

**Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)
per il Tumore della Mammella
Edizione 2024**



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
	Medico di Medicina Generale	Segnalazione dell'assistito e partecipazione 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
	Fisiatri	UO Medicina riabilitativa
	Personale infermieristico	
Farmacisti	UO Farmacia	
Personale Infermieristico e/o Tecnici di laboratorio medico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)	

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

TUMORE DELLA MAMMELLA

Brevi note epidemiologiche

Fattori di rischio

Il tumore della mammella si conferma come il primo tumore nel sesso femminile sia in termini di incidenza che di mortalità. Relativamente alla incidenza rappresenta, in Italia, il 31% di tutti i tumori delle donne con una diversa distribuzione per fasce di età: 41% nella fascia 0-49 anni, 36% nella fascia 50-69 anni e 23% nella fascia oltre i 70 anni. In Campania rappresenta il 28,5% di tutti i tumori delle donne ed anche qui con una diversa distribuzione per fasce di età: 38% - 0/49 anni, 31% -50/69 anni e 21% nelle donne over 70.

Il rischio di sviluppare un cancro della mammella aumenta con l'aumentare dell'età, con una probabilità di sviluppo di cancro al seno del 2.4% fino a 49 anni (1 donna su 42), del 5.5% tra 50 e 69 anni (1 donna su 18) e del 4.7% tra 70 e 84 anni (1 donna su 21); tale andamento è legato sia alla storia endocrinologica della donna, sia alla presenza e alla copertura dei programmi di screening mammografico. Tra i fattori di rischio fino ad ora identificati i principali sono rappresentati da:

- Fattori riproduttivi- una lunga durata del periodo fertile, con un menarca precoce e una menopausa tardiva e quindi una più lunga esposizione dell'epitelio ghiandolare agli stimoli proliferativi degli estrogeni ovarici; ancora tra i rischi legati a fattori riproduttivi vanno annoverati la nulliparità, una prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno;
- Fattori ormonali- incremento del rischio di sviluppare un cancro al seno è stato evidenziato in donne che assumono terapia ormonale sostitutiva durante la menopausa, specie se basata su estrogeni sintetici ad attività androgenica;
- Fattori dietetici e metabolici -l'elevato consumo di alcool e di grassi animali ed il basso consumo di fibre vegetali sembrerebbero essere associati ad aumentato rischio di carcinoma mammario. Stanno inoltre assumendo sempre più importanza la dieta, i comportamenti che conducono all'insorgenza di obesità in post menopausa e la sindrome metabolica.
- Precedenti displasie o neoplasie mammarie;
- Familiarità ed ereditarietà - anche se la maggior parte di carcinomi mammari sono forme sporadiche, una percentuale tra il 5 ed il 7% risulta essere legata a fattori ereditari, 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni, BRCA 1 e/o BRCA 2. Nelle donne portatrici di mutazioni del gene BRCA 1 il rischio di ammalarsi nel corso della vita di carcinoma mammario è pari al 65% e nelle donne con mutazioni del gene BRCA 2 pari al 40%.

Incidenza

La stima al 2022 dei nuovi casi di tumori della mammella in Europa¹ è pari a un tasso standardizzato per età (ASR) di 147.6 per 100.000 con un numero di casi atteso di 374.836. In Italia¹ al 2022 è stimato un ASR di 157.1 per 100.000 ed un numero di casi attesi di 57.480. La Campania² presenta, nel quinquennio 2014/2018, un ASR di 129,7 per 100.000.

Il trend temporale di incidenza in Campania evidenzia, come in Italia, un incremento statisticamente significativo; nel periodo 2010/2024 il trend evidenzia una APC (Annual Percentage Change) di +1,4 (IC95%: 0,8; 2) con una stima al 2024 di un ASR di 145,1 con un numero di nuovi casi di 4.528.

Mortalità

Il carcinoma mammario rappresenta la prima causa di morte per tumore nelle donne. La stima al 2022 dei decessi in Europa¹ per tumore mammario è di un ASR di 34,8 per 100.000 con un numero di decessi stimati di 95.829. In Italia¹ il numero di decessi stimati al 2022 è di un ASR di 36,7 per 100.000 donne con un numero di decessi attesi di 15.455. La Campania² presenta, nel quinquennio 2014/2018, un ASR di 32,2 per 100.000 donne.

Sopravvivenza

La sopravvivenza per tumore della mammella³ a 5 anni dalla diagnosi è pari all'88% in Italia; tale sopravvivenza non presenta eterogeneità elevata tra fasce di età: 91% nelle donne giovani (15-44 anni), 92% tra le donne in età 45-54 anni, 91% tra le donne in età 55-64, 89% tra le donne in età 65-74 anni, leggermente inferiore, 79%, tra le donne anziane (75+).

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

¹ JRC-ENCR: ECIS - European Cancer Information System (tassi standardizzati su popolazione europea 2013).
<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

² Dati Registro Tumori Regione Campania (tassi standardizzati su popolazione europea 2013)

³ La sopravvivenza per cancro in Italia – dati AIRTUM 2023

Percorsi diagnostico clinici delle pazienti residenti in Regione Campania

Nel corso dell'anno 2022 sono state trattate chirurgicamente per tumore della mammella 4.263 donne residenti in Campania; di queste 3.820 (89,6% della casistica) sono state trattate in 62 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 443 (10,4 % della casistica) sono state trattate in ulteriori 78 diverse strutture extraregionali. La significativa mobilità passiva per chirurgia dei tumori della mammella, oltre alla estrema frammentazione dei percorsi di diagnosi e cura, sia a livello regionale che extraregionale, ha subito una lieve riduzione nel solo anno 2020 rispetto al triennio precedente (mobilità passiva anno Covid pari all'8,3%, periodo pre-Covid 2017/2019 pari all' 11,8%); nel 2021 e 2022, infatti, la mobilità passiva è ripresa a salire con percentuali rispettivamente del 9,5% e del 10,4 %; Tale andamento suggerisce un attento monitoraggio dei percorsi di diagnosi e cura, oltre all'attivazione di possibili meccanismi correttivi nell'ambito della Rete Oncologica regionale, per impattare ulteriormente sulla migrazione extraregionale per la chirurgia delle neoplasie mammarie.

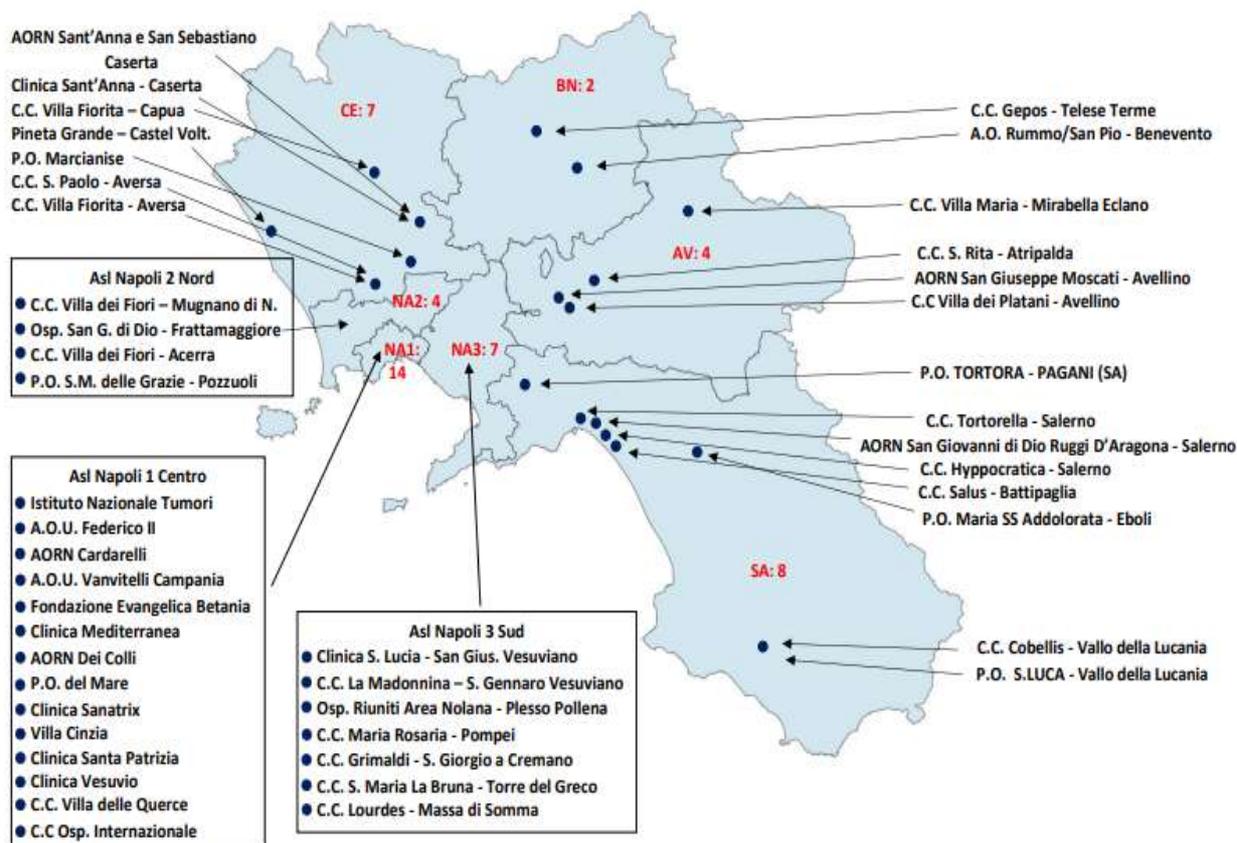
La Rete Oncologica Regionale, nel dicembre del 2023, ha identificato 46 strutture regionali abilitate ad entrare in Rete, in osservazione triennale 2023/2025, per la chirurgia dei tumori della mammella⁴.

Per la distribuzione delle strutture sul territorio regionale vedi mappa sotto riportata.

⁴ Razionale scientifico Rete Oncologica Regione Campania DGRC 477 del 04/11/2021; DGRC 798 del 29/12/2023

RETE ONCOLOGICA CAMPANIA - PDTA Tumore della Mammella

Strutture regionali abilitate ad entrare in rete in osservazione triennale 2023/2025: Nr 46



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 in riferimento alla estensione, ossia il numero di persone invitate allo screening mammario sul totale delle aventi diritto, nel 2021 in Italia si è attestato all'85.9% (con un range di indicatore di estensione che va dal 101.6% al Nord al 58.3% al Sud). La mammografia è tuttora ritenuto il test più efficace di screening. La modalità organizzata, di popolazione, è preferibile rispetto a quella spontanea e la tecnica digitale (*digital mammography*, DM) è da preferire alla mammografia analogica (film-screen). La mammografia è una procedura attualizzata dalle strutture territoriali rivolta a tutte le donne comprese nella fascia di età 50-69 anni. L'intervallo di screening è biennale. La Campania è riuscita a garantire, nel 2021, l'invito alla mammografia al 53.4% della popolazione con un'adesione da parte della popolazione del 39.7%.

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. È auspicabile, in ogni caso, che anche in questa fascia di età venga adottato uno screening secondo la modalità spontanea.

L'utilizzo della tomosintesi (*digital breast tomosynthesis*, DBT) nello screening della popolazione generale è oggetto di studi ed ha dimostrato di aumentare il detection rate (tasso di rilevamento) dallo 0.5% al 2.7% per 1000 donne sottoposte a screening riducendo il tasso di richiamo da 3.6 a 0.8 ogni 100 donne. I risultati sono promettenti ed è verosimile la sua adozione come strumento di screening generalizzato nei prossimi anni. Grazie alla sua capacità di ottenere ricostruzioni tridimensionali, infatti, la DBT consente il superamento di alcune limitazioni della DM causate da sovrapposizioni strutturali con risultante riduzione dei falsi negativi e falsi positivi.

Inoltre, in donne giovani con mammelle ghiandolari e dense, l'utilizzo della tomosintesi è da preferirsi alla mammografia convenzionale in quanto produce un'analisi più accurata eliminando gli artefatti da sovrapposizione del tessuto fibrogliandolare caratteristico della mammella delle donne di giovane età, soprattutto donne di età inferiore ai 45 anni, e aumenta la risoluzione spaziale riducendo

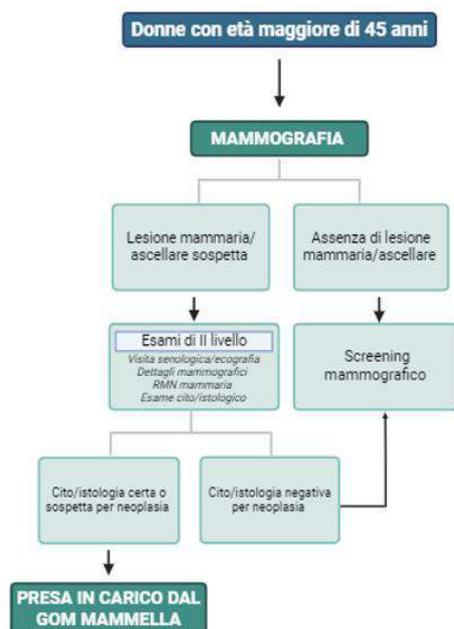
sia i falsi negativi (che porterebbero ad un aumentato rischio di diagnosi perse) e i falsi positivi (che d'altro canto porterebbero ad inutili procedure diagnostiche di approfondimento).

