è possibile firmare il certificato digitalmente apponendo il timbro elettronico, per evitare la scansione del documento.

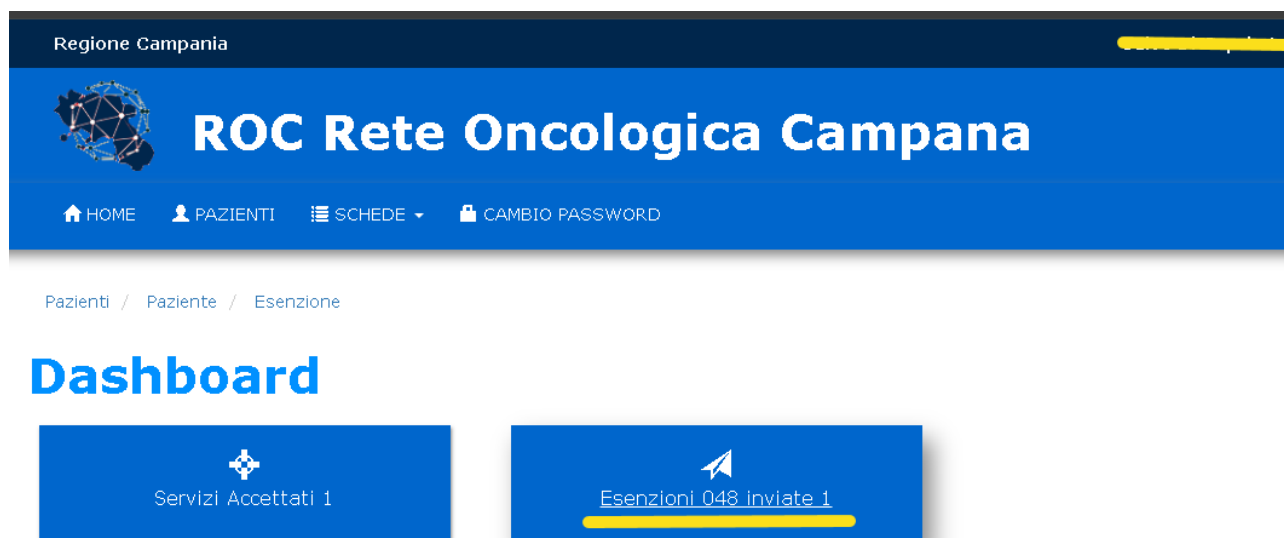
Nell'immagine seguente sono illustrati i vari passaggi richiesti.



The screenshot shows a web interface for patient exemption. At the top, there is a navigation bar with 'HOME', 'PAZIENTI', 'SCHEDE', and 'CAMBIO PASSWORD'. Below it, the breadcrumb 'Pazienti / Paziente / Esenzione' is visible. The main heading is 'Esenzione 048'. A form contains fields for 'Cognome', 'Nome', 'Data di nascita', 'Codice Fiscale', 'Telefono', and 'E-mail'. A 'Paziente' button is on the left. The form includes a section for '* GOM' with a dropdown menu showing 'GOM Vesica'. A green box highlights instructions: '1) Stampare "Esenzione da Firmare"; 2) Firmare di pugno; 3) Scansionare e riallegare il file firmato, poi cliccare su "Allega e Invia" al Distretto del paziente;'. A yellow callout box points to the 'Stampa Esenzione da Firmare' button (1) with the text: 'Dopo salvata la richiesta viene visualizzato il seguente bottone che stampa il modello di esenzione'. Below this is the '* Allegato Firmato' section with a 'Scegli file' button and 'Nessun file selezionato'. A yellow callout box points to this area with the text: 'Allega il file Firmato'. At the bottom, a yellow callout box points to the 'Allega e Invia' button (3) with the text: 'Invia file'.

Nella Dashboard è presente il pulsante “**Esenzioni 048**”, che mostra il numero totale di esenzioni inviate.

Cliccalo per visualizzare il dettaglio di tutte le certificazioni con la colonna “**Status**”.



Regione Campania

ROC Rete Oncologica Campana

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD

Pazienti / Paziente / Esenzione

Dashboard

Servizi Accettati 1

Esenzioni 048 inviate 1

Gestione Richieste Rifiutate

Dalla Dashboard è presente un widget che da evidenza delle richieste di esenzione rifiutate.



Dashboard



Le operazioni da svolgere per la cancellazione della richiesta rifiutata sono:

- A. Selezionare La richiesta rifiutata;
 1. Cliccare il bottone Modifica;
 2. Cliccare il bottone Elimina

In questo modo si ritorna nuovamente al punto di inserire nuova richiesta di esenzione 048.



Esenzione

Esenzione 048

Ricerca scheda

Cognome Nome Codice Fiscale Dal Al

Rifiutata

Elenco delle richieste rifiutate (indicated by a yellow arrow)

Motivazione (indicated by a yellow arrow)

Paziente	Codice fiscale	Data Inserita	Data Inviata	Data Accettata	Status	Motivo Rifiuto
<input checked="" type="checkbox"/>			10/09/2024		Rifiutata	Documento NON valido

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD Salve [nome] [cognome]

Esenzione

Esenzione 048

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Distretto DISTRETTO 15	Medico di base [redacted]	Telefono medico [redacted]			

Paziente

* GOM: GOM Cervice

* Allegato Firmato: Scarica Esenzione Firmata

Motivo rifiuto: Documento NON valido

Dettaglio

10/09/2024 Inserita

DI CAPRIO LUIGI 3333333 dicaprio@luigi.it

1 Modifica

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD Salve [nome] [cognome]

Esenzione

Esenzione 048

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Distretto DISTRETTO 15	Medico di base [redacted]	Telefono medico [redacted]			

Paziente

* GOM: GOM Cervice

1) Stampare "Esenzione da Firmare";
 2) Firmare di pugno;
 3) Scansionare e riallegare il file firmato, poi cliccare su "Allega e Invia" al Distretto del paziente;

Stampa Esenzione da Firmare

* Allegato Firmato: Scegli file Nessun file selezionato

Eliminare la richiesta rifiutata

Allega e Invia

2 Elimina

Messaggistica Automatica da Sistema (eMail)

