

**Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)  
per il Tumore della Mammella  
Edizione 2023**



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

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

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

## TUMORE DELLA MAMMELLA

### Brevi note epidemiologiche

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

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

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

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

---

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

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

## **Incidenza**

La stima al 2020 dei nuovi casi di tumori della mammella in Europa<sup>2</sup> è di un ASR di 129.1 per 100.000 con un numero di casi atteso di 531.086. In Italia<sup>2</sup> al 2020 è stimato un ASR di 151.1 per 100.000 ed un numero di casi attesi di 55.133. La stima in Campania<sup>3</sup> al 2022 indica un ASR di incidenza di 116.9 per 100.000 ed un numero di nuovi casi attesi di 4062. Si conferma, quindi, un significativo più basso tasso di incidenza della Campania rispetto all'Italia.

In Italia il trend temporale, periodo 2003/2014, è in aumento, con una variazione percentuale annua (APC) dello 0,3%; la Campania, per il periodo 2008/2022, conferma tale trend con una APC dell'1,8%; i valori di entrambe le APC sono statisticamente significativi.

## **Mortalità**

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

La stima al 2020 dei decessi per tumori mammari in Europa<sup>2</sup> è di un ASR di mortalità di 33.1 per 100.000 con un numero di decessi stimati di 141.765. In Italia<sup>2</sup> si stima al 2020 un ASR di 30.9 per 100.000 ed un numero di 12.633 decessi. La stima in Campania<sup>3</sup> al 2022 indica un ASR di mortalità di 30.3 per 100.000 ed un numero stimato di decessi di 1.057.

Sia in Italia<sup>4</sup>, periodo 2003/2014, che in Campania<sup>3</sup>, periodo 2008/2022, l'andamento della mortalità è in decremento negli anni con una variazione percentuale annua (APC) di - 0,6% in Italia e - 0,4% in Campania.

## **Sopravvivenza**

---

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

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

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

La sopravvivenza per tumore della mammella<sup>4</sup> a 5 anni dalla diagnosi è pari all'87% in Italia; tale sopravvivenza non presenta eterogeneità elevata tra fasce di età: 91% nelle donne giovani (15-44 anni), 92% tra le donne in età 45-54 anni, 91% tra le donne in età 55-64, 89% tra le donne in età 65-74 anni, leggermente inferiore, 79%, tra le donne anziane (75+). In Campania la sopravvivenza a cinque anni è pari all'83,8%. Come per le altre regioni del Sud Italia, il differenziale negativo del Sud Italia a cinque anni dalla diagnosi si mantiene anche a cinque anni dopo il primo anno di sopravvivenza (Italia 89% VS Sud-Isole 86%) ed a cinque anni dopo cinque anni di sopravvivenza (Italia 90% VS Sud-Isole 86%). Tali dati evidenziano la presenza di criticità non soltanto nella fase iniziale di anticipazione diagnostica, ma anche lungo l'intero percorso diagnostico-clinico-assistenziale.

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

Nel triennio 2017/2019 sono state trattate chirurgicamente per tumore della mammella 12.341 donne residenti in Campania; di queste 10.881 (89,0% della casistica) sono state trattate in 89 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 1.460 (11,0 % della casistica) sono state trattate in ulteriori 173 diverse strutture extraregionali.

Tale frammentazione dei percorsi di diagnosi e cura, sia a livello regionale che extraregionale, si è mantenuta anche nel periodo COVID, anni 2020/2021. In tale biennio, infatti sono state trattate chirurgicamente per tumore della mammella 7.931 donne residenti in Campania; di queste 7.226 (91,1% della casistica) sono state trattate in 87 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 705 (8,9% della casistica) sono state trattate in ulteriori 115 diverse strutture extraregionali.

Per i trattamenti chirurgici dei tumori della mammella non viene evidenziata una differenza significativa della migrazione extraregionale nel periodo 2020/2021 rispetto al triennio precedente.