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.

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

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

Figura 1. Percorso di Screening Senologico per Persone Asintomatiche



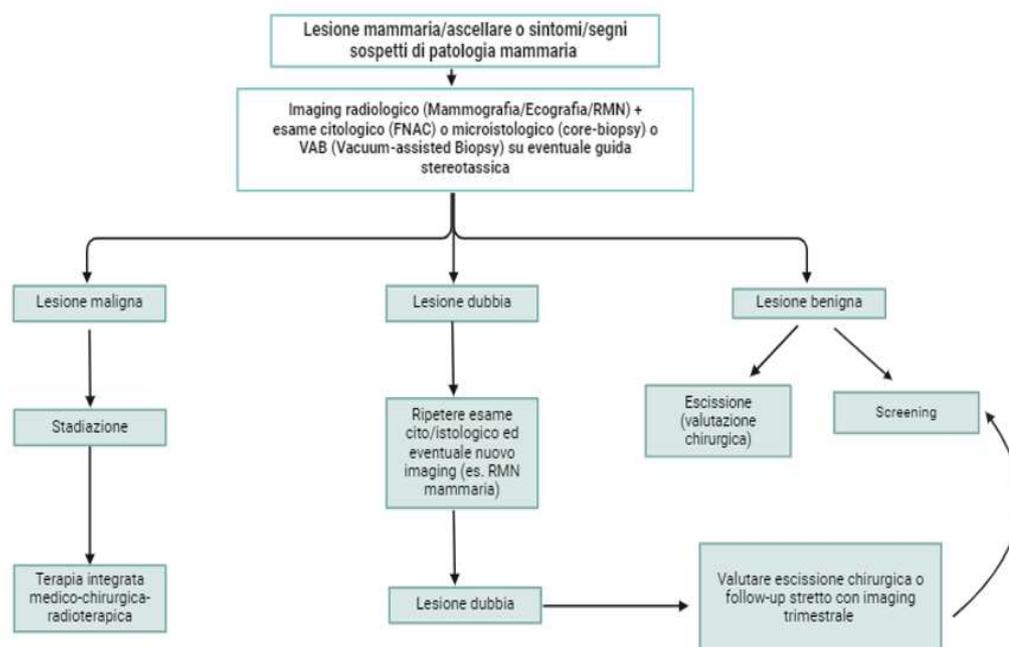
Percorso diagnostico/stadiativo per persone con lesione mammaria

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



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

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

L'esame obiettivo, un emocromo completo con formula e un profilo biochimico completo andrebbero eseguiti in tutte le pazienti con tumore della mammella al fine di verificarne l'idoneità a ricevere il trattamento programmato e ad escludere od accertare comorbidità. Il dosaggio dei marcatori tumorali (CEA e CA15-3) può essere considerato prima di iniziare il trattamento programmato. In caso di alterazione, i marcatori potranno essere utilizzati per valutare l'andamento delle terapie.

La RM mammaria con mezzo di contrasto (mdc) è indicata come indagine di complemento a

mammografia ed ecografia mammaria in pazienti con diagnosi di carcinoma mammario solo nelle seguenti condizioni:

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

L'esecuzione di esami aggiuntivi di stadiazione (TC del torace e/o TC dell'addome con mdc, scintigrafia ossea, TC o RM encefalo con mdc) è indicata in caso di positività clinica dei linfonodi ascellari e/o tumori superiori ai 5 cm (stadio II, a giudizio clinico, e stadi III e IV TNM), biologia aggressiva (tumori HER2-positivi o Triplo-negativi), pazienti sintomatiche o che presentano segni clinici o di laboratorio suggestivi per la presenza di metastasi (**Figura 3 Pannello A e B**). Esami endoscopici quali gastroscopia o colonscopia sono indicati solo sulla base di sospetto clinico/radiologico di metastatizzazione al tratto gastrointestinale. La PET-FDG, con o senza TC associata, è indicata 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 diagnostico/stadiative è riassunta in **Tabella 1**.

Figura 3. Percorso di Stadiazione per tumore della mammella accertato

Pannello A

<p>Stadio I T1 N0 M0</p> <p>Stadio IIA T0-1 N1 M0 T2 N0 M0</p> <p>Stadio IIB T2 N1 M0 T3 N0 M0</p>	<p>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	Appropriata prima dell'inizio dei
Esami endoscopici	Appropriata in casi selezionati	
Stadio III- IV TNM	Citologia/Biopsia	Appropriata
	Mammografia bilaterale	Appropriata
	Ecografia mammaria e cavi ascellari	Appropriata
	Risonanza magnetica mammaria con mdc	Appropriata in casi selezionati
	RX torace standard	Appropriata, ma preferibile TC torace
	Ecografia addominale	Appropriata, ma preferibili TC o RM
	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-	Appropriata prima dell'inizio dei
Esami endoscopici (es. gastroscopia,	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+). I percorsi sono stati indicati secondo l'iter previsto dalle principali linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, ASCO, NCCN) e saranno aggiornate nel tempo secondo la loro evoluzione.

In 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 i 20-30 giorni successivi al completamento della fase diagnostico-stadiativa (**Figura 4A**). Fanno eccezione le pazienti con sottotipi istologici HER2+, Triplo-negativo e le pazienti HR+/HER2- (queste ultime soprattutto se in pre-menopausa) con interessamento ascellare istologicamente confermato che, anche se operabili, seguono il percorso del trattamento pre-operatorio 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 (vedi dopo).

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 (vedi dopo) è da considerarsi come la terapia di prima scelta (vedi dopo).

Per le pazienti in premenopausa con tumore HR+ 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+ cN1, se operabili, è possibile ricorrere alla chirurgia up-front seguita da chemioterapia valutata su fattori biologici e genomici della malattia (vedi dopo).

Il referto istologico definitivo dovrà essere reso disponibile entro 14 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.

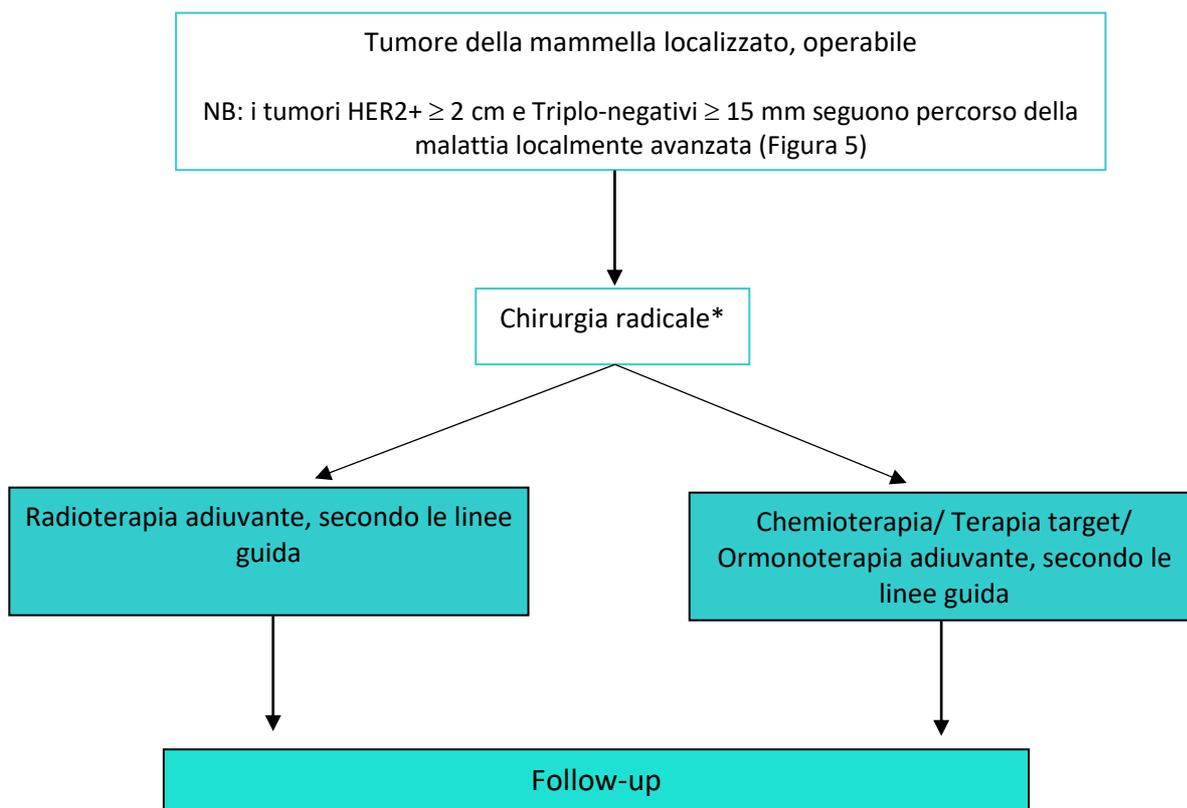
L'inizio di una eventuale terapia sistemica (es. chemioterapia) dovrà avvenire entro 30-60 giorni

dall'intervento chirurgico.

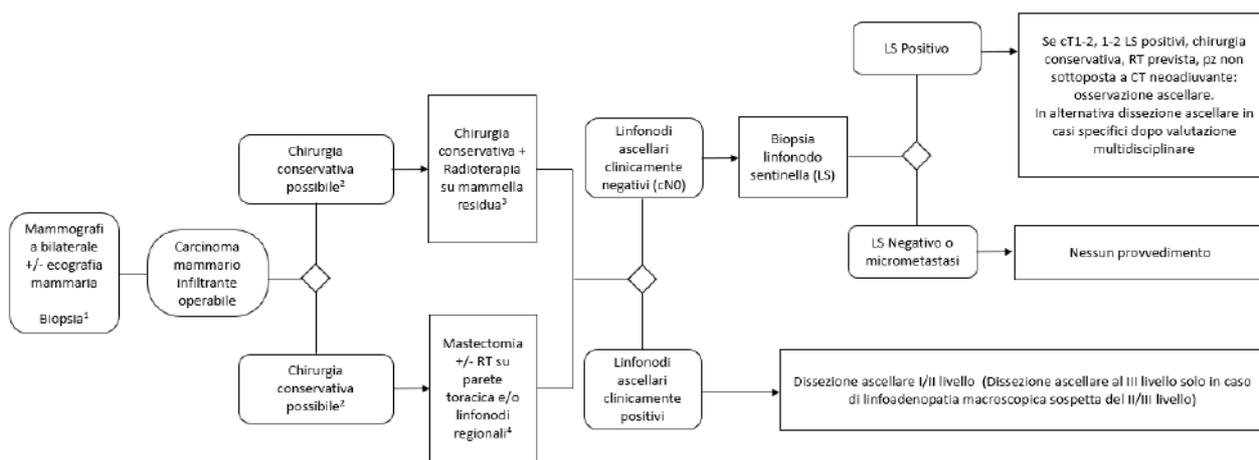
L'inizio della Radioterapia dovrà essere realizzato, secondo le linee guida nazionali, preferibilmente entro tre mesi dall'intervento chirurgico.

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

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



*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 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 e linfonodi regionali se: T>5cm o T primitivo con invasione cute e/o muscolo pettorale e/o parete toracica; 4 o più linfonodi ascellari metastatici. pT3 o pT4, pT1 o pT2 con almeno 4 linfonodi ascellari positivi, pT1-4 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; la presenza di mutazione germinale dei geni BRCA1 e BRCA2; le controindicazioni alla radioterapia sono indicazioni all' intervento di mastectomia. 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 eseguita da ricostruzione immediata con impianti (espansore tissutale o protesi definitiva) o tessuto autologo (lambi liberi o pedunculati) mammaria. La diagnosi di mastite carcinomatosa e l'infiltrazione della cute sono controindicazioni all'intervento di ricostruzione immediata.

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. Alla luce dei dati dello studio SOUND pubblicati nel settembre 2023 è possibile in casi ultraselezionati (T < 1 cm; HR+HER2-negativo; pazienti in post-menopausa) discutere cautamente la possibilità di non procedere alla biopsia del linfonodo sentinella, presentando esponendo 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 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 mastectomia non seguita da radioterapia impongono il completamento con linfadenectomia ascellare.

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 CDK4/6i come spiegato di seguito) 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 una attenta valutazione di *fattori prognostici* che definiscono l'entità del rischio di ripresa (T, N, grading ecc...) di malattia e *fattori predittivi* di risposta a specifici trattamenti (ER, HER2), nonché dei *benefici* attesi dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi.

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.