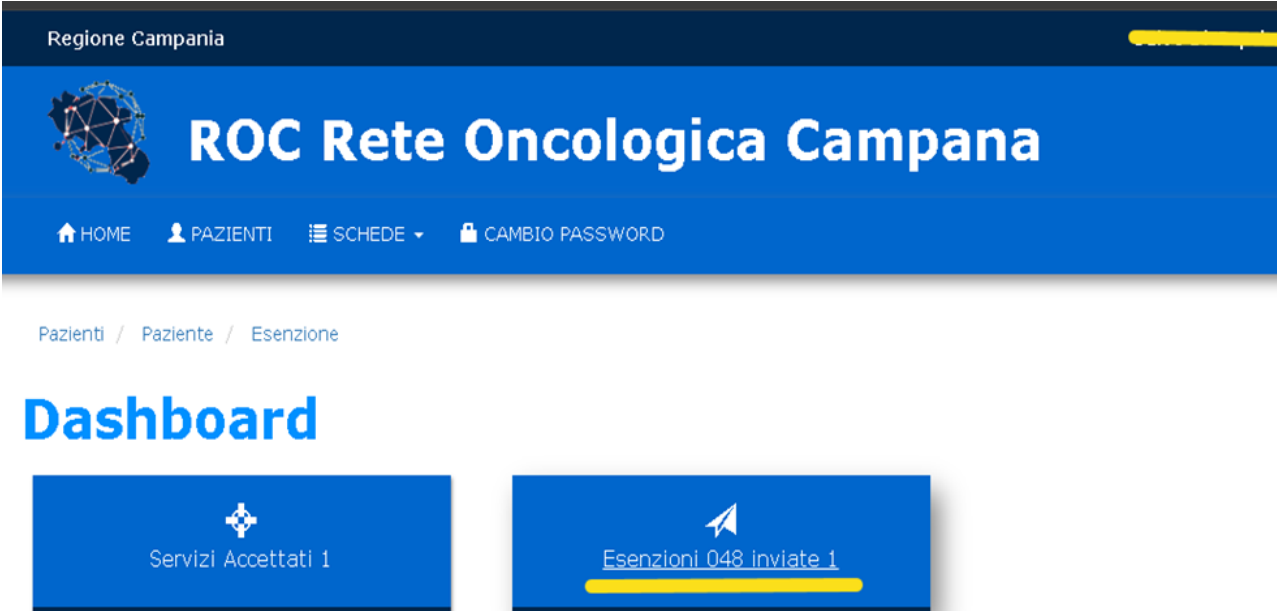
Ai “Richiedenti” verrà inviata un'e-mail automatica dal sistema, che notificherà l'avvenuta accettazione o il rifiuto dell'esenzione.

Ai Medici di Medicina Generale (MMG) sarà inoltrata un'e-mail automatica dal sistema, solo se l'esito dell'esenzione è stato approvato.


Verifica Richiesta esenzione E048

Nella Dashboard è presente il pulsante “**Esenzioni 048**”, che mostra il numero totale di esenzioni inviate dai **Richiedenti**.

Cliccalo per visualizzare il dettaglio di tutte le certificazioni.



Regione Campania

 **ROC Rete Oncologica Campania**

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD

Pazienti / Paziente / Esenzione

Dashboard

Servizi Accettati 1

Esenzioni 048 inviate 1

Dalla maschera delle esenzioni è possibile visualizzare l'elenco delle certificazioni inviate con l'indicazione della colonna “**Status**”, da qui è possibile utilizzare il filtro per cercare l'assistito oppure gestire quelli presenti.

Regione Campania

ROC Rete Oncologica Campania

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD

Pazienti / Paziente / Esenzione

Esenzione 048

Ricerca scheda

Cognome Nome Codice Fiscale Dal Al

Inviata

Cerca

Paziente	Codice fiscale	Data Inserita	Data Inviata	Data Accettata	Status	Motivo Rifiuto
 [redacted]	[redacted]	05/09/2024	05/09/2024		Inviata	

Filtro di Ricerca

Elenco richieste

Selezionato l'assistito la maschera mostra il pulsante per scaricare il certificato di esenzione firmato dal medico specialista.

Nell'immagine seguente il pulsante è indicato dallo step 1.

Verificata la richiesta di esenzione bisogna approvarla cliccando il bottone "Eseguita" step2

HOME SCHEDE CAMBIO PASSWORD

Salve [redacted]

Esenzione 048

Cognome Nome Data di nascita Codice Fiscale Telefono E-mail

[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]

Data di nascita Data decesso

[redacted] [redacted]

Distretto Medico di base Telefono medico

DISTRETTO 15 [redacted]

Paziente

* GOM GOM Vesdica

* Allegato Firmato Scarica Esenzione Firmata

1 Scarica la richiesta

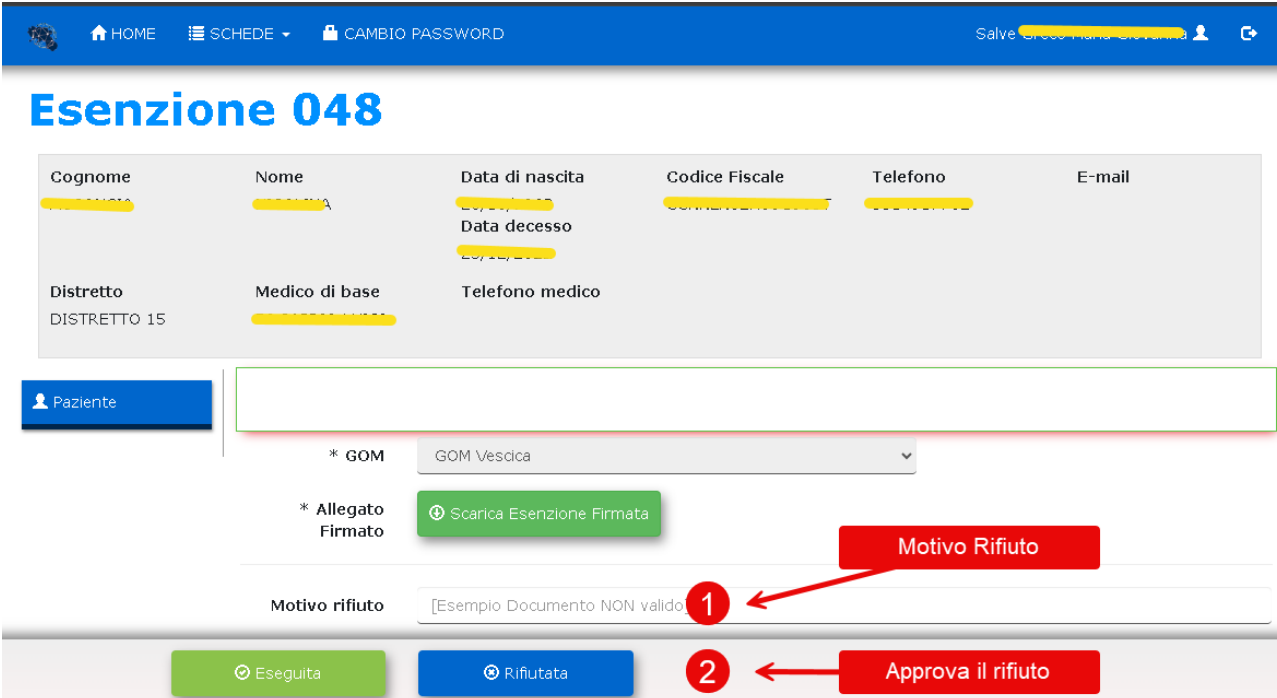
Approva la richiesta

Motivo rifiuto [Esempio Documento NON valido]