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

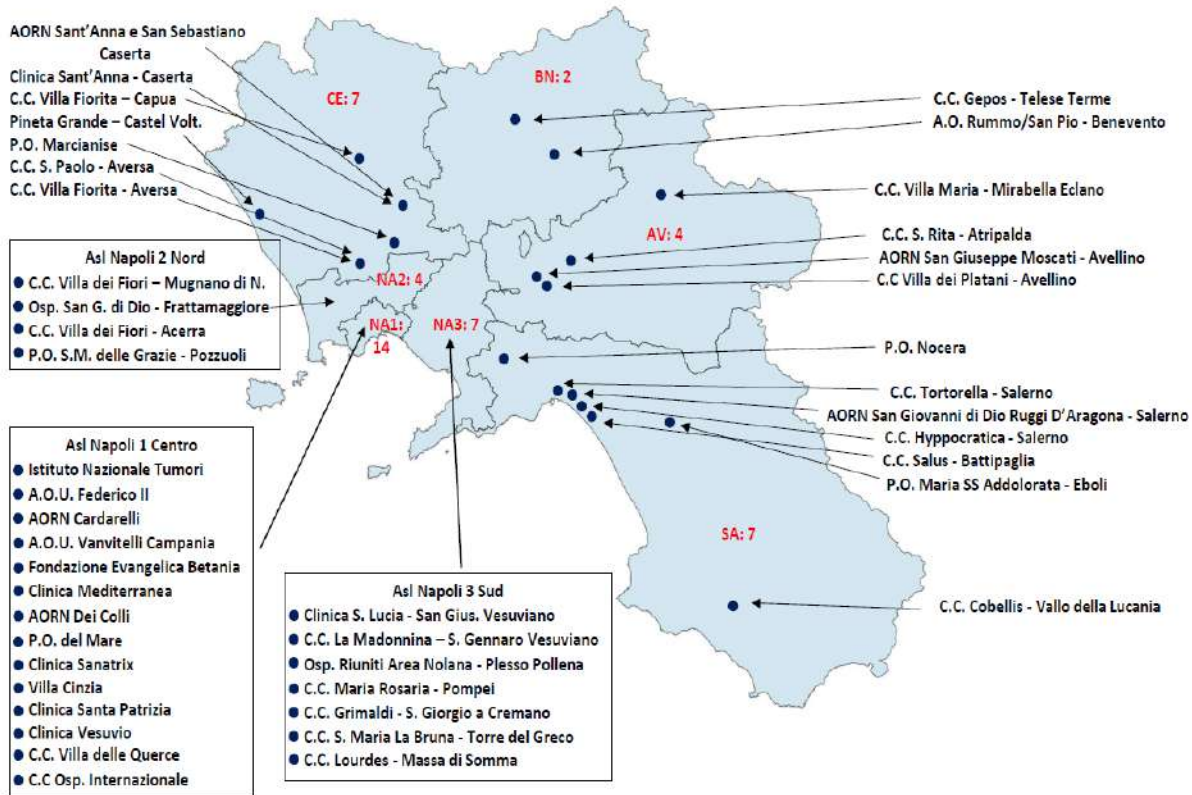
---

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

<sup>6</sup> Razionale scientifico Rete Oncologica Regione Campania DGRC 477 del 04/11/2021; DGRC 272 del 07/06/2022

## RETE ONCOLOGICA CAMPANIA - PDTA Tumore della Mammella

### Strutture regionali abilitate ad entrare in rete in osservazione triennale 2022/2024: Nr 45



## 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. La mammografia è tuttora ritenuto il test più efficace di screening. La modalità organizzata, di popolazione, è preferibile rispetto a quella spontanea e la tecnica digitale (*digital mammography*, DM) è da preferire alla mammografia analogica (film-screen). È una procedura attualizzata dalle strutture territoriali rivolta a tutte le donne comprese nella fascia di età 50-69 anni. L'intervallo di screening è biennale.