Oggi sono disponibili, limitatamente ai pazienti con malattia con recettori ormonali positivi (HR+) e HER2-negativa, test multigenici in grado, integrando i dati anatomo-patologici, di definire con più precisione la prognosi dei pazienti e talora di guidare il clinico nella scelta della più idonea terapia adiuvante. Il beneficio atteso dei test multigenici combinati agli indicatori prognostici clinico-patologici è quello di avere informazioni aggiuntive (tipicamente espresse in livelli di rischio, categorie di rischio o punteggio) in termini di esiti clinici (sviluppo di metastasi a 10 anni con sola terapia ormonale adiuvante e/o eventuale riduzione del rischio con l'aggiunta di chemioterapia adiuvante). L'uso di test multigenici consente sia di identificare i pazienti che potranno verosimilmente trarre beneficio da un trattamento chemioterapico adiuvante e allo stesso tempo può aiutare ad identificare coloro che non avrebbero beneficio pagando in termini di tossicità. In Italia sono disponibili quattro test multigenici per il carcinoma mammario in fase iniziale con recettori ormonali positivi ed HER2-negativo: 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

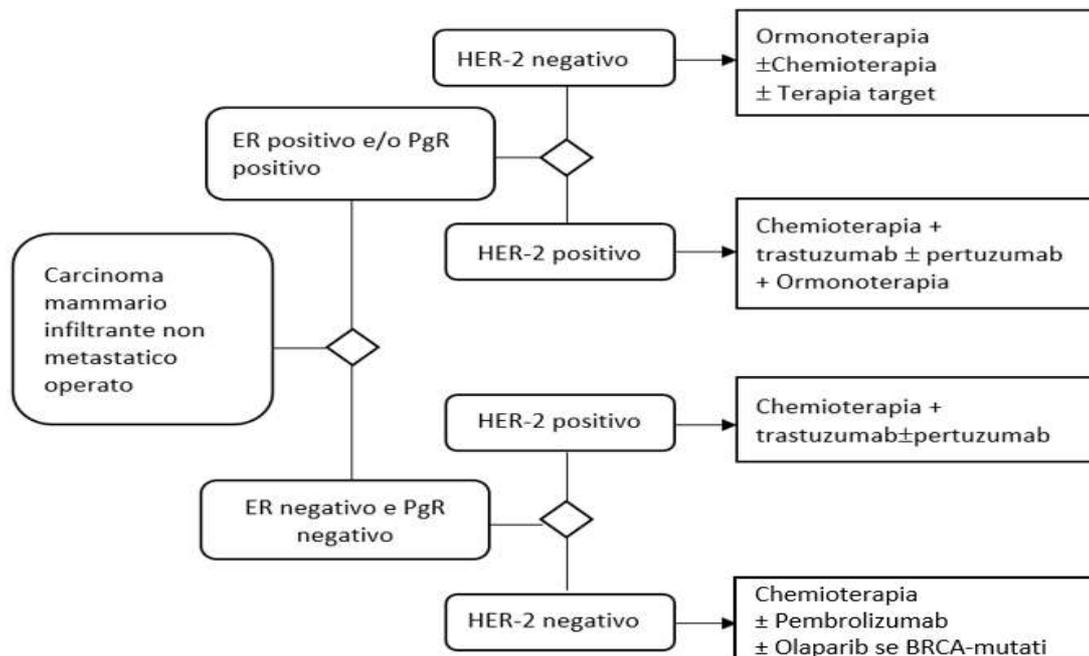
rimanda alle pubblicazioni di ciascuno studio per una dettagliata disamina dei risultati e delle indicazioni da essi derivati.

In dettaglio, i test genomici sono indicati nei casi incerti quando è necessaria l'ulteriore definizione della effettiva utilità della chemioterapia adiuvante post-operatoria, in aggiunta all'ormonoterapia, per le pazienti affette da carcinoma mammario in fase iniziale (stadio I-IIIa) HR+/HER2- identificate dopo stratificazione clinica, istopatologica e strumentale radiologica. 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) 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+), e perciò candidate all'associazione ormonoterapia + chemioterapia 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.

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. La ormonoterapia adiuvante è rappresentata da tamoxifene o inibitore dell'aromatasi (steroido o non steroido), associati o meno ad un analogo del LhRh ed ha una durata che va dai 5 ai 10 anni.

La scelta del tipo di terapia ormonale adiuvante e della sua durata è funzione del rischio di recidiva di ciascuna paziente e dello stato menopausale. 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 adiuvante.

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 e alto Ki67) dovrebbe essere presa in considerazione l'aggiunta della soppressione ovarica con aLHRH al tamoxifene per 5 anni.

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.

In aggiunta, una analisi combinata degli studi TEXT e SOFT ha stimato che nelle pazienti a più alto rischio, e per questo sottoposte a chemioterapia adiuvante, più è alto il rischio di recidiva, maggiore è il beneficio assoluto dell'aggiunta della soppressione ovarica e della combinazione di soppressione ovarica con inibitore dell'aromatasi. Viceversa, nelle pazienti a basso rischio e non sottoposte a chemioterapia adiuvante il suddetto beneficio assoluto è inferiore al 1%.

È possibile stimare il rischio attraverso un tool online in accordo al Composite Risk Score (<https://rconnect.dfc.harvard.edu>)

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 (extended endocrine therapy) questa può essere presa in considerazione in funzione del rischio di ciascuna paziente.

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>).

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.

La chemioterapia adiuvante, preferibilmente a base di antracicline e taxani, salvo casi specifici, dovrà avere una durata di 4-6 mesi. Si rimanda alle linee guida AIOM 2023 e successive per le indicazioni specifiche.

2. 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, vedi percorso seguente). Il trastuzumab e il pertuzumab possono essere associati ad una chemioterapia a base di taxani ma non antracicline, per eccessivo rischio di cardiotossicità.

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-positivo 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 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.

3. L'uso di Neratinib è stato approvato nel trattamento adiuvante esteso di pazienti con carcinoma mammario con iperespressione/amplificazione di HER2 e recettori ormonali positivi che abbiano completato la terapia adiuvante a base di trastuzumab da meno di un anno. Tale farmaco, tuttavia, ad oggi non è rimborsato in Italia. L'utilizzo del Neratinib è, comunque, possibile nell'ambito di un programma ad uso compassionevole nominale che ci consente di offrire a pazienti operate con malattia HER2-positiva HR+ high-risk un'ulteriore arma terapeutica che ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza libera da recidiva invasiva di malattia.
4. Per le pazienti con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, in terapia ormonale adiuvante in postmenopausa oppure in premenopausa e in successiva menopausa indotta da chemioterapia adiuvante o da analogo LH-RH, la terapia con farmaci inibitori del riassorbimento osseo (es. Denosumab, difosfonati) dovrebbe essere presa in considerazione sin dall'inizio della terapia ormonale adiuvante per ridurre il rischio di fratture ossee. 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.
5. Per le pazienti con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, HER2-negativo, N0 o N1-3, 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.

Nelle donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina con inibitori dell'aromatasi deve essere sempre combinata con un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (aLHRH). Per le pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale, positivo ai recettori ormonali, HER2-negativo ad alto rischio di recidiva (≥ 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 una terapia target con inibitore delle chinasi 4/6 dipendenti da cicline (CDK4/6i). Abemaciclib è attualmente l'unico CDK4/6i indicato, approvato, disponibile e rimborsato in Italia. Infatti, al momento della stesura di questo PDTA, abemaciclib per una durata di due anni in associazione alla terapia endocrina è prescrivibile alle pazienti che soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio registrativo *MonarchE*. La modalità di prescrizione del farmaco è duplice: a completo carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) in pazienti con carcinoma mammario ormono-positivo, HER2-negativo, in

stadio iniziale radicalmente operato con ≥ 4 linfonodi ascellari positivi, o 1-3 linfonodi ascellari positivi e malattia di grado 3 oppure 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 ormono-positivo, HER2-negativo 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 rappresentava il 9% della popolazione ITT).

Per le pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale, recettori ormonali positivi o negativi (HR+ o HR-), HER2-negativo 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) sulla scorta dei risultati dello studio OlympiA 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. Al momento della stesura del presente PDTA olaparib adiuvante ha ricevuto l'approvazione da parte di AIFA e pertanto è attualmente rimborsato dal SSN. Per la prescrivibilità di olaparib le pazienti devono essere considerate ad alto rischio di recidiva e pertanto soddisfare i criteri di eleggibilità dello studio registrativo OlympiA. Le pazienti inoltre devono aver terminato il trattamento loco-regionale (chirurgico e radioterapico) e la chemioterapia (neo/adiuvante)-

Nello specifico, sono considerate ad alto rischio le pazienti 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 $pN+$. Le pazienti con malattia positiva per i recettori ormonali, sono considerate ad alto rischio se hanno un CPS-EG ≥ 3 successivamente alla chirurgia definitiva dopo chemioterapia neoadiuvante o, se sottoposte a chirurgia primaria, presentano più di 4 linfonodi ascellari positivi (pN2).

Per le pazienti con carcinoma mammario infiltrante sottoposte a chirurgia conservativa la radioterapia adiuvante trova sempre indicazione. Per le pazienti sottoposte a Mastectomia l'indicazione per la radioterapia adiuvante va considerata alla luce dei fattori prognostici.

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.

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 ≥ 1.5 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 Triple-negative). Di recente, vi è un crescente interesse a espandere l'armamentario di farmaci biologici nel setting neoadiuvante anche nell'istotipo Luminale.

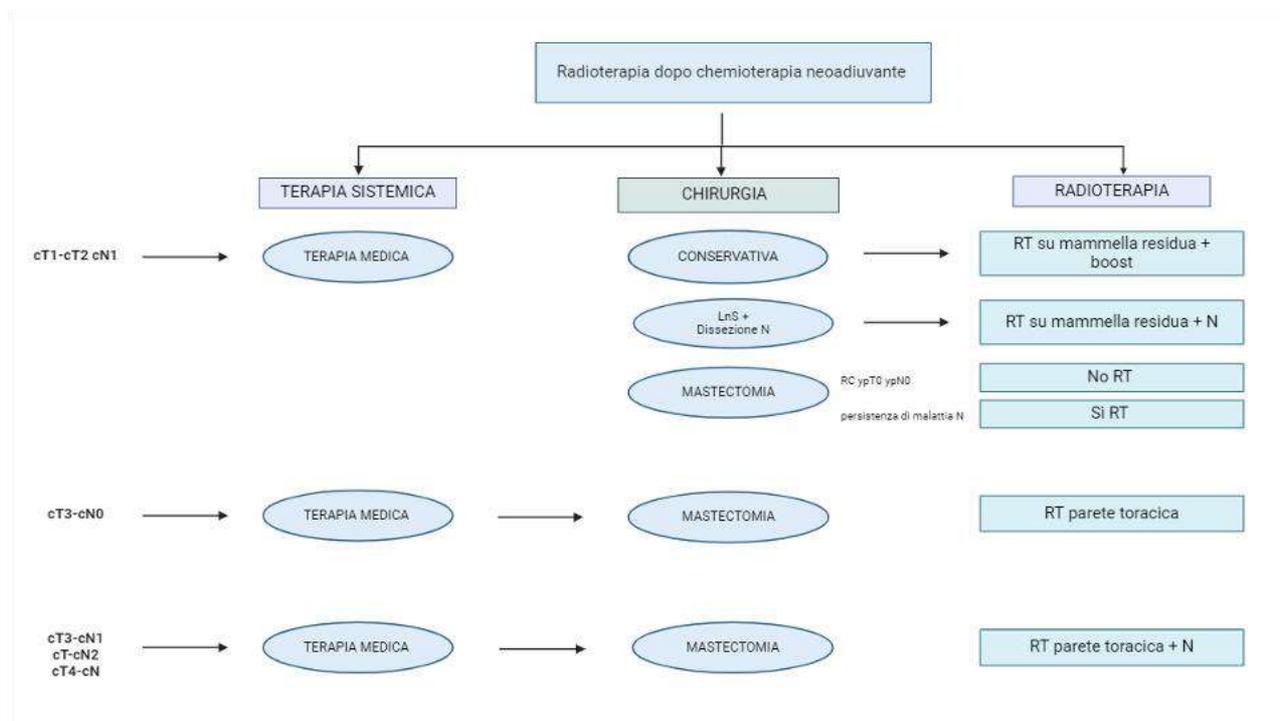
In particolare, è nota ad oggi la possibilità di utilizzare la terapia endocrina neoadiuvante in combinazione con inibitori di CDK4/6 in alcuni sottogruppi di pazienti con malattia endocrino-sensibile localmente avanzata e non suscettibile di intervento chirurgico radicale (cosiddetta malattia localmente 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, ad eccezione delle pazienti con iniziale mastite carcinomatosa, nelle quali l'eventuale chirurgia, qualora fattibile, sarà sempre la mastectomia radicale associata a dissezione ascellare.

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.

Figura 4C. Percorso Radioterapico per le pazienti sottoposte a trattamento neoadiuvante



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.

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

Per i tumori HER2-positivi in *setting* neoadiuvante sono indicati e rimborsati regimi a base di

antracicline, taxani e farmaci anti-HER2 quali trastuzumab e pertuzumab. Questi ultimi possono essere sempre somministrati in associazione al taxano 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 il TRAIN-2 e il TRYPHAENA 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 (docetaxel-carboplatino-trastuzumab-pertuzumab) la cui efficacia e sicurezza è stata valutata nello studio clinico TRAIN-2 rappresentano una valida opzione terapeutica e andrebbero implementati nella pratica clinica così come raccomandato dalle linee guida NCCN.

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 HER2-positivo e malattia residua dopo terapia sistemica neoadiuvante contenente trastuzumab, è oggi approvato e rimborsato il farmaco TDM1 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 \pm 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) è possibile utilizzare in setting adiuante il solo trastuzumab in luogo del doppio blocco anti-HER2.

Nelle pazienti con carcinoma mammario triplo negativo e malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante, la scelta del trattamento adiuante 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 adiuante con olaparib per un anno sulla scorta dello studio Olympica. 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 adiuante per un totale di 17 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 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 adiuante 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.