2 Eseguita Rifiutata

Rifiuto richiesta di esenzione

Se per qualche motivo la richiesta non può essere accolta è possibile rifiutare la richiesta inserendo una motivazione, come mostrato di seguito:



The screenshot shows the 'Esenzione 048' form. At the top, there is a navigation bar with 'HOME', 'SCHEDE', and 'CAMBIO PASSWORD' options. The form fields include: Cognome, Nome, Data di nascita, Codice Fiscale, Telefono, E-mail, Data decesso, Distretto (DISTRETTO 15), Medico di base, and Telefono medico. Below these fields, there is a 'Paziente' button and a dropdown menu for 'GOM' (GOM Vesdica). A green button 'Scarica Esenzione Firmata' is visible under the '* Allegato Firmato' section. The 'Motivo rifiuto' field contains the text '[Esempio Documento NON valido]' and is highlighted with a red circle '1'. A red arrow points from a red box labeled 'Motivo Rifiuto' to this field. At the bottom, there are three buttons: 'Eseguita' (green), 'Rifutata' (blue), and 'Approva il rifiuto' (red). A red circle '2' is placed over the 'Approva il rifiuto' button, with a red arrow pointing from a red box labeled 'Approva il rifiuto' to it.

Il rifiuto dell'esenzione viene riportato nell'elenco con la motivazione ad evidenza degli operatori che hanno fatto richiesta.

Pertanto è possibile inoltrare nuova richiesta di esenzione.

Modulo terapia del dolore

Nella continua evoluzione della piattaforma ROC, è stato recentemente implementato un nuovo modulo dedicato alla richiesta di consulenza per la terapia del dolore. Questo strumento innovativo ai loro medici di richiedere facilmente una consulenza algologica per i pazienti GOM direttamente tramite la piattaforma, semplificando l'accesso a un supporto clinico personalizzato.

La gestione efficace del dolore, sia cronico che acuto, rappresenta una componente essenziale per migliorare il benessere e la qualità della vita dei pazienti. Attraverso questo nuovo modulo, è possibile ricevere indicazioni tempestive e mirate da esperti della terapia del dolore, garantendo così un percorso di cura più coordinato e centrato sulle esigenze individuali.

Questo servizio offre ai pazienti un canale diretto per comunicare le proprie necessità, facilitando un'assistenza più rapida e adeguata, senza complicazioni o lunghe attese. La piattaforma ROC si conferma così uno strumento sempre più completo e al servizio della salute, mettendo il paziente al centro del percorso di cura.

All'interno della piattaforma **ROC** è stato implementato il nuovo modulo dedicato alla gestione della Terapia del Dolore. Il modulo consente agli utenti di:

- **Richiedere la Terapia del Dolore.**
- **Trattare o meno l'assistito.**

Questa funzionalità è stata introdotta con l'obiettivo di rendere più efficace la collaborazione tra gli utilizzatori della piattaforma, eliminando la necessità di strumenti esterni per la comunicazione e centralizzando tutte le informazioni in un unico luogo.

Nel corso di questa guida, esploreremo il funzionamento del modulo, le sue caratteristiche principali e come utilizzarlo al meglio per migliorare la gestione delle pratiche all'interno di ROC.

Eleggibilità al trattamento

Il modulo di richiesta consulenza per la terapia del dolore è rivolto ai pazienti oncologici attualmente in carico ai Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM).

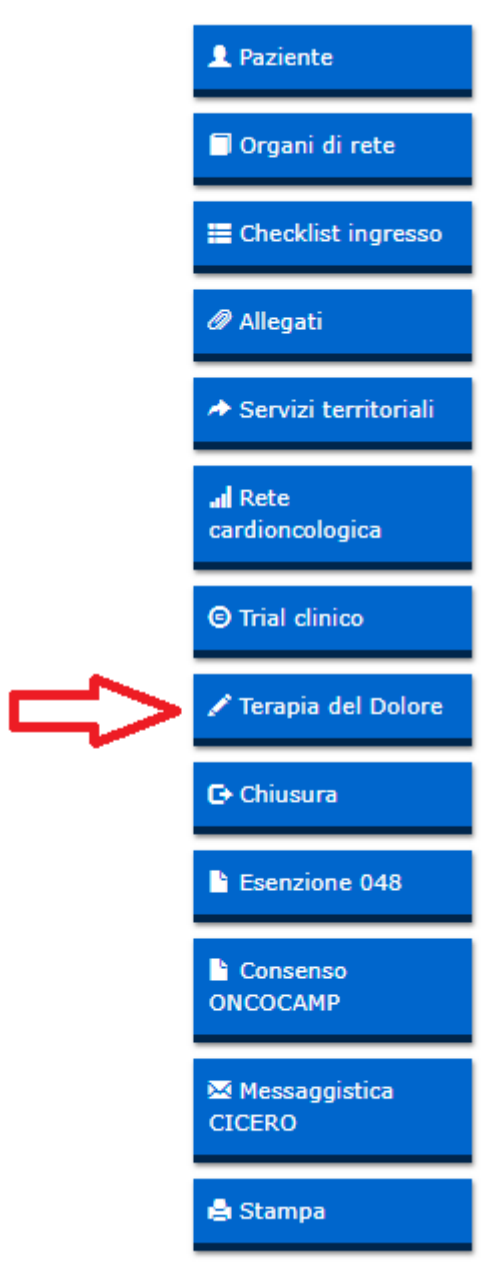
Possono accedere a questo servizio:

- Pazienti con diagnosi di neoplasia che presentano dolore acuto o cronico correlato alla patologia oncologica o alle terapie in corso;
- Pazienti seguiti all'interno del percorso multidisciplinare dei GOM, che necessitano di un supporto specialistico per la gestione del dolore;
- Pazienti per i quali il medico referente ritenga opportuno richiedere una consulenza specifica per ottimizzare il trattamento del dolore, migliorando la qualità di vita.