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

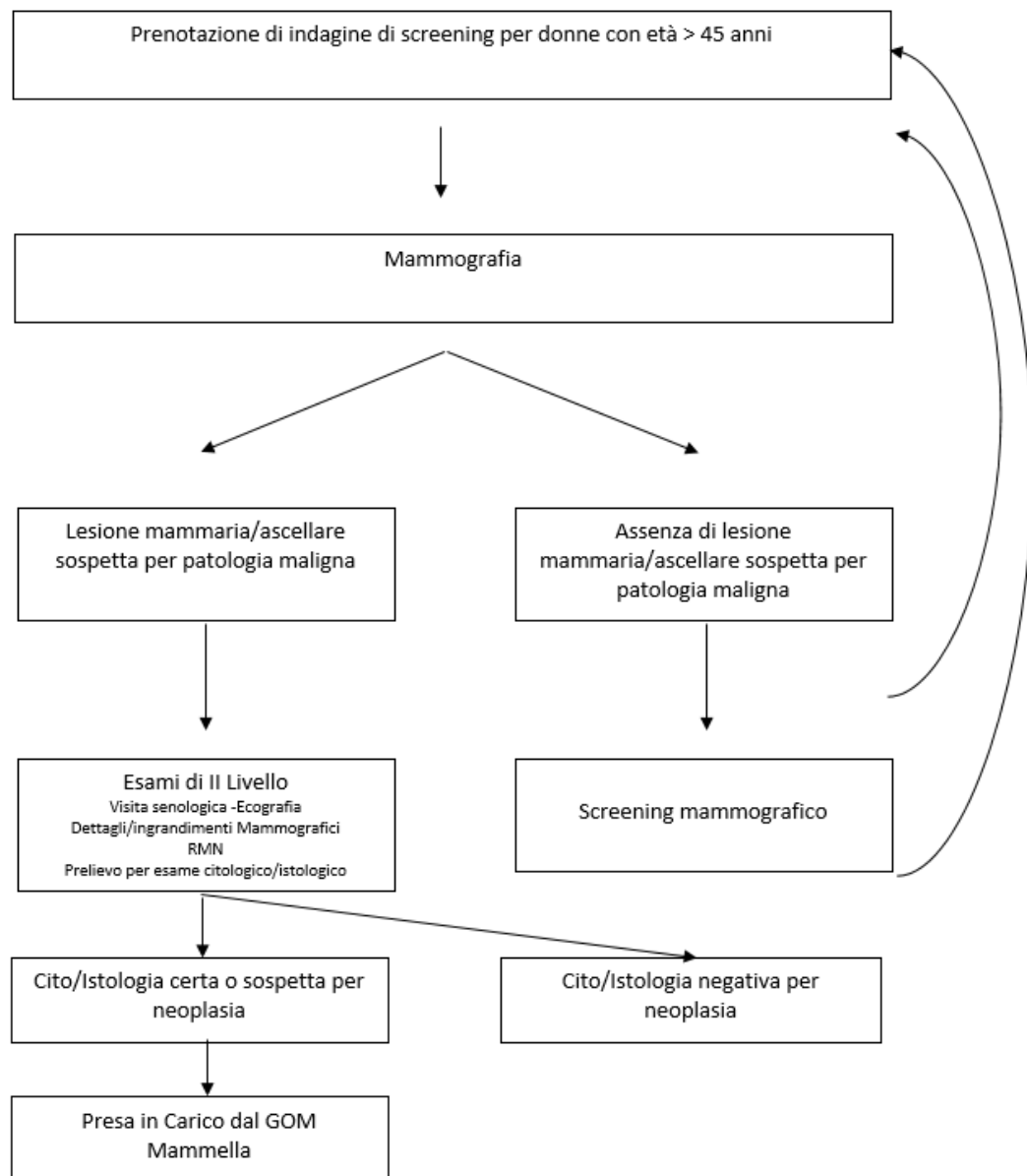
L'utilizzo della tomosintesi (*digital breast tomosynthesis*, DBT) nello screening della popolazione generale è oggetto di studi. I risultati sono promettenti ed è verosimile la sua adozione come strumento di screening generalizzato nei prossimi anni. Grazie alla sua capacità di ottenere ricostruzioni tridimensionali, infatti, la DBT consente il superamento di alcune limitazioni della DM causate da sovrapposizioni strutturali con risultante riduzione dei falsi negativi e falsi positivi.

Con lo scopo di garantire 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**