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

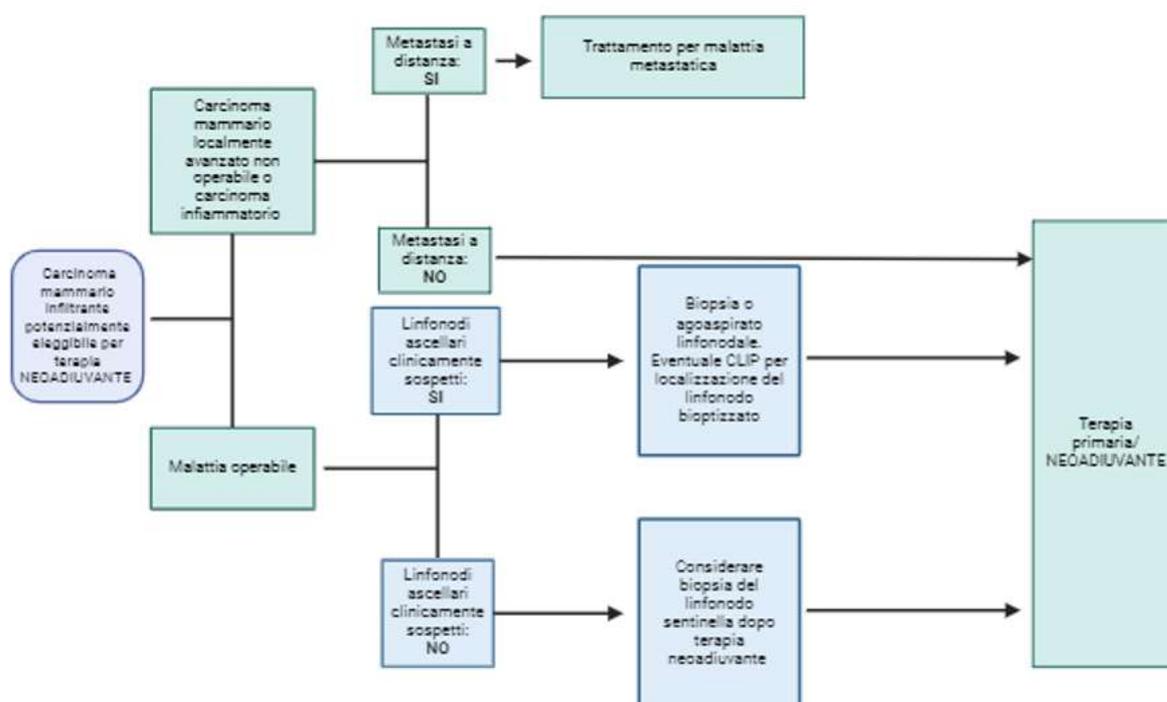
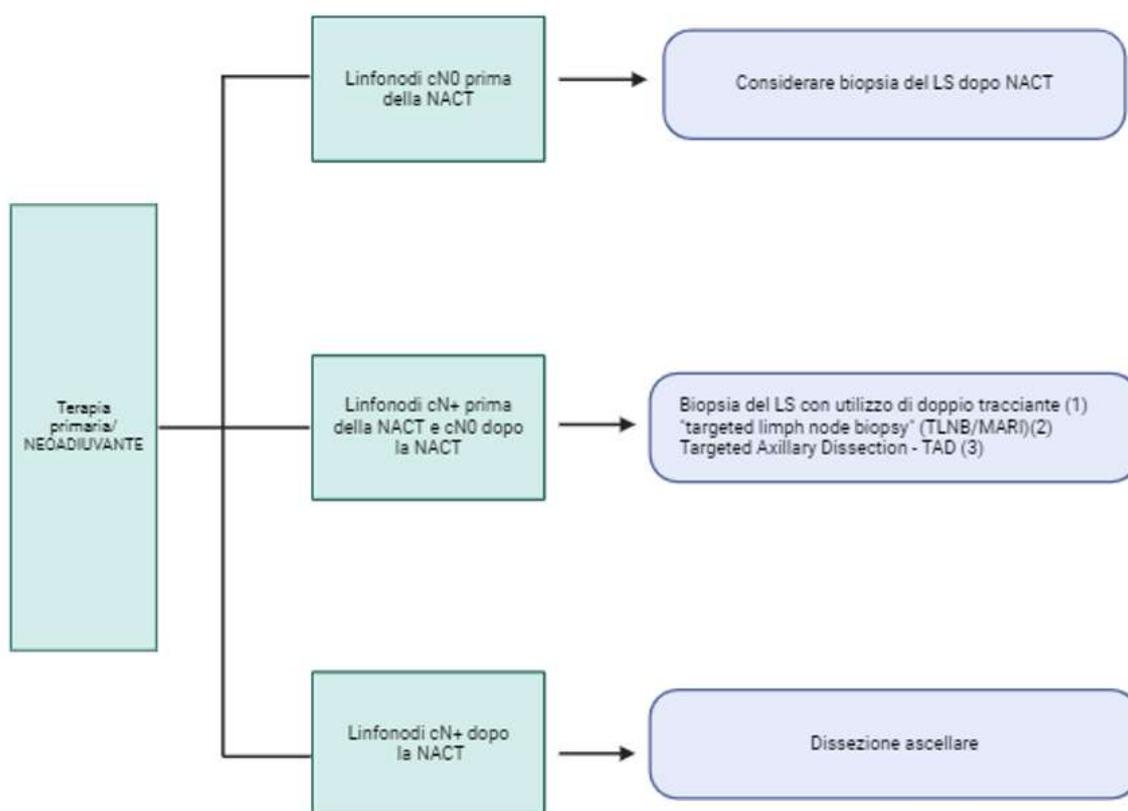


Figura 5B. Percorso terapeutico per tumore della mammella localmente avanzato o in cui ci sia indicazione per la terapia neoadiuvante (tumori HER2+ e Triplo-negativi ≥ 2 cm; tumori candidati a mastectomia)



1. Biopsia del linfonodo sentinella (SLNB-asportazione di almeno 3 linfonodi sentinella) con utilizzo del doppio tracciante
2. “Targeted Lymph Node Biopsy” (TLNB/MARI): asportazione dei linfonodi precedentemente marcati con clip
3. Targeted axillary Dissection-TAD: asportazione del/dei linfonodi sentinella identificati con doppio tracciante e del /dei linfonodo/i marcato/i con clip prima della NACT- dunque SLNB+TLNB/MARI

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 linfadenectomia per una corretta stadiazione locoregionale come da linee guida ASCO ed NCCN. In presenza di cellule tumorali isolate (ITC) e 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.

Percorso terapeutico per persone con neoplasia mammaria accertata ed in fase metastatica

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

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

La malattia oligometastatica è una condizione in cui le metastasi sono limitate per numero (≤ 5) e sede (in non più di tre organi differenti). Alcuni studi riportati in letteratura includono in questa categoria 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. La malattia oligometastatica si può presentare alla diagnosi, dopo la terapia sistemica o come ripresa dopo iniziale terapia locoregionale. 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. Secondo linee guida 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:

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

Ad oggi i trial sulla chirurgia mammaria nel tumore metastatico *de novo* non hanno dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza dei trattamenti loco-regionali, ma ne hanno dimostrato l'efficacia in termini di controllo locale della malattia in casi selezionati discussi in ambito multidisciplinare.

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 sulla duplice valutazione delle condizioni cliniche del paziente (performance status, comorbidità) e delle caratteristiche biologiche della neoplasia. , In particolare, la determinazione dello stato dei recettori ormonali e di HER2 rappresentano ad oggi i due più importanti fattori predittivi riconosciuti nel trattamento del carcinoma mammario. In particolare, nelle pazienti una volta considerate HER2-negative, le più recenti evidenze hanno dimostrato l'esistenza di un sottogruppo definito HER2-low, che identifica un'espressione in immunohistochimica della proteina HER2 con score pari a 1+,2+ FISH non amplificata. In queste pazienti, infatti il trattamento con TDX-d ha dimostrato, nello studio DESTINY-Breast04, di essere associato 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 e rimborsate dal SSN. La rivalutazione dell'espressione immunohistochimica di HER2 in pazienti affetti da carcinoma mammario avanzato precedentemente definite HER2 0, può pertanto essere considerata, alla luce delle potenziali implicazioni terapeutiche ad oggi disponibili nel sottogruppo HER2-low.

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

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

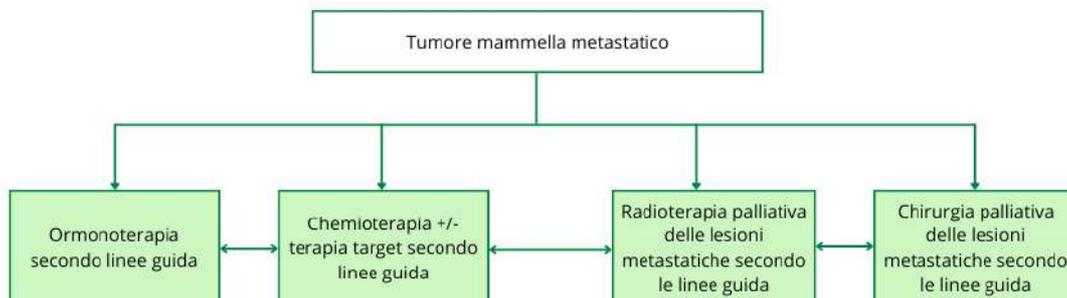
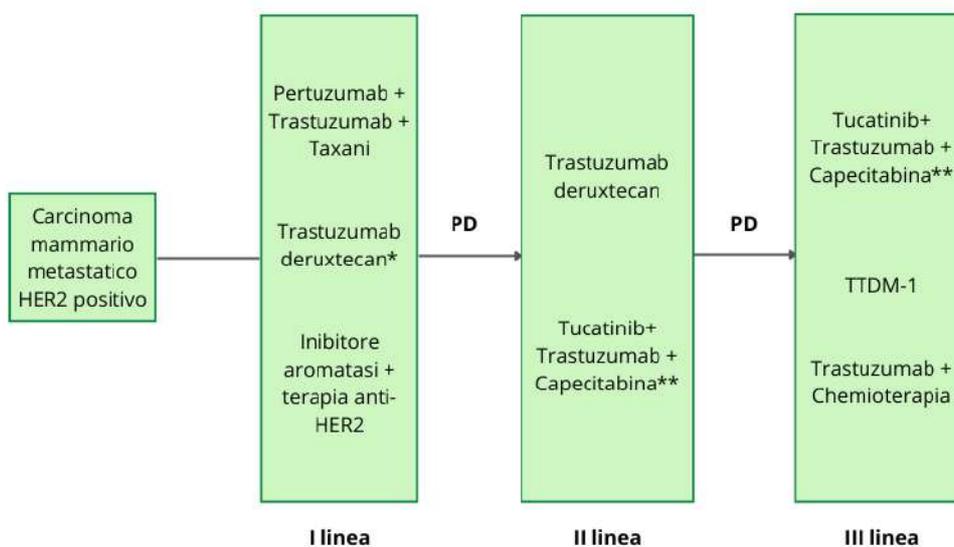


Figura 6B. Percorso terapeutico per tumore della mammella metastatico HER2-positivo



*Solo nei casi con DFI < 6 mesi dal termine della terapia anti-HER2 nel setting neo/adiuvante

** Nei casi in progressione dopo 2 linee di terapia anti-HER2

Legenda. PD: progressione di malattia. 1.

Principi di Terapia Sistemica nella malattia HER2+

Note per la Figura 6B.

La figura 6B riassume quelle che sono le opzioni terapeutiche attualmente disponibili per la malattia metastatica HER2-positiva.