L'accesso al modulo è garantito esclusivamente per pazienti inseriti nei GOM, con l'obiettivo di assicurare un approccio integrato e coordinato tra specialisti oncologi e terapisti del dolore.

Richiesta della Terapia del Dolore

Per inserire in piattaforma la richiesta della Terapia bisogna entrare nella scheda dell'assistito e dalle funzioni messe a disposizione cliccare il bottone relativo.



Compilare la scheda inserendo tutti i dati richiesti.

La scheda è progettata per facilitare l'inserimento delle informazioni. Alcune specifiche verranno visualizzate in base alle scelte effettuate.

Terapia del Dolore

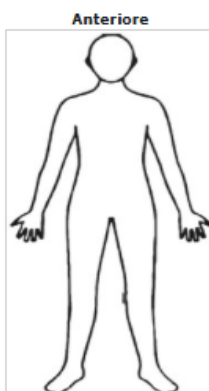
Cognome CENNIANO	Nome FORNARO	Data di nascita 08/03/1950	Codice Fiscale CNR-FN5060002397	Telefono 3473394037/3270122430	E-mail
N. Scheda 0005143104	Data segnalazione 20/07/2005	Stato Napoli	Distretto 01570277005	Medico di base STORANO MARIN	Telefono medico

- [Paziente](#)
- [Organi di rete](#)
- [Checklist ingresso](#)
- [Allegati](#)
- [Servizi territoriali](#)
- [Terapia del Dolore](#)
- [Chiusura](#)
- [Esenzione 048](#)
- [Stampa](#)

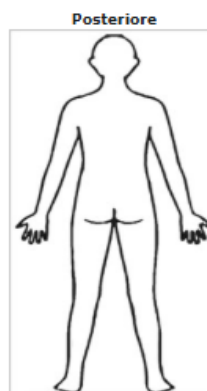
Caratteristiche del dolore

Data rilievo

Dove
(Selezionare la parte del corpo)



Modifica Anteriore



Modifica Posteriore

Il dolore è

Da quanto tempo

Da quando è iniziato il dolore:
Intensità

Area interessata

Il dolore è presente tutti i giorni

Durante la giornata il dolore è

- sempre presente
- a riposo è lieve o assente
- cambia con la deambulazione/movimenti o in alcune posizioni
- cambia con i pasti
- è prevalente nelle ore serali/notturne
- è prevalente al mattino

Intensità media del dolore NRS

Allegato storia clinica Nessun file selezionato

Centro di destinazione

Salva

Invia

N.B. è obbligatorio allegare la storia clinica del paziente in pdf.

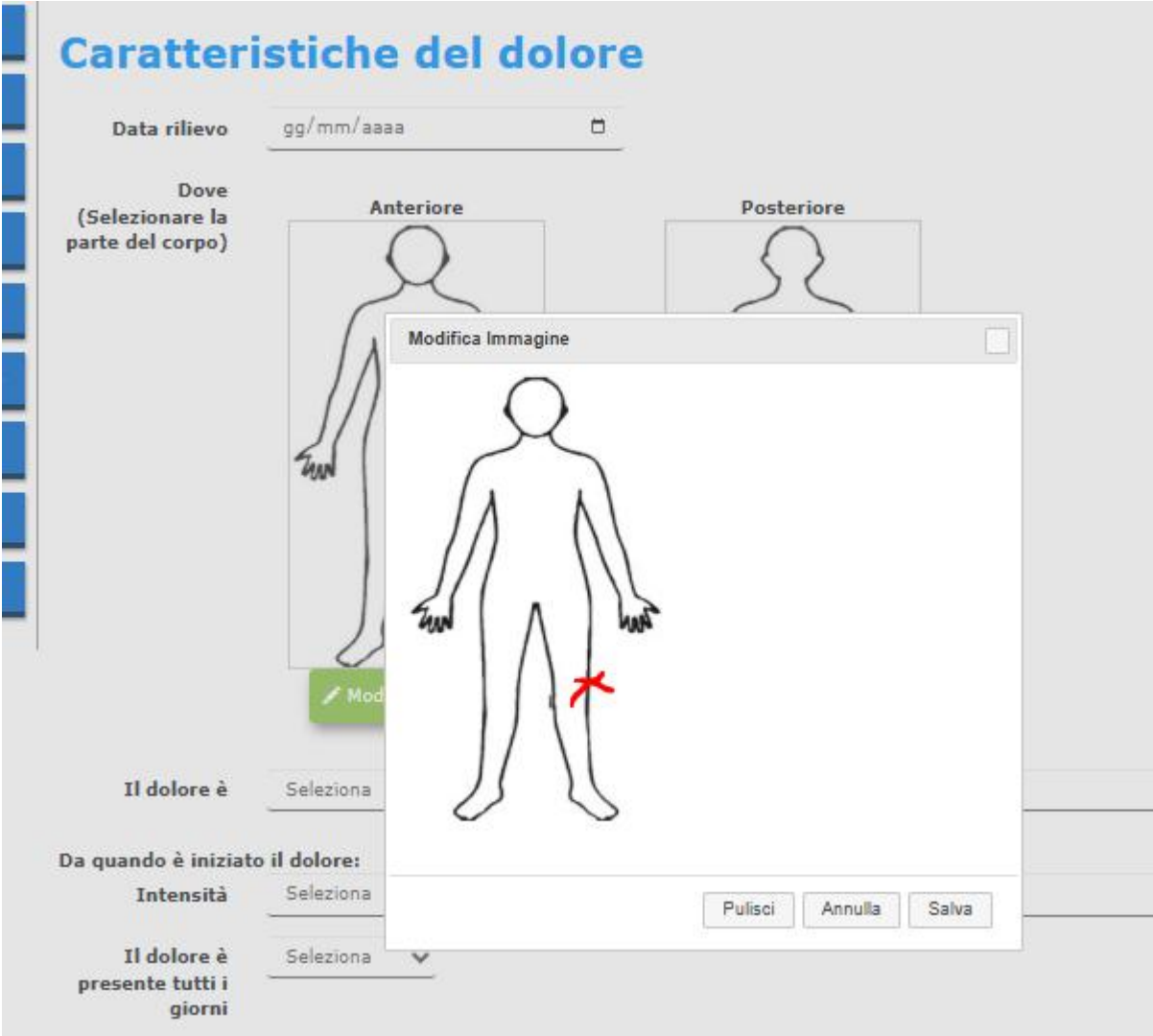
Acquisiti tutti i dati richiesti bisogna **salvare per inviare la richiesta.**

Le richieste inviate sono visibili sulla dashboard del sistema.