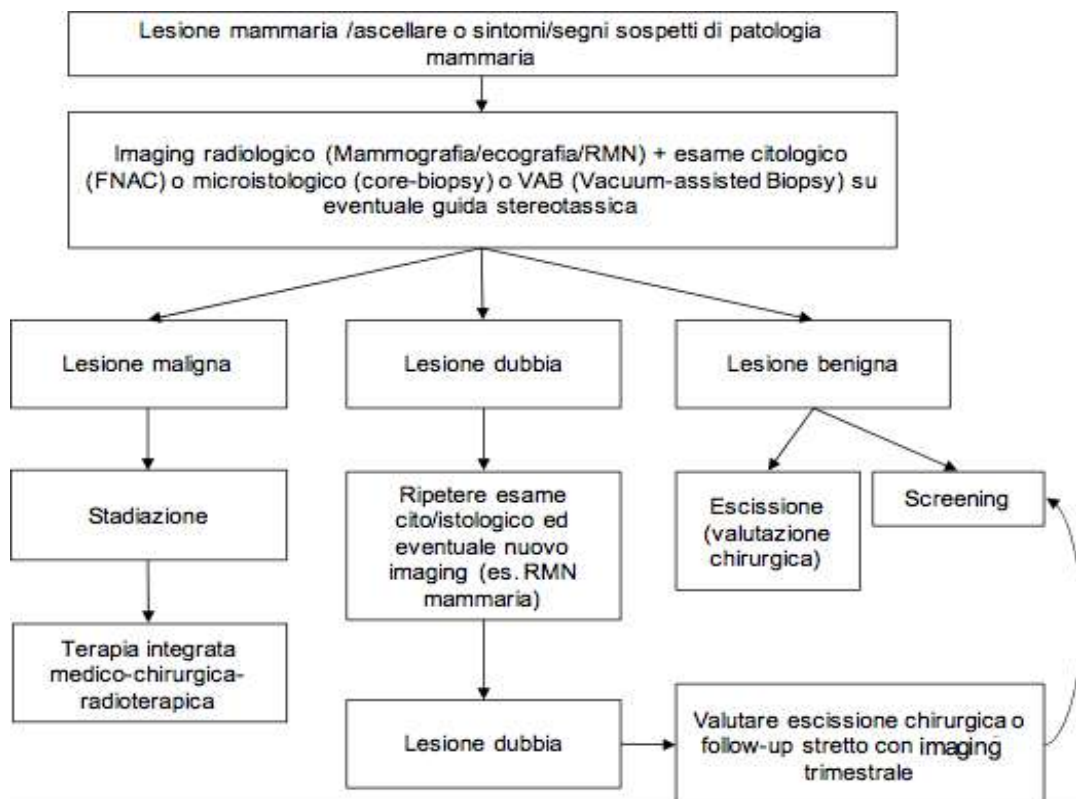
Donne e uomini di almeno 18 anni, con una lesione mammaria di incerta natura e/o con sintomi ad essa collegati (es. secrezione dal capezzolo, dolore mammario) afferiranno autonomamente od opportunamente indirizzate dal proprio MMG o altro medico specialista di riferimento presso un centro oncologico 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 solo in caso di inconclusività delle altre indagini stadiative.

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

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

#### Pannello A

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

## **Pannello B**

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

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

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

## **Percorso terapeutico per persone con neoplasia mammaria accertata ed in fase precoce**

La terapia del tumore della mammella differisce a seconda dello stadio di malattia (malattia localizzata suscettibile di trattamento chirurgico radicale, malattia in fase localmente avanzata non suscettibile di un approccio chirurgico radicale up-front e malattia avanzata). I percorsi sono stati indicati secondo l'iter previsto dalle principali linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, ASCO, NCCN) e saranno aggiornate nel tempo secondo la loro evoluzione.

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

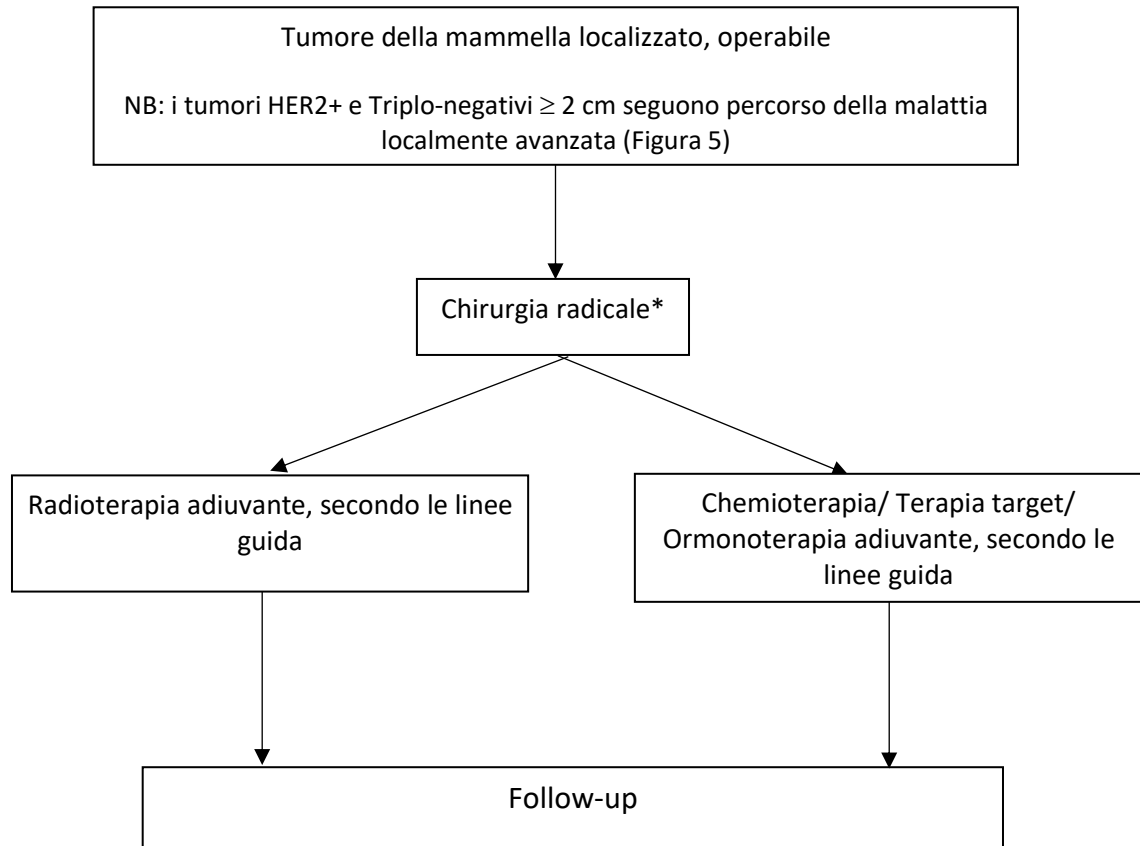
Il referto istologico definitivo dovrà essere reso disponibile entro 14 giorni circa dall'intervento chirurgico. Spetterà al Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame istologico una nuova visita, che possibilmente, dovrebbe essere erogata entro 7 giorni, in modo tale che il GOM 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.