1. Pertuzumab è indicato in associazione a trastuzumab e docetaxel o paclitaxel in pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non operabile o metastatico o localmente recidivato non trattate in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica (vedi testo per criteri di eleggibilità e per caratteristiche delle pazienti incluse). 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.
2. Trastuzumab deruxtecan (TDX-d) in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2. (Approvazione EMA in base ai risultati dello studio DS-8201-A-U301). Inoltre, il trattamento con TDX-d è indicato in prima linea in pazienti ricadute entro i primi 6 mesi dalla fine di un trattamento neo-adiuvante o adjuvante a base di terapia anti-HER2. Nello studio di fase III DESTINY-Breast03, infatti il trattamento con TDX-d confrontato con trastuzumab emtansine (TDM-1) ha dimostrato di migliorare in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza libera da malattia (PFS) in pazienti pretrattati con taxani in combinazione con Trastuzumab e Pertuzumab (HR 0.28 $p < 0.0001$), con il 75% dei pazienti liberi da progressione ad un anno, rispetto al 31% del braccio di confronto. Tra effetti collaterali degni di nota riportati nello studio è opportuno menzionare il rischio di polmoniti interstiziali associati al trattamento, riscontrati in circa il 10% dei pazienti trattati con TDX-d, per la cui gestione si rimanda alla scheda tecnica e alle linee guida AIOM.
3. Tucatinib in associazione a trastuzumab e capecitabina è indicato per il trattamento di pazienti affetti da cancro della mammella localmente avanzato o metastatico HER2-positivo che abbiano ricevuto almeno due precedenti regimi di trattamento contenenti anti-HER2. Tale indicazione si basa sui risultati dello studio di fase III HER2CLIMB, in cui, 612 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. L'aggiunta di tucatinib ha dimostrato 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

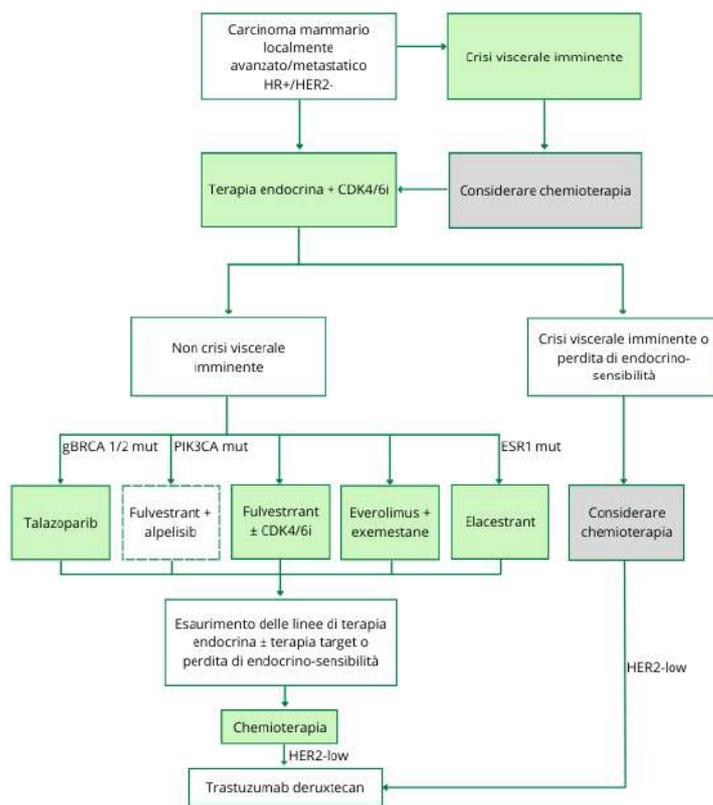
ed epatica. Di particolare rilievo appare il dato osservato in pazienti con metastasi encefaliche, che rappresentavano circa la metà della popolazione in studio. In questo sottogruppo, la PFS ad un anno è stata del 24,9% con la combinazione comprendente il tucatinib vs 0% nei pazienti che hanno ricevuto 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 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 nel caso di metastasi cerebrali attive lo standard attuale sia rappresentato dalla radioterapia upfront (preferenzialmente e laddove possibile con modalità stereotassica o panencefalica, vedi capitolo dedicato) e dalla migliore terapia sistemica, la combinazione di capecitabina, trastuzumab e tucatinib potrebbe rappresentare un'importante valida strategia terapeutica da impostare ab initio nel caso di malattia cerebrale in progressione.

4. Il Trastuzumab emtasine (T-DM1), in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, progrediti durante o entro 6 mesi da un trattamento adiuvante con trastuzumab oppure in corso di trastuzumab per il trattamento della malattia metastatica o localmente avanzata inoperabile. Sebbene lo studio DESTINY-Breast03 abbia dimostrato la superiorità in termini di efficacia del trattato con TDX-d, il TDM-1 rappresenta tuttora un'opzione terapeutica importante, da riservare alle linee successive di trattamento. Le indicazioni del TDM-1 si basano sui risultati dello studio clinico randomizzato di fase III EMILIA, che ha confrontato la combinazione di lapatinib e capecitabina con TDM1 in donne in prima 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, a patto che non avessero mai ricevuto lapatinib e/o capecitabina in precedenza. Rispetto al braccio di controllo, il T-DM1 ha portato a un aumento delle risposte obiettive, della PFS mediana (9,6 mesi vs 6,4 mesi; HR 0,65;) e della OS mediana (30,9 mesi vs 25,1 mesi; HR 0,68;).

Il T-DM1 è stato anche utilizzato nel braccio sperimentale dello studio di fase III TH3RESA, in cui sono stati arruolati pazienti con malattia metastatica HER2+ già sottoposti a due o più trattamenti anti-HER2, di cui almeno uno con lapatinib. I pazienti arruolati nel braccio di controllo hanno ricevuto un trattamento a scelta dello sperimentatore. Il T-DM1 è risultato associato a un significativo incremento della PFS mediana (6,2 vs 3,3 mesi; HR 0,53;), della OS mediana (22,7 vs 15,8 mesi; HR 0,68), nonché di risposte obiettive (31% vs 9%).

5. In pazienti selezionati, con carcinoma mammario HER2+/ER+ ad andamento estremamente indolente e/o laddove un trattamento chemioterapico sia controindicato, il trattamento con AI + terapia anti-HER2 può essere un'alternativa alla chemioterapia. Si segnala tuttavia che non esistono studi di confronto con chemioterapia + terapia anti-HER2.
6. 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. Il TDM-1, se non precedentemente utilizzato, il mantenimento del blocco anti-HER2 in combinazione alla chemioterapia, o la combinazione lapatinib-capecitabina rappresentano opzioni terapeutiche percorribili.

Figura 6C. Percorso terapeutico per tumore della mammella metastatico HR+ / HER2-negativo



Principi di Terapia Sistemica per la Malattia Ormonoresponsiva

Note per la Figura 6C

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 recettori ormonali positivi. Il backbone di terapia endocrina in caso di malattia endocrino-sensibile (ripresa di malattia > 12 mesi dal termine dell'ormonoterapia adiuvante) è rappresentata dagli inibitori dell'aromatasi non steroidei, mentre in caso di recidiva in corso o entro 12 mesi dalla sospensione della terapia endocrina adiuvante (malattia endocrino-resistente), è da preferire la combinazione con fulvestrant. 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, in cui la combinazione di ribociclib + letrozolo ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS rispetto alla chemioterapia a scelta del clinico. Resta inteso che ogni caso va valutato singolarmente mirando sempre più ad un approccio

personalizzato e che la chemioterapia nelle pazienti con crisi viscerale resta una valida opzione terapeutica. Nelle pazienti che vanno incontro a progressione da inibitori di CDK4/6, in circa il 40% dei casi può essere evidenziata una mutazione a carico del gene ESR1, che codifica per il recettore degli estrogeni. Nelle pazienti nelle quali viene evidenziata questa mutazione, è possibile proporre, nell'ambito di un early access program (EAP), 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, 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 dalla terapia endocrina e ha dimostrato di ridurre il rischio di progressione o morte del 45% (PFS HR=0,55). Nell'ambito del programma di EAP, è possibile richiedere la valutazione della mutazione di ESR1 tramite biopsia liquida.

2. Nel trattamento di seconda linea delle pazienti con carcinoma mammario metastatico a recettori ormonali positivi, la 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 inibitori dell'aromatasi, 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 inibitori di CDK4/6 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 inibitori di CDK4/6, 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.

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 ER+/HER2-negativo, presentano le stesse raccomandazioni terapeutiche delle pazienti in postmenopausa, sebbene sia necessario garantire una adeguata soppressione della funzione ovarica utilizzando un analogo del GnRH. Ulteriori ormonoterapie sono rappresentate da fulvestrant, tamoxifene e inibitori dell'aromatasi. In taluni casi, da valutare sulla base di comorbidità, preferenze della paziente, *performance status* e precedenti terapie ormonali della fase precoce, possono anche essere considerate come trattamento di prima linea.

Alternativamente saranno utilizzabili a partire dalla seconda, tenendo in conto il partner terapeutico precedentemente utilizzato in combinazione con un inibitore CDK4/6.

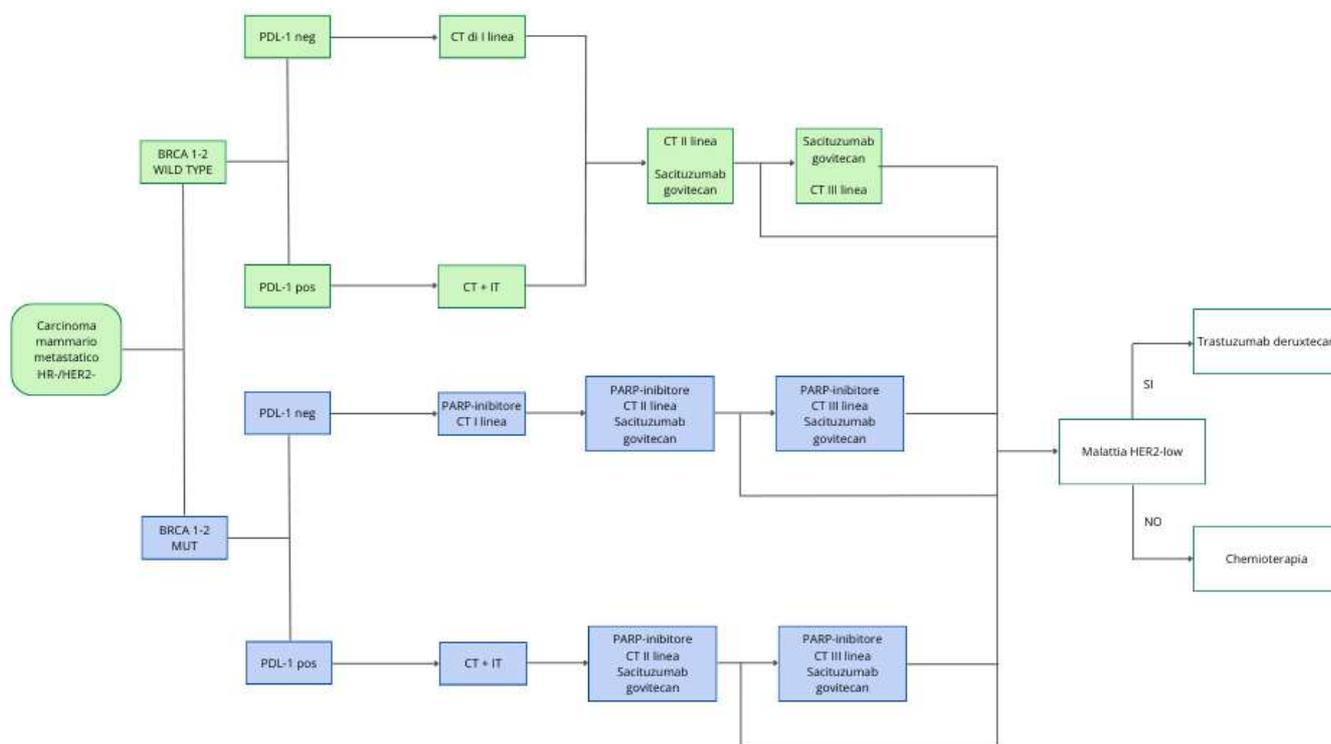
3. In pazienti con carcinoma mammario avanzato o metastatico a recettori ormonali positivi, HER2 negativo e mutazione germline di BRCA 1/2 deve essere considerato un trattamento con talazoparib, appartenente alla classe di farmaci noti come inibitori di PARP. I pazienti devono essere stati precedentemente 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).
4. 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 degli anticorpi farmaco-coniugati. Tra questi, il trastuzumab deruxtecan (TDX-d) in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-low non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto precedente chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante. Infine, lo studio di fase III DESTINY-Breast04 ha valutato l'impiego di trastuzumab deruxtecan rispetto alla chemioterapia a scelta dell'investigatore (capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel) in pazienti pretrattati con una o due linee di chemioterapia per malattia avanzata e almeno una linea di terapia endocrina, che presentino bassa espressione di HER2 (HER2-low). In tale studio, la PFS mediana dei pazienti con malattia HR+ è stata 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 17,5 mesi, rispettivamente.

Ulteriori opportunità terapeutiche nella malattia ormonoresponsiva

In pazienti che vanno incontro a progressione ad inibitori di CDK4/6, in quasi la metà dei casi è possibile evidenziare alterazioni a carico del pathway di PI3K–AKT–PTEN. In particolare, analisi di sequenziamento genico condotte nelle pazienti progredite alla combinazione palbociclib-fulvestrant nello studio di fase III PALOMA-3, hanno evidenziato come mutazioni

attivanti a carico di AKT e PIK3CA, e mutazioni inattivanti di PTEN, possano giocare un ruolo nella genesi dell'endocrino resistenza. In questi pazienti nuove ed efficaci strategie terapeutiche possono essere prese in considerazione. 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 inibitore di CDK4/6, dati a supporto dell'attività di alpelisib in questo setting sono arrivati dallo studio di fase II BYLieve. Ciononostante, l'alpelisib è ad oggi indicato e rimborsato in associazione a fulvestrant per il trattamento delle donne in post-menopausa, e degli uomini, affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali, negativo per HER2, con mutazione di PIK3CA, progrediti a sola terapia con inibitori dell'aromatasi. Un altro farmaco che ha dimostrato risultati promettenti in pazienti in progressione da inibitori di CDK4/6 è il capivasertib, inibitore di AKT. Nello studio di fase III CAPitello-291 in pazienti progrediti a CDK4/6 inibitori con alterazione del pathway di AKT-PTEN-mTOR, 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 non è ancora approvata e rimborsata da parte di AIFA in Italia.

Figura 6D. Percorso terapeutico per tumore della mammella metastatico HR- / HER2-negativo



Principi di Terapia Sistemica nella Malattia Triple-Negative

Note per la Figura 6D

1. Il trattamento standard di prima 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. La combinazione di atezolizumab con Nab-paclitaxel, è 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)

≥ 1% (valutato con test immunoistochimico Ventana SP142).