Gestione Immagine

In questa scheda è possibile tracciare su un corpo umano le zone del dolore da trattare.

E' possibile utilizzare il relativo bottone di modifica **Anteriore** o **Posteriore** per aprire una finestra dove poter tracciare, con il mouse, una crocetta sulla zona interessata come mostrato di seguito.



The screenshot displays a web form titled "Caratteristiche del dolore". At the top, there is a date input field labeled "Data rilievo" with the placeholder "gg/mm/aaaa". Below this, a section labeled "Dove (Selezionare la parte del corpo)" offers two options: "Anteriore" and "Posteriore", each with a corresponding human silhouette. A green "Mod" button is positioned below the "Anteriore" silhouette. A modal window titled "Modifica Immagine" is open, showing a full-body human silhouette with a red 'X' mark on the right lower leg. At the bottom of the modal are three buttons: "Pulisci", "Annulla", and "Salva".

Il dolore è

Da quando è iniziato il dolore:

Intensità

Il dolore è presente tutti i giorni

Su questa finestra sono presenti tre bottoni **Pulisci**, **Annulla**, **Salva** per le relative azioni che si possono compiere.

Di seguito una specifica dei bottoni:

- ✓ **Pulisci** – cancella tutte le zone segnate;
- ✓ **Annulla** – chiude la finestra senza apportare modifiche;
- ✓ **Salva** – salva le modifiche e chiude la finestra;

Preso in Carico della Richiesta

Sulla dashboard vengono visualizzate, tramite i widget, le richieste pervenute.



A questo punto bisogna cliccare sul bottone relativo per visualizzare le richieste pervenute.

Dall'elenco relativo selezionare l'assistito.

La Maschera dedicata al trattamento mostra due bottoni uno è la richiesta fatta “**Caratteristiche del Dolore**” l'altra è inerente la visita “**Visita Algologica**”. C'è da dire che nella visita il medico si ritrova tutti i dati inseriti per la richiesta che rimangono storicizzati mentre i dati per la visita possono essere modificati.

La figura seguente mostra la maschera per la visita algologica con tutti i dati da compilare.

Visita Algologica

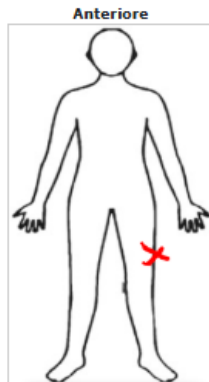
- [Paziente](#)
- [Organi di rete](#)
- [Allegati](#)
- [Servizi territoriali](#)
- [Terapia del Dolore](#)
- [Chiusura](#)
- [Esenzione 048](#)
- [Stampa](#)

- [Caratteristiche del Dolore](#)
- [Visita Algologica](#)

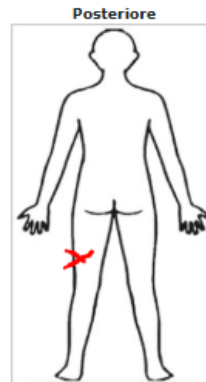
Visita Algologica

Data rilievo 

Dove
(Selezionare la parte del corpo)



[Modifica Anteriore](#)



[Modifica Posteriore](#)

Il dolore è

Da quanto tempo

Indicare numero

Da quando è iniziato il dolore:

Intensità

Area interessata

Il dolore è presente tutti i giorni

- Durante la giornata il dolore è
- sempre presente
 - a riposo è lieve o assente
 - cambia con la deambulazione/movimenti o in alcune posizioni
 - cambia con i pasti
 - è prevalente nelle ore serali/notturne
 - è prevalente al mattino

Intensità media del dolore NRS

Presenza di picchi BTcP

- Qualità del dolore
- opprimente
 - lancinante
 - crampiforme
 - urente
 - pulsante
 - a scossa elettrica
 - altro (specificare)

Se "altro" specificare

- Interferenze con attività quotidiane
- umore
 - deambulazione
 - sonno
 - lavoro
 - relazioni sociali
 - autosufficienza
 - percorso diagnostico/terapeutico

Conclusione

Dolore da causa neoplastica

Dolore da causa NON neoplastica

- Tipo di dolore
- nocicettivo
 - neuropatico

Terapie Farmacologiche

+ Aggiungi Farmaco

Uso Terapia	Farmaco	Formulazione	Via di somministraz.	N. somministraz. giornaliere	Posologia	Sospesa	Chi ha sospeso	Motivo
-------------	---------	--------------	----------------------	------------------------------	-----------	---------	----------------	--------

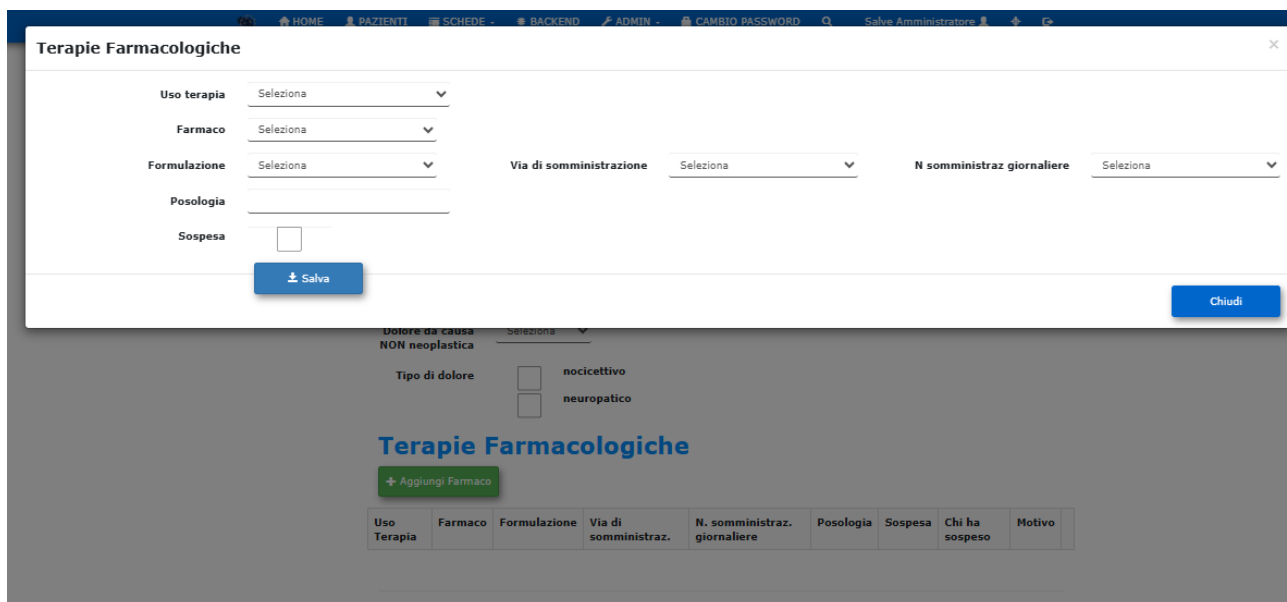
- Terapie interventistiche
- anestesia loco-regionale
 - infiltrazione con cortisonico
 - neuromodulazione elettrica transcutanea
 - neuromodulazione elettrica percutanea
 - radiofrequenza ablativa
 - radiofrequenza pulsata
 - crionanalgesia
 - cifo/ vertebroplastica
 - alcolizzazione
 - pompa intratecale
 - neurostimolatore midollare
 - neurostimolatore gangliare
 - altro (specificare)

Se "altro" specificare

Note

Terapie Farmacologiche

Per aggiungere terapie farmacologiche utilizzare, nella relativa sezione, il bottone “**Aggiungi Farmaco**” che visualizzerà la maschera di dettaglio per acquisire i dati necessari della terapia, come mostrato di seguito nell’immagine:



The screenshot shows a web application interface for managing pharmacological therapies. The main window is titled "Terapie Farmacologiche" and contains the following fields:

- Uso terapia:** A dropdown menu with "Seleziona" as the current selection.
- Farmaco:** A dropdown menu with "Seleziona" as the current selection.
- Formulazione:** A dropdown menu with "Seleziona" as the current selection.
- Via di somministrazione:** A dropdown menu with "Seleziona" as the current selection.
- N somministraz giornaliera:** A dropdown menu with "Seleziona" as the current selection.
- Posologia:** A text input field.
- Sospesa:** A checkbox that is currently unchecked.

At the bottom of the form, there are two buttons: "Salva" (Save) and "Chiudi" (Close).

Below the form, the main page content is partially visible, showing a section for "Dolore da causa NON neoplastica" with a "Tipo di dolore" section containing checkboxes for "nocicettivo" and "neuropatico". A green button labeled "+ Aggiungi Farmaco" is also visible.

Uso Terapia	Farmaco	Formulazione	Via di somministraz.	N. somministraz. giornaliera	Posologia	Sospesa	Chi ha sospeso	Motivo
-------------	---------	--------------	----------------------	------------------------------	-----------	---------	----------------	--------

Eredo Familiare

La Rete Oncologica Campana ha istituito il GOM per i tumori Eredo Familiari per le seguenti patologie: **colon, mammella, ovaio, pancreas, prostata, endometrio, melanoma.**

In piattaforma è possibile inserire e discutere al GOM Eredo Familiare anche i pazienti ancora in fase di valutazione da parte del GOM patologia specifico. I MMG possono inviare ai GOM TEF i casi sospetti e le famiglie sospette

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD Salve D'ERRICO DAVIDE

Schede / Lista Servizi / Test oncogenomici / Pazienti / Scheda / Chiusura

In carico

Cognome	Nome	Data di nascita	Codice Fiscale	Telefono	E-mail
N. Scheda	Data segnalazione	Stato	Distretto	Medico di base	Telefono medico

Paziente

Organi di rete

Allegati

Chiusura

Stampa

* Data visita GOM

* Allegato Nessun file selezionato

Note

Test

Richiesta esenzione

Sorveglianza clinico strumentale

Deviazioni rispetto alle Linee Guida

Ruolo dei Medici di Medina Generale (MMG) nei GOM

Un ruolo cardine nella Rete Oncologica Campana è rivestito dai dei Medici di Medina Generale

MMG, indispensabili in tutto il percorso del paziente, sia in fase di prevenzione primaria ed adesione a programmi di screening sia nella fase di follow-up, riabilitazione e reinserimento sociale del paziente, al fine di ottenere una reale continuità assistenziale.

Tutti i MMG possono entrare a far parte della Rete Oncologica Campana (ROC) e ottenere le credenziali di accesso alla piattaforma ROC.

Una volta ottenute le credenziali, essi potranno segnalare nuovi casi ai Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) della Rete.

I MMG possono segnalare tutti i cittadini con condizione fortemente suggestiva di patologia oncologica, i cittadini positivi a indagini di screening o i cittadini con diagnosi già accertata di tumore per indagini prescritte sul territorio. In questo modo, si crea un percorso facilitato che contribuisce a limitare decisamente il ritardo diagnostico e a indirizzare i pazienti verso i centri di riferimento.

La presa in carico del paziente viene eseguita dal case manager entro sette giorni dalla segnalazione, ma il MMG può comunque sempre verificare l'avvenuta presa in carico di un proprio assistito attraverso la piattaforma ROC.

I MMG, se lo richiedono, possono prendere parte a una riunione GOM ove viene discusso il loro paziente. La partecipazione del MMG potrebbe talora rilevarsi fondamentale nel fornire ulteriori informazioni e dati anamnestici e nel determinare un confronto con tutte le figure professionali coinvolte nel GOM.

Qualora, però, il MMG non partecipi alla riunione multidisciplinare, può accedere tramite la piattaforma ROC, al verbale del GOM di un paziente segnalato da loro, venendo, pertanto, a conoscenza del percorso diagnostico-terapeutico che un proprio assistito dovrà intraprendere.

La piattaforma ROC consente al case manager di attivare su indicazione medica l'assistenza domiciliare integrata (ADI). I servizi richiesti vengono presi in carico dall'ASL e dal Distretto di afferenza del paziente. I MMG possono verificare a questo punto l'avvenuto presa in carico di un loro assistito da parte del territorio.

Il case manager nella Rete Oncologica Campana

Nell'ambito della Rete Oncologica Campana, il ruolo del case manager è cruciale per garantire un'assistenza continua e coordinata ai pazienti oncologici. Il case manager agisce come figura centrale nella gestione dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali, assicurando che ogni paziente riceva cure personalizzate e tempestive, riducendo le frammentazioni e migliorando l'efficienza del sistema sanitario. Il case manager è un professionista che coordina uno o più casi clinici a lui affidati. Esistono diversi profili professionali che ricoprono questo ruolo, ma dal 2023 tutti i nuovi case manager devono essere infermieri con specifica formazione e competenza.