L'autorizzazione di questa combinazione segue i risultati dello studio IMpassion-130 dove questa ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza libera da malattia (PFS) rispetto alla sola monochemioterapia. Formalmente, per la tipologia di disegno statistico, il beneficio clinicamente significativo in termini di sopravvivenza globale (OS) osservato nel sottogruppo PD-L1-positivo non è stato testato in quanto non osservato nella popolazione generale.

In alternativa, alla combinazione atezolizumab + nab-paclitaxel, un'altra combinazione di chemioterapia e immunoterapia è 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 un combined positive score (CPS) ≥10 e che non hanno ricevuto una precedente chemioterapia per malattia metastatica.

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 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. 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.

3. 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 inibitore di PARP 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 inibitori di PARP (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 hanno anche migliorato significativamente la qualità della vita rispetto alla chemioterapia.

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

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) adjuvante – ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti.

4. Sacituzumab Govitecan, un anticorpo-coniugato composto da un anticorpo diretto contro l'antigene 2 della superficie cellulare del trofoblasto umano (Trop-2) legato al chemioterapico SN-38, è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella triplo negativo metastatico o non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata.

Nello studio clinico ASCENT, il trattamento con sacituzumab govitecan ha determinato un beneficio in termini di PFS e OS rispetto alla chemioterapia a scelta dello sperimentatore.

In Italia, l'indicazione autorizzata e rimborsata per sacituzumab govitecan è la seguente: in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella triplo negativo metastatico o non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza due o più terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata.

5. 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 her2-low sottoposta ad almeno una linea di chemioterapia. E' opportuno ricordare che non esistono, ad oggi, studi che abbiano eseguito un confronto diretto tra sacituzumab govitecan e T-

DXd. Pertanto, non è possibile definire quale dei due farmaci sia da preferire nel trattamento della malattia HER2-low. Altresì, è doveroso però specificare che sulla base della maggiore robustezza del dato clinico di efficacia prodotto per sacituzumab govitecan (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.

6. Il trattamento chemioterapico mantiene un ruolo centrale nell'algoritmo terapeutico del carcinoma mammario avanzato triplo negativo. In Italia, la combinazione di paclitaxel e bevacizumab 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.

Percorso follow-up per persone con neoplasia mammaria pregressa

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

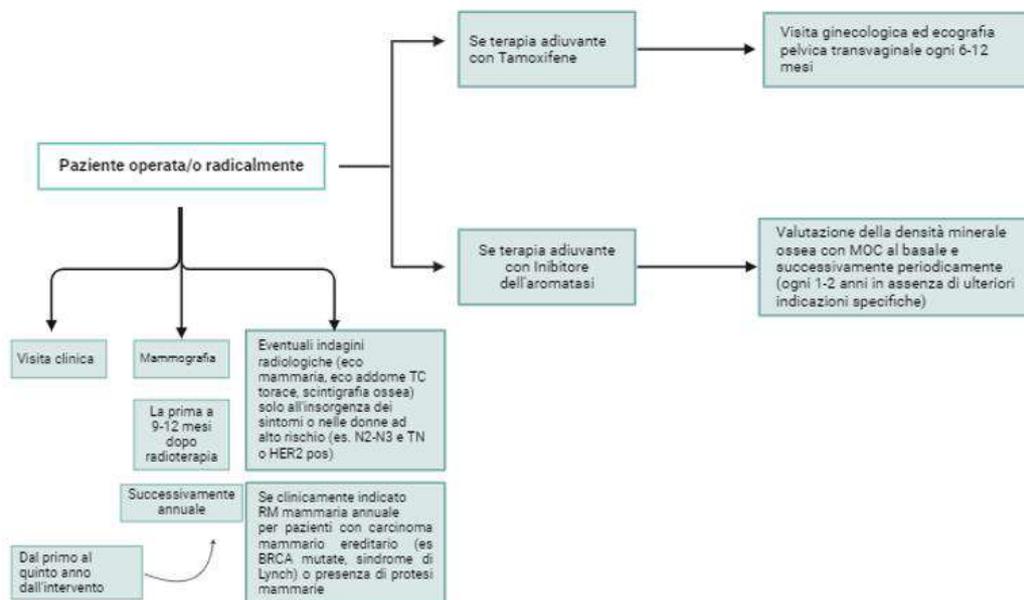
Le pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi andrebbero inoltre sottoposte a monitoraggio periodico della densità minerale ossea con esame MOC-DEXA al basale e successivamente ogni 1-2 anni, salvo ulteriori indicazioni specifiche.

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

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

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

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



CURE PALLIATIVE

La attivazione dei percorsi di cure palliative non è riservata esclusivamente ai pazienti in fase di terminalità. Il sistema della ROC intende seguire il modello della simultaneous care con la collaborazione delle 7 ASL. È opportuno che tale attività sia svolta da un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapeuta del dolore in collaborazione con i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia. Tali percorsi sono attivabili attraverso la piattaforma ROC. Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale palliativo entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente. È opportuno costituire un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapeuta del dolore ed attivare i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia attraverso la piattaforma ROC, per istruire l'iter di cure versus dolore e palliazione da terminalità.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale sono:

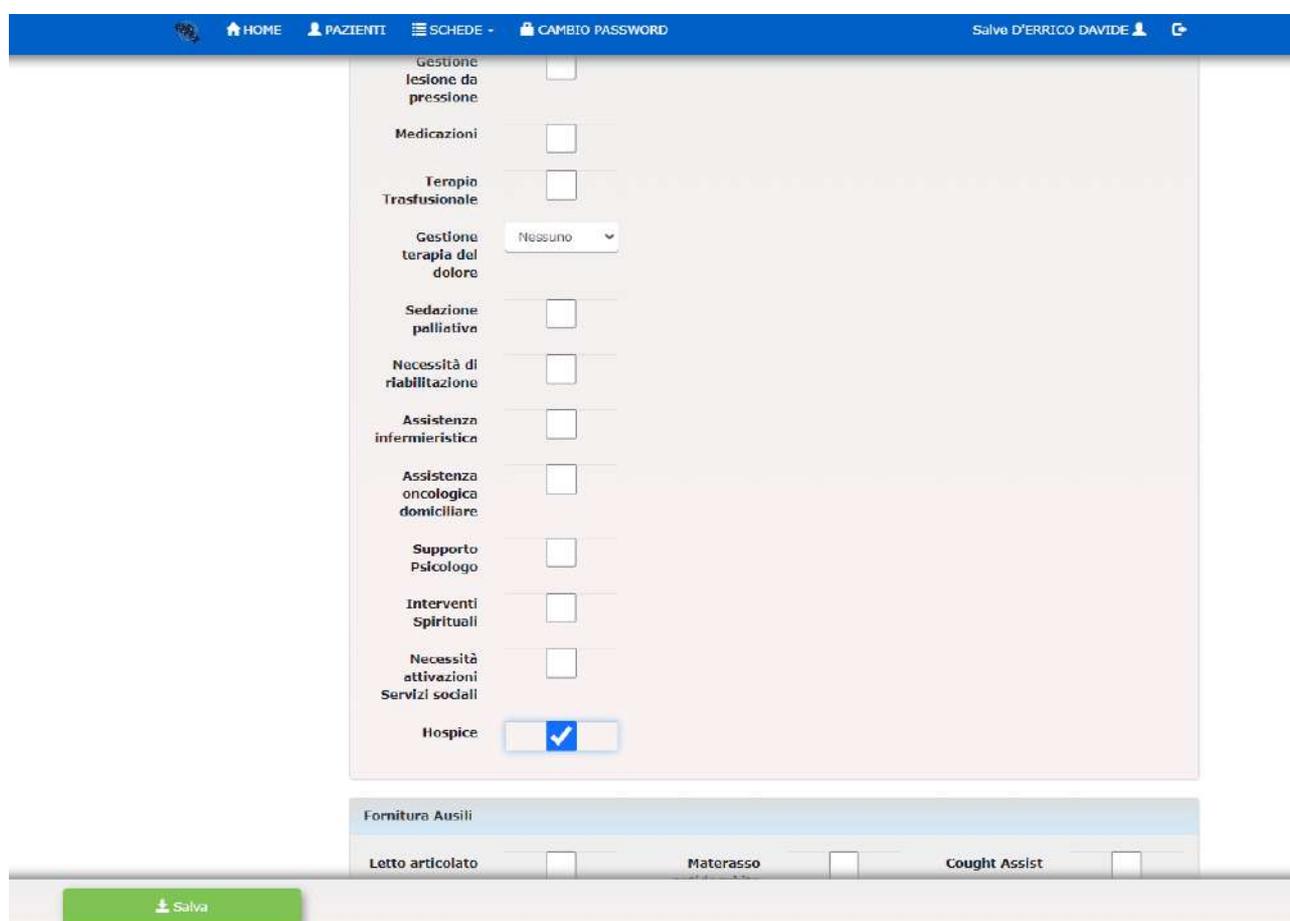
- Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- Prognostico: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

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

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed Internazionali (ESMO, NCCN).

Attivazione Hospice - piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione dell'Hospice tramite la piattaforma ROC. La richiesta è rivolta non solo ai pazienti in ricovero ordinario ma anche ai pazienti day hospital ed ambulatoriali. La richiesta viene valutata e confermata dal Centro delle Cure palliative dell'ASL del paziente così da procedere entro 48 ore successive al ricovero presso un Hospice pubblico o convenzionato della stessa ASL. In caso in cui non c'è disponibilità di Hospice nell'ASL del paziente, l'ASL si fa carico del paziente ed entro 48 ore successive programma il ricovero presso un Hospice pubblico o convenzionato di un'altra ASL.



The screenshot displays the ROC platform interface for hospice activation. The top navigation bar includes 'HOME', 'PAZIENTI', 'SCHEDE', and 'CAMBIO PASSWORD', along with the user name 'Salvo D'ERRICO DAVIDE'. The main form contains the following fields:

- Gestione lesione da pressione:
- Medicazioni:
- Terapia TrASFusionale:
- Gestione terapia del dolore:
- Sedazione palliativa:
- Necessità di riabilitazione:
- Assistenza infermieristica:
- Assistenza oncologica domiciliare:
- Supporto Psicologo:
- Interventi Spirituali:
- Necessità attivazioni Servizi sociali:
- Hospice:

Below the main form, there is a section for 'Fornitura Ausili' (Provision of Aids) with the following items:

- Letto articolato:
- Materasso:
- Cought Assist:

A green 'Salva' (Save) button is located at the bottom left of the form.

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.

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

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

Percorso diagnostico per alcuni GOM

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

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

La responsabilità delle richieste è del responsabile del GOM.

Prenotazione diagnostica GOM sulla piattaforma

Il case manager su indicazione medica, con le proprie credenziali, prenota esami diagnostici necessari per la valutazione del paziente GOM utilizzando il percorso dedicato. Il case manager contatta il paziente per informarlo sulla data e sulle modalità che necessita l'esame richiesto (quale impegnativa, eventuale premedicazione ecc.)

Primo contatto con il paziente

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

carattere Scientifico (CORPUS)] o medico dell'ASL.

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

Presenza in carico del paziente

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

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

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

La riunione multidisciplinare

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

Comunicazione al paziente

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

Verbali

Il referto del GOM è un documento che attesta dopo la valutazione del gruppo multidisciplinare la miglior indicazione diagnostico-terapeutica. Il verbale è composto dall'anagrafica, patologie concomitanti, terapie in corso ed anamnesi oncologica del paziente compilati dal case-manager o dal medico proponente. Durante il GOM vengono segnalati nel referto le valutazioni, l'indicazione e il programma. Una volta completato il referto con l'effettiva indicazione terapeutica, viene stampato e

firmato dai membri che hanno discusso il caso (o per centri che effettuano riunioni telematiche per problematiche COVID viene stampato e firmato dal coordinatore del GOM e dal case-manager). Il case manager dopo la conclusione carica il referto sulla piattaforma della Rete Oncologica Campana per renderli disponibili per i MMG e medici invianti

Chiusura scheda - piattaforma ROC

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

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

Visita GOM: si intende la prima discussione multidisciplinare del paziente

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

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

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

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

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD Salve D'ERRICO DAVIDE

Schede / Scheda / Chiusura

In carico

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

Paziente

Organi di rete

Checklist ingresso

Allegati

Servizi territoriali

Chiusura

Stampa

* Data visita GOM

* Data fine stadiazione

Data intervento chirurgico

* Data completamento

* Tipo completamento

Data inizio terapia

Data decesso

* Allegato Nessun file selezionato

Note

Deviazioni rispetto alle Linee Guida

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

Continuità territoriale, Attivazione ADI attraverso la piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione della continuità territoriale e dell'Assistenza Domiciliare 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, cough assist, ventilazione meccanica a lungo termine deambulatore e comunicatore). 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	Distratto	Medico di base	Telefono medico

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

Indirizzo diverso da residenza

* Data presunta dimissione gg/mm/aaa

* Relazione Servizi Scegli file Nessun file selezionato

Il paziente è metastatico

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

Familiari con sintomi o tamponi effettuato per COVID-19?

I conviventi sono stati vaccinati?

Altre infezioni in atto?

Se si, specificare _____

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 planamente informato dalla diagnosi

Il paziente è planamente informato della prognosi

È presente un caregiver attivo

Comorbidità (barrare le comorbidità presenti)

Cardiopatía organica: valvulopatie, endo-mio-pericardite, aritmie secondarie a tali patologie	<input type="checkbox"/>	Cardiopatía ischemica: IMA, angina pectoris e aritmie causate da ischemia	<input type="checkbox"/>
Disturbi primitivi del ritmo e della conduzione: aritmie in assenza di cardiopatía 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"/>
Febbra	<input type="checkbox"/>	Insomnia	<input type="checkbox"/>	Mucosita	<input type="checkbox"/>
Prurito	<input type="checkbox"/>	Xerostomia	<input type="checkbox"/>	Stipsi	<input type="checkbox"/>
Sudorazione	<input type="checkbox"/>	Tosse	<input type="checkbox"/>	Tremori/Mioclonia	<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

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

Ossigenoterapia

Gestione accessi venosi già posizionati

Gestione Stomie

Gestione incontinenza

Gestione

Gestione catetere vescicale

Gestione drenaggi

Gestione lesione da pressione

Medicazioni

Terapia Trasfusionale

Gestione terapia del dolore

Sedazione palliativa

Necessità di riabilitazione

Assistenza infermieristica

Assistenza oncologica domiciliare

Supporto Psicologo

Interventi Spirituali

Necessità attivazioni Servizi sociali

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"/>

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 8**). 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 9**).

Precedenti cardiologici noti	Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Se si specificare:				
<input type="checkbox"/> Insufficienza cardiaca	<input checked="" type="checkbox"/> Ipertensione arteriosa	<input type="checkbox"/> Infarto miocardico-cardiopatia ischemica		
<input type="checkbox"/> Arteriopatia obliterante periferica	<input type="checkbox"/> Ipertensione 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	<input checked="" type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	
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	<input checked="" type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	
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 8

Consulenza cardiologica per paziente complesso

Anamnesi generale

* Allegato Referto

Fattori di rischio cardiovascolare

Diabete Ipertensione Arteriosa Dislipidemia Fumo

Obesità Familiarità

Pressione Arteriosa: / mm/Hg

Precedenti eventi cardiovascolari

Insufficienza cardiaca Ipertensione arteriosa Infarto miocardico-cardiopatia ischemica Arteriopatia obliterante periferica

Ipertensione polmonare Tromboembolismo venoso Fibrillazione atriale e altre aritmie Allungamento del tratto QT

Comorbidità

CKD BPCO Diabete Epatopatia

Anemia Altro

Anamnesi farmacologica prossima e remota

Terapia oncologica attuale

Antracicline Fluoropirimidine Composti del platino Agenti alchilanti

Taxani Inibitori HER 2 Inibitori VEGF Inibitori BCR-ABL

Inibitori del proteasoma Inibitori del checkpoint immunitario Ormonoterapia Inibitori di BRAF

Inibitori di ALK Inibitori HDAC Inibitori della tirosin-chinasi di Bruton Immunoterapia CAR-T

TKIs Altro

Scrivere i nomi dei farmaci:

Figura 9

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.

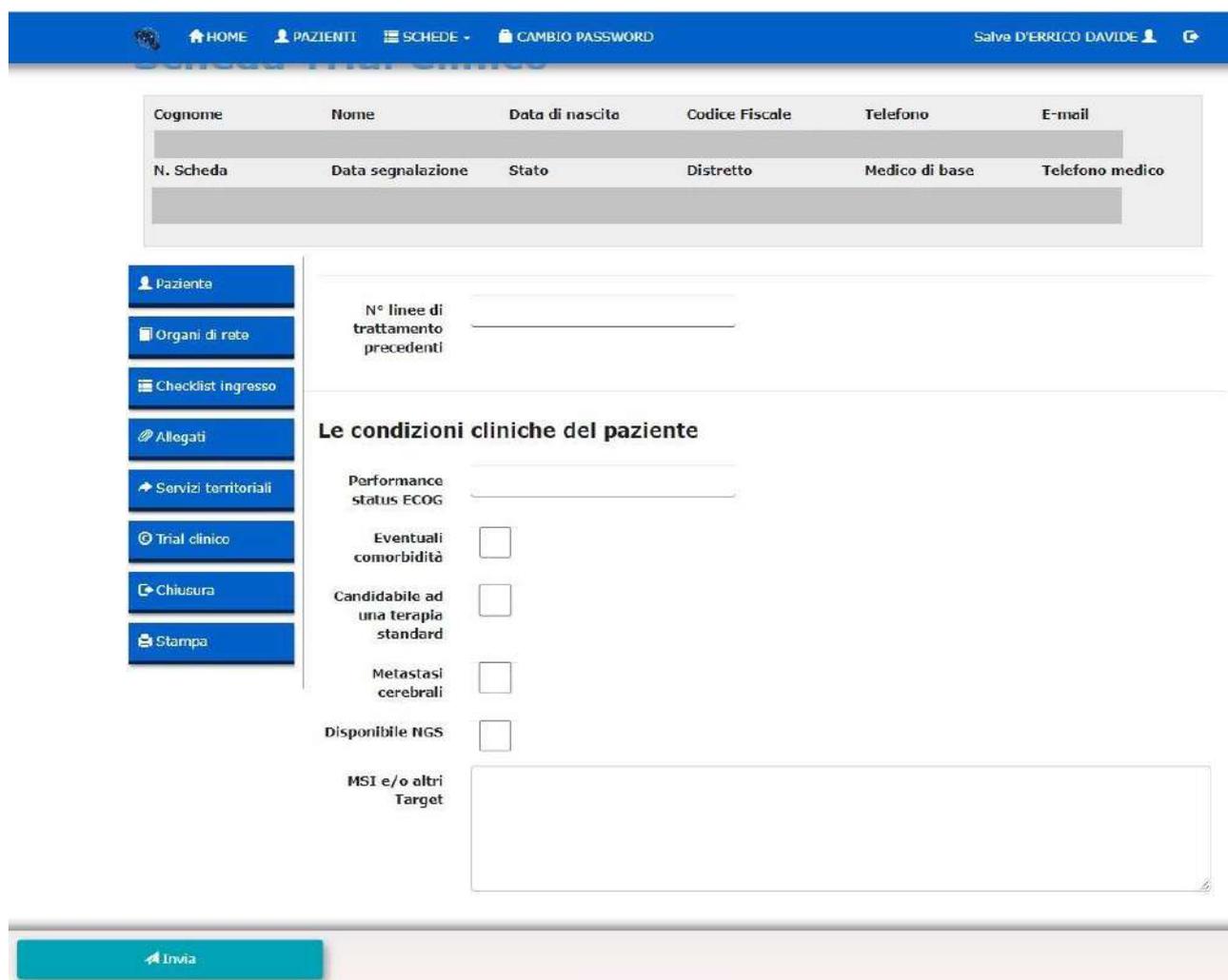
Nella scheda i campi richiesti sono:

- **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.

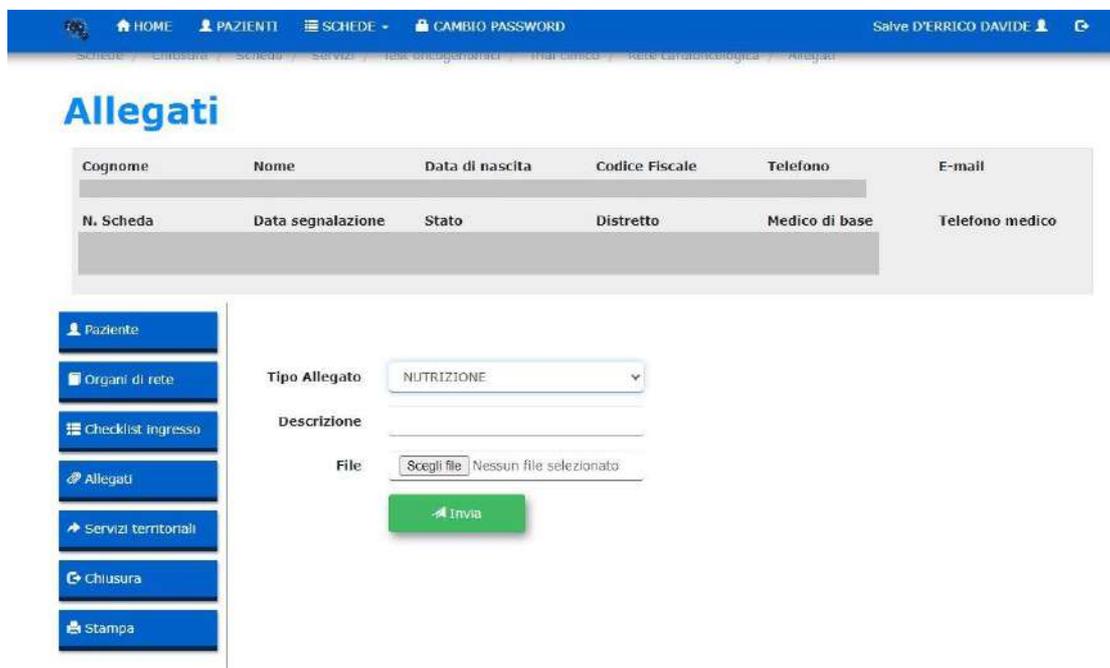
I Centri di Fase I sono: A.O.U. Federico II, I.N.T. Fondazione G. Pascale e A.O.U. Vanvitelli



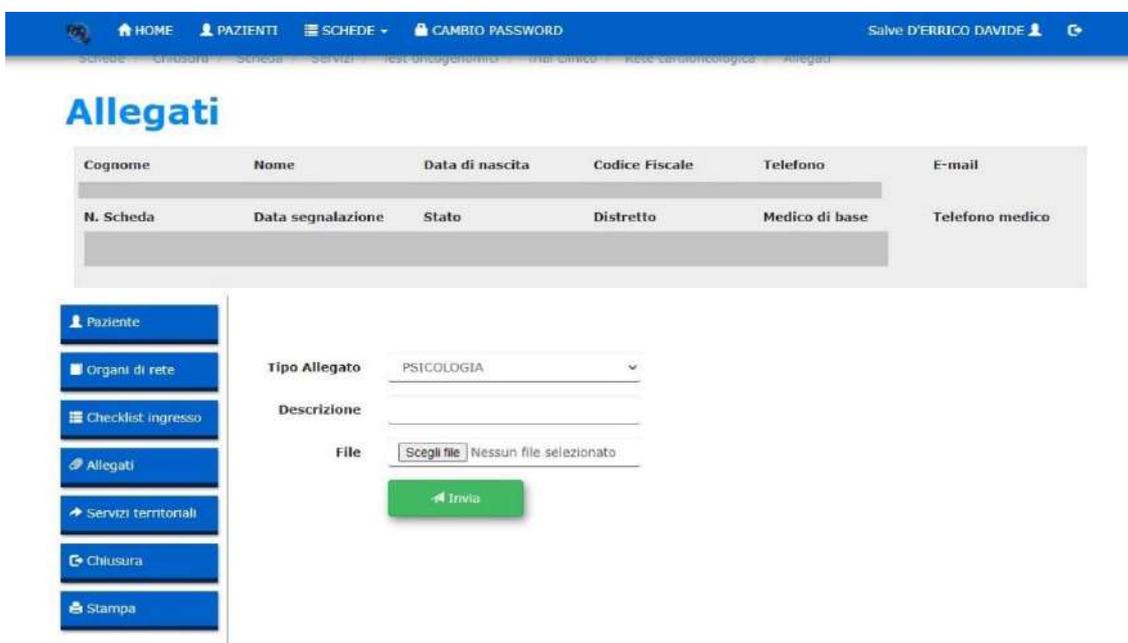
The screenshot shows a web interface for patient registration. At the top, there is a navigation bar with links for HOME, PAZIENTI, SCHEDE, and CAMBIO PASSWORD, and a user profile for Salvo D'ERRICO DAVIDE. Below the navigation bar is a table with columns for patient information: Cognome, Nome, Data di nascita, Codice Fiscale, Telefono, and E-mail. A second row of the table has columns for N. Scheda, Data segnalazione, Stato, Distretto, Medico di base, and Telefono medico. To the left of the main form is a vertical menu with buttons for: Paziente, Organi di rete, Checklist ingresso, Allegati, Servizi territoriali, Trial clinico, Chiusura, and Stampa. The main form area contains a field for 'N° linee di trattamento precedenti'. Below this is a section titled 'Le condizioni cliniche del paziente' with several checkboxes: Performance status ECOG (with a text input field), Eventuali comorbidità, Candidabile ad una terapia standard, Metastasi cerebrali, and Disponibile NGS. At the bottom of this section is a large text area for 'MSI e/o altri Target'. At the very bottom of the page is a large teal button labeled '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.



The screenshot shows the 'Allegati' section of the ROC platform. At the top, there is a navigation bar with 'HOME', 'PAZIENTI', 'SCHEDE', and 'CAMBIO PASSWORD'. The user is logged in as 'Salve D'ERRICO DAVIDE'. Below the navigation bar, the 'Allegati' title is displayed. A table with columns for patient information is visible. On the left, a sidebar contains buttons for 'Paziente', 'Organi di rete', 'Checklist ingresso', 'Allegati', 'Servizi territoriali', 'Chiusura', and 'Stampa'. The main form area includes a dropdown for 'Tipo Allegato' set to 'NUTRIZIONE', a 'Descrizione' field, a 'File' selection area with the text 'Scegli file' and 'Nessun file selezionato', and a green 'Invia' button.



This screenshot is identical to the one above, but the 'Tipo Allegato' dropdown is set to 'PSICOLOGIA'. The rest of the interface, including the navigation bar, sidebar, and form fields, remains the same.