I case manager nella Rete Oncologica Campana svolgono una serie di attività fondamentali per il supporto ai pazienti oncologici, facilitando la comunicazione fra i vari specialisti coinvolti nel percorso di cura del paziente e assicurando che tutte le informazioni cliniche siano condivise tempestivamente tra i membri del gruppo oncologico multidisciplinare (GOM).

Sono il portale di accesso per le richieste di presa in carico che vengono inviate, tramite la piattaforma ROC, dal territorio, dai Medici di Medicina Generale (MMG) e da altri specialisti in possesso delle credenziali ROC. Insieme ai medici, i case manager attivano la continuità territoriale o altri servizi offerti dalla piattaforma, garantendo così un percorso di cura integrato e personalizzato per ogni paziente. Il case manager si occupa della programmazione di esami richiesti dal Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM), della gestione riunioni multidisciplinare e della verifica della completezza delle schede relative ai pazienti da discutere.

Il case manager rappresenta un punto di riferimento essenziale per i pazienti oncologici e le loro famiglie, garantendo un percorso di cura integrato e personalizzato.

L'implementazione efficace dei case manager nella Rete Oncologica Campana, con un carico di lavoro stimato di un case manager ogni 150 pazienti discussi annualmente, non solo migliora la qualità dell'assistenza, ma contribuisce anche a ottimizzare l'uso delle risorse sanitarie, riducendo i tempi di attesa e migliorando gli esiti clinici.

Corsi annuali di aggiornamento per i case manager sono tenuti annualmente dalla Rete Oncologica

Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)

I tempi indicati di seguito per il percorso del paziente sono da intendere come riferimenti teorici, suscettibili di modifiche in relazione alle caratteristiche cliniche del paziente e alla complessità diagnostica e all'offering delle Aziende della Rete Oncologica e dell'intero sistema regionale. Sono di seguito indicati al fine di monitorare i percorsi e di identificare eventuali azioni di miglioramento

- 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 Campana
- 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 giorni dalla fine della chemioterapia.

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	M De Laurentiis, R Caputo, C De Angelis, , M G Arpino, M. Giuliano, F Ciardiello, V Ravo, A. Servetto, S Falivene, F. Fiore, R. Di Giacomo, M Orditura F Riccardi,, G Leo, C. Pizzonia, P. Sarno
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL Sandro Pignata, IRCCS Fondazione G Pascale Ferdinando Riccardi, A.O.R.N. Cardarelli Vincenzo Montesarchio A.O.R.N. Dei Colli Cesare Gridelli, A.O.R.N. Moscati Antonio Grimaldi, A.O.R.N. Rummo San Pio Michele Orditura, A.O.R.N. S. Anna S. Sebastiano Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli Stefano Pepe, A.O.U. Ruggi Bruno Daniele, Ospedale del Mare Roberto Bianco, A.O.U. Federico II Gaetano Facchini, Ospedale Santa Maria delle Grazie Pozzuoli Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta Filomena Sibilio, ASL Napoli 2 Nord Gino Leo, ASL Napoli 3 Sud Annarita Roscigno, ASL Salerno Rosanna Ortolani, ASL Napoli 1 Centro Elena Fossi, ASL Benevento Tania Losanno, ASL Avellino
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, SIGM con coordinamento della revisione da parte di C Savastano, G Colantuoni
Farmacisti revisori	Maria Cammarota, Lucia Avallone

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



Consentire nelle sedute dei GOM, ove richiesto la partecipazione del paziente (o suo Tutore) e del MMG

Realizzare opuscoli informativi (cartella informativa-narrativa digitale) sul percorso di cura dei pazienti.

L'opuscolo dovrebbe essere disponibile sul sito della R.O.C.

gli opuscoli dovrebbero includere una sezione informativa generale (A) ed una sezione personalizzata (B), sì fatta.

A:

- Flowchart di processo generale ROC e percorso clinico
- Illustrazione della diagnostica e dei trattamenti terapeutici
- Criteri di accesso ai percorsi di Sostegno psicologico/psicoterapeutico
- Procedura di accesso/contatto da remoto al Case Manager
- Elenco delle associazioni convenzionate che offrono servizi di ospitalità/sostegno per caregiver/pazienti.

Affidare alle associazioni di volontariato oncologico convenzionate, la formazione dei pazienti all'uso consapevole delle Piattaforme Digitali Sanitarie Regionali

Definire i criteri di accesso e le mansioni, delle associazioni di volontariato oncologico, presso gli Enti sanitari accreditati nella R.O.C., tenendo conto dei bisogni reali dell'utenza e di quanto previsto dalle norme vigenti

Definire i criteri di accesso e le mansioni, delle associazioni di volontariato oncologico, presso gli Enti

sanitari accreditati nella R.O.C., tenendo conto dei bisogni reali dell'utenza e di quanto previsto dalle norme vigenti

Si raccomanda di aggiornare ed omogeneizzare per tutti i PDTA, la mappatura geografica degli enti sanitari accreditati, ivi inclusi tumori rari/pediatrici.

Alla luce della Legge regionale 16 ottobre 2025, n. 30.:

“Rapporto medico paziente-aspetti comunicativi”

Si chiede l'istituzione di un board professionisti/associazioni di pazienti, per la stesura di un PDTA dedicato e la definizione dei processi e percorsi formativi.

Includere nelle schede pazienti che accedono alla ROC informazioni sulla professione al fine di identificare cause professionali di tumore raccogliendo informazioni dal paziente e dal medico curante

I diritti del malato di cancro e del caregiver

Il link di seguito permette di accedere al libretto contenente le informazioni necessarie per conoscere e tutelare i diritti del malato di cancro e del caregiver. Grazie a queste pagine il paziente oncologico ed il caregiver avranno a disposizione una panoramica generale su tutte le tutele più importanti dal punto di vista assistenziale, previdenziale e lavorativo, su quali sono i requisiti per ottenerle e su come richiederle.

<https://www.aimac.it/libretti-tumore/diritti-malato-cancro>

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 2023, integrate nel Sistema Linee Guida Nazionale (SLGN).

Classificazione clinica
<p>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⁽¹⁾ 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)⁽²⁾ 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⁽³⁾</p> <p>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)⁽⁴⁾ 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</p>

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 ⁽⁵⁾

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 immunohistochimici. 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 immunohistochimico

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

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'immunohistochimica; 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⁽⁵⁾

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⁽⁶⁾ 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⁽⁶⁾; 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

⁽¹⁾ 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.