Test oncogenomici della mammella

La Delibera della Giunta Regionale n. 381 del 14/09/2021 definisce le modalità di riparto e i requisiti di utilizzo del fondo per i test genomici per carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce. I test possono essere pertanto erogati per le pazienti in carico ai Gruppi Oncologici Multidisciplinari per il carcinoma mammario di tipologia aziendale e interaziendale della Rete Oncologica Campana (ROC) in ambito del Servizio Sanitario Regionale, fino alla concorrenza della contribuzione erogata.

Ogni prescrizione deve essere registrata nella piattaforma informatica della ROC da parte dei GOM mammella, in modo da consentire il monitoraggio della spesa e l'appropriatezza prescrittiva, consentendo la rendicontazione su base bimestrale da parte della Rete Oncologica Campana.

Il test è esclusivamente prescrivibile nei pazienti a Rischio Intermedio e **NON** prescrivibile nei pazienti a Basso Rischio e ad Alto Rischio con la contemporaneità delle caratteristiche riportate sotto:

BASSO RISCHIO	ALTO RSCHIO
Le seguenti 5 caratteristiche	Almeno 4 delle seguenti caratteristiche
G1	G3
T1 (a-b)*	T3 T4
Ki67 <20%	Ki67 >30%
ER >80%	ER <30%
N negativo	N positivo (>3 linfonodi non indicazione al test)

T1 (a-b)*: per il T1a sono sufficienti almeno altre 2 caratteristiche per il Basso Rischio

In piattaforma c'è la possibilità di verificare se l'indicazione terapeutica definita dal GOM viene confermata una volta ricevuto il risultato del test. Vi è l'obbligo di indicare il tipo di test e risultato, l'indicazione terapeutica con relativo schema terapeutico (**Figura 10**)

Raccomandazione terapeutica pre-test

Raccomandazione terapeutica definita prima di conoscere il risultato del test

CT + OT ▼

CT

Schema chemioterapico prescelto AC/EC -> paclitaxel settimanale ▼

OT

Ormonoterapia prescelta Tamoxifene ▼

Prescrizione del test oncogenomico

Test prescritto Oncotype DX ▼

Data prescrizione gg/mm/aaaa

Risultato del Test ed impatto sulla decisione terapeutica

Data di ricevimento del risultato del test gg/mm/aaaa

Risultato del Test Oncogenomico prescritto

Oncotype DX:

Valore di Recurrence Score (RS) Seleziona ▼

Raccomandazione terapeutica stabilita dopo aver conosciuto il risultato del test

CT + OT ▼

CT

Schema chemioterapico prescelto AC/EC -> paclitaxel settimanale ▼

OT

Ormonoterapia prescelta Tamoxifene ▼

Figura 10

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 SCHEDA 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

Tect

Richiesta esenzione

Sorveglianza clinico strumentale

Deviazioni rispetto alle Linee Guida

Ruolo dei Medici di Medicina Generale (MMG) nei GOM

Un ruolo cardine nella Rete Oncologica Campana è rivestito dai Medici di Medicina 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 appartenenza 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 gg dalla fine della chemioterapia.

Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	M. De Laurentiis, S. De Placido, F. Ciardiello, F. Riccardi, G. Facchini, R. Caputo, S. Falivene, G. Arpino, C. De Angelis, M. Giuliano, E. Esposito, N. Rocco, R. Di Giacomo
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL Sandro Pignata, IRCCS Pascale Ferdinando Riccardi, A.O.R.N. Cardarelli Vincenzo Montesarchio, A.O.R.N. Dei Colli Cesare Gridelli, A.O.R.N. Moscati Antonio M. Grimaldi, A.O.R.N. 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 Giuseppe Di Lorenzo, ASL Salerno Tiziana Spinosa, ASL Napoli 1 Centro Elena Fossi, ASL Benevento Geppino Genua, ASL Avellino
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche	M. Fusco: ASL NA 3 SUD, Membro Direttivo AIRTUM
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM (R.Bianco), CIPOMO (C. Savastano), SIMG (G.Piccinocchi)
Farmacisti revisori	Maria Cammarota, Lucia Avallone, A.O.R.N. Cardarelli

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

<p>PDTA mammella</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Si auspica la piena l'attuazione del percorso della R.O.C. con la costituzione della commissione del "Molecular Tumor Board" regionale, con ampia rappresentanza dei diversi stakeholders, al fine di regolamentare l'impiego dei test genomici per la medicina di precisione. - Si auspica il pieno coinvolgimento del MMG nelle attività del GOM - Si auspica che tutti i GOM (provvedano in tempi brevi e standardizzati a garantire ai pazienti in carico, tutte le prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa) e realizzino dei percorsi dedicati per i pazienti in valutazione GOM. Questo risolverebbe in gran parte i disagi creati dal Decreto 599 del 28/12/2021, con la definizione dei tetti di spesa per i centri diagnostici accreditati. - Si auspica che tutti i Corp, Corpus e GOM della R.O.C, rendano pubblici i dati di performance sulla tempistica di erogazione dei servizi diagnostico-terapeutici-assistenziali, previsti nei PDTA. - Si auspica una sensibile accelerazione dei setting di formazione sul corretto uso della piattaforma ROC a favore dei MMG - Si auspice di Ridurre e Definire in maniera precisa le tempistiche per la diagnostica
---------------------------------	---

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^(a) T1: tumore della dimensione massima fino a 20 mm T1mi: microinvasione ≤ 1 mm T1a: tumore dalla dimensione compresa tra 1 mm e 5 mm (arrotondare misurazioni comprese tra 1,0 e 1,9 mm a 2 mm) T1b: tumore dalla dimensione >5 mm e ≤ 10 mm T1c: tumore dalla dimensione >10 mm e ≤ 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)^(b) 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^(c)</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)^(d) 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 ⁽⁶⁾

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⁽⁶⁾

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⁽⁷⁾ nei linfonodi mammari interni, con o senza conferma istologica, in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

pN3: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari (livello III ascellare) omolaterali; o metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali evidenti all'indagine strumentale in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari positivi livello I-II; o metastasi in più di 3 linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche evidenziate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili⁽⁷⁾; 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

⁽⁴⁾ 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.

⁽⁵⁾ La sola invasione del derma non permette la classificazione del tumore come T4.

⁽⁶⁾ 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.

⁽⁶⁾ I suffissi (sa) e (fn) dovrebbero essere aggiunti alla categoria N per denotare la conferma di metastasi basata sul linfonodo sentinella o su FNA/core biopsy, rispettivamente

⁽⁷⁾ Clinicamente rilevabili = rilevati mediante studi di diagnostica per immagini (esclusa la linfoscintigrafia) o mediante esame clinico e con caratteristiche altamente sospette per malignità o presunta macrometastasi patologica in base ad agoaspirato con ago sottile ed esame citologico.

Tabella 3.6 Classificazione in stadi del carcinoma mammario – AJCC 2017 (8a edizione)

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

*T1 include T1mic.

** I tumori T0 e T1 con sole micrometastasi linfonodali sono esclusi dallo stadio IIA e classificati come stadio IB.

-M0 comprende M0(i+).

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

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

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

-I prefissi "yc" ed "yp" applicati alla classificazione T e alla classificazione N indicano la stadiazione dopo terapia neoadiuvante. Nessun gruppo di stadio è assegnato nel caso di ottenimento di una risposta completa patologica (ad es. ypT0 ypN0 cM0).

Fonte: Linee Guida AIOM 2023.

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

Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
Schemi CMF like (I generazione)¹				
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). 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		
CMF endovena	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorni 1, 8- 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). 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	

Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
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		
<u>Schemi con taxani con antracicline in sequenza o in combinazione (III generazione)</u>				
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%.				
<u>Regimi sequenziali</u>				
AC/EC → paclitaxel settimanale	Adriamicina oppure epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	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 cardiotoxicità).
	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	Questi regimi costituiscono gli schemi terapeutici più utilizzati nelle donne a rischio moderato-alto.
	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	

Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
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	4	
	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		
	G-CSF	Dal giorno + 3 al giorno +10 oppure G-CSF peghilato a 24 ore dalla chemioterapia		
Schemi contententi taxani senza antracicline				
TC	Docetaxel	75 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni		

- 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).
- Regimi di II generazione a bassa efficacia.
- Regimi di II generazione ad alta efficacia.

Allegato 3. Schemi di chemioterapia adiuvante in associazione ad agenti anti-HER2.

Regime	Farmaci	Dose e schedula	Numero di cicli	Note
AC/EC → paclitaxel e trastuzumab	Adriamicina <u>oppure</u> epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60 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	80 mg/mq/settimana	12	
	Trastuzumab settimanale <u>oppure</u> trisettimanale (vedi sotto)	4 mg/kg dose di carico, 2 mg/kg/settimana	A completare un anno	Trastuzumab avviato in concomitanza con il taxolo
	Trastuzumab trisettimanale	8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane	A completare 1 anno	
AC/EC → docetaxel e trastuzumab	Adriamicina <u>oppure</u> epirubicina (per dosaggio epirubicina vedi riga sotto)	60 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		
	Docetaxel	100 mg/mq ev, giorno 1- ogni 21 giorni	4	
	Trastuzumab	8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trastuzumab avviato in concomitanza con docetaxel
	TCH	Docetaxel	75 mg/mq ev, giorno 1 - ogni 21 giorni	6
Carboplatino		AUC 6, ev ogni 21 giorni		
Trastuzumab		8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trastuzumab avviato insieme alla chemioterapia
T-Ciclo H	Docetaxel	75 mg/mq ev ogni 21 giorni	4	
	Ciclofosfamide	600 mg/mq ev ogni 21 giorni		
	Trastuzumab	8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trastuzumab avviato insieme alla chemioterapia
Paclitaxel-trastuzumab	Paclitaxel	80 mg/mq/settimana ev	12 settimane	

	Trastuzumab	4 mg/kg dose di carico, 2 mg/kg ogni settimana. Dalla 13 settimana, possibilità di passaggio a 6 mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trastuzumab avviato insieme alla chemioterapia
Antracicline o antracicline + taxani NON sequenziali → trastuzumab	Dopo 4-6 di chemioterapia, iniziare trastuzumab	8 mg/kg dose di carico, 6 mg/kg ogni 3 settimane	1 anno	Trattamento avviato al termine della chemioterapia
<p>Nelle pazienti pN+ è possibile considerare l'aggiunta di pertuzumab al trattamento a base di chemioterapia + trastuzumab, proseguendo trastuzumab – pertuzumab a completamento dell'anno di trattamento anti-HER2 (dose di carico iniziale 840 mg, seguita successivamente da una dose di mantenimento di 420 mg, ogni 3 settimane)^{367,368}. – Fare riferimento al paragrafo POSSIBILITA' DI ESCALATION NEL TRATTAMENTO ADIUVANTE PER PAZIENTI CON TUMORI HER2-POSITIVI – Doppio blocco anti-HER2.</p>				

Fonte: Linee Guida AIOM 2023.

Il decreto n.477 del 04/11/2021 attuato con Delibera n.272 del 07/06/2022 ha definito i
 “Target di intervento” per patologia

RETE ONCOLOGICA REGIONE CAMPANIA					
VOLUMI MINIMI CHIRURGICI SEDI SPECIFICI INDICATI PER LA PARTECIPAZIONE ALLA RETE ONCOLOGICA REGIONE CAMPANIA - FASE DI TRANSIZIONE					
SEDE TUMORALE	VOLUMI CHIRURGICI DI RIFERIMENTO - n°pazienti		VOLUMI MINIMI FASE DI TRANSIZIONE *** n.° pazienti		
	CUT OFF RIFERIMENTO *	CUT OFF ridotto (20%) **	1° anno - 2022	2° anno - 2023	3° anno - 2024
			50% - n°	70% - n°	100% - n°
MAMMELLA	150	120	60	84	120
COLON	50	40	20	28	40
RETTO	30	24	12	17	24
STOMACO	30	24	12	17	24
PANCREAS	15	12	6	8	12
POLMONE	100	80	40	56	80
MELANOMA	50	40	20	28	40
PROSTATA	30	24	12	17	24
RENE	30	24	12	17	24
VESCICA	20	16	8	11	16
CERVICE	15	12	6	8	12
OVAIO	30	24	12	17	24
TESTICOLO	20	16	8	11	16
ENDOMETRIO	15	12	6	8	12
TESTA COLLO	20	16	8	11	16
SNC	30	24	12	17	24
FEGATO CHIRURGIA.	30	24	12	17	24
FEGATO NON CHIRURGIA	20	16	8	11	16
TIROIDE	20	16	8	11	16
*I CUT OFF DI RIFERIMENTO INDICATI PER SINGOLA PATOLOGIA SI RIFERISCONO AL NUMERO OTTIMALE DI PAZIENTI CHE OGNI STRUTTURA DOVREBBE TRATTARE CHIRURGICAMENTE OGNI ANNO PER LA PATOLOGIA ONCOLOGICA INDICATA					
** CUT OFF DI RIFERIMENTO RIDOTTI DEL 20% . COSTITUISCONO IL RIFERIMENTO SU CUI VENGONO CALCOLATI I VOLUMI CHIRURGICI MINIMI INDICATI PER LA FASE DI TRANSIZIONE.					
*** CALCOLATI SUI CUT OFF RIDOTTI					