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

⁽³⁾ 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.⁽⁴⁾ 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.

⁽⁵⁾ 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

⁽⁶⁾ 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.

Classificazioni 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(+).

-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 2023.

Allegato 2. Schemi di chemioterapia adiuvante nel tumore della mammella: principali regimi chemioterapici

Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
Schemi CMF like (I generazione)^a				
CMF classico	Ciclofosfamide	100 mg/die per os giorni 1 → 14 - ogni 28 giorni	6	Riducono mediamente il rischio di recidiva a 10 anni del 30% (RR=0,70; IC95%:0,63-0,77) e di mortalità globale del 16% (RR=0,84; IC95%:0,76-0,93).
	Metotrexate	40 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
	5-fluorouracile	600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
CMF endovena	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni	6	Lo schema CMF può essere utilizzato in pazienti con controindicazioni ad uso di antracicline (considerare in tali pazienti come alternativa lo schema con docetaxel e ciclofosfamide x 4) oppure in pazienti che rifiutano in modo assoluto un'alopecia completa. Le pazienti anziane hanno una scarsa tollerabilità a CMF, come riportato nel paragrafo 9.4.
	Metotrexate	40 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
	5-fluorouracile	600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
Schemi con antracicline e senza taxani (II generazione)				
Questi regimi sono mediamente più efficaci dei regimi CMF-like. Tuttavia, è chiaro che non tutti i regimi contenenti antracicline sono ugualmente efficaci				
AC^b	Adriamicina oppure epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60 mg/mq giorno 1- ogni 21 giorni	4	I regimi sono sostanzialmente equivalenti al CMF in termini di efficacia terapeutica ma hanno diverso profilo di tossicità inducendo minore tossicità gonadica ma maggiore alopecia e cardiotossicità.
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
A/E → CMF^c	Adriamicina oppure epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	75 mg/mq giorno 1- ogni 21 giorni	4	
	Epirubicina	90 mg/mq giorno 1- ogni 21 giorni		
	CMF	Come CMF classico o endovena	4	

CAF	Ciclofosfamide	100 mg/die per os, giorni 1 → 14- ogni 28 giorni	6	Regimi più efficaci rispetto al CMF ma gravati da una maggior tossicità acuta e tardiva (rara ma comprendente lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia e di leucemia mieloide acuta). La frequenza di questi effetti tossici comunque, per quanto probabilmente sottostimata, non incide in modo rilevante sulla riduzione della mortalità globale dimostrata con l'utilizzo di trattamenti contenenti antracicline rispetto a CMF.
	Adriamicina	30 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
	5-fluorouracile	500 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
CEF canadese	Ciclofosfamide	75 mg/die per os giorni 1 → 14- ogni 28 giorni	6	
	Epirubicina	60 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
	5-fluorouracile	600 mg/mq ev, giorni 1, 8- ogni 28 giorni		
FAC	5-fluorouracile	500-600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	6	
	Adriamicina	50-60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Ciclofosfamide	500-600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
FEC	5-fluorouracile	500-600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	6	
	Epirubicina	75-100 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Ciclofosfamide	500-600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		

Schemi con taxani con antracicline in sequenza o in combinazione (III generazione)

Questi regimi di terza generazione sono mediamente superiori a quelli di seconda generazione e producono un'ulteriore riduzione del rischio di recidiva (RR=0,87) del 13% e di morte (RR=0, 89) dell'11%.

Regimi sequenziali

AC/EC → paclitaxel settimanale	Adriamicina oppure epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	<p>I regimi sequenziali sono associati ad un profilo di tossicità migliore rispetto ai regimi in combinazione. Inoltre, i regimi sequenziali permettono di ridurre la dose totale di antracicline (e di ridurre quindi l'incidenza di cardiotossicità).</p> <p>Questi regimi costituiscono gli schemi terapeutici più utilizzati nelle donne a rischio moderato-alto.</p>
	Epirubicina	90 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Paclitaxel	80 mg/mq/settimana ev	12 settimane	
FEC → paclitaxel settimanale	5-fluorouracile	600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	
	Epirubicina	90 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Paclitaxel	100 mg/mq/settimana ev	8	
AC → docetaxel	Adriamicina	60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		
	Docetaxel	100 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	

FEC 100 → docetaxel	5-fluorouracile	500 mg/mq ev. giorno 1- ogni 21 giorni	3	
	Epirubicina	100 mg/mq ev. giorno 1- ogni 21 giorni		
	Ciclofosfamide	500 mg/mq ev. giorno 1- ogni 21 giorni		
	Docetaxel	100 mg/mq ev. giorno 1- ogni 21 giorni	3	
Regimi concomitanti				
TAC	Docetaxel	75 mg/mq ev.giorno 1- ogni 21 giorni	6	Con il supporto del G-CSF come profilassi primaria (per rischio di neutropenia febbrile >20%.
	Adriamicina	50 mg/mq ev. giorno 1- ogni 21 giorni		
	Ciclofosfamide	500 mg/mq ev. giorno 1- ogni 21 giorni		
AC/EC dose-dense → paclitaxel dose-dense	Adriamicina oppure epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60 mg/mq ev. giorno 1-ogni 15 giorni		
	Epirubicina	90 mg/mq ev. giorno 1- ogni 15 giorni		
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev. giorni 1- ogni 15 giorni		
	Paclitaxel	175 mg/mq ev. giorno 1- ogni 15 giorni	4	
	G-CSF	Dal giorno + 3 al giorno +10 oppure G-CSF peghilato a 24 ore dalla chemioterapia		
Schemi contenenti taxani senza antracicline				
TC	Docetaxel	75 mg/mq ev. giorno 1- ogni 21 giorni	4-6	Con il supporto del G-CSF come profilassi primaria (per rischio di neutropenia febbrile >20%.
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev. giorno 1- ogni 21 giorni		

- a. In fase adiuvante si consiglia la somministrazione effettuata nei giorni 1 e 8, ogni 28 giorni rispetto alla somministrazione ogni 21 giorni, in quanto non esiste alcun studio che abbia confrontato queste due diverse schedule in ambito adiuvante (nel setting metastatico la schedula 1 e 8, ogni 28 giorni, è risultata superiore alla schedula ogni 21).
- b. Regimi di II generazione a bassa efficacia.
- c. Regimi di II generazione ad alta efficacia.

Fonte: Linee Guida AIOM 2023 (modificate).