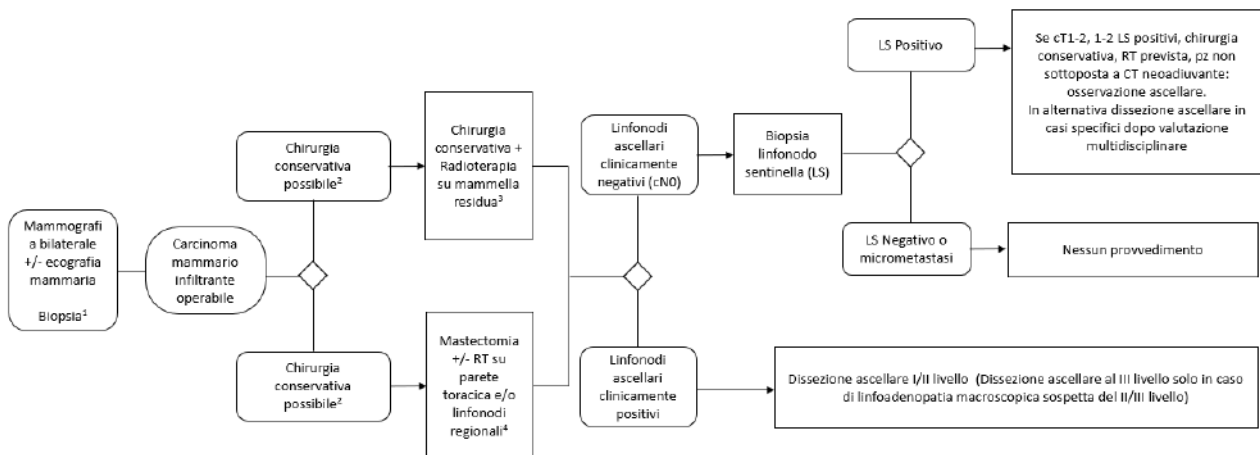
L'inizio della Radioterapia dovrà essere realizzato, secondo le linee guida nazionali, preferibilmente entro tre mesi dall'intervento chirurgico.

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 preferibile all'agoaspirato in quanto consente una definizione istologica e la caratterizzazione molecolare.



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

**Nota 3** - Radioterapia standard 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

**Nota 4** - Radioterapia su parete toracica se: T>5cm o T primitivo con invasione cute e/o muscolo pettorale e/o parete toracica; 4 o più linfonodi ascellari metastatici. Radioterapia su linfonodi regionali se: pT3 o pT4, pT1 o pT2 con almeno 4 linfonodi ascellari positivi, pT1-4 con 1-3 linfonodi positivi

Il trattamento sistemico adiuvante deve essere preso in considerazione dopo il trattamento chirurgico in funzione della significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la polichemioterapia, con la terapia endocrina e con la terapia biologica (trastuzumab □ pertuzumab). La decisione di quale o quali terapie utilizzare nella singola paziente richiede una attenta valutazione di *fattori prognostici* che definiscono l'entità del rischio di ripresa di malattia e *fattori predittivi* di risposta a specifici trattamenti (ER, HER2), nonché dei *benefici* attesi dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi.

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.

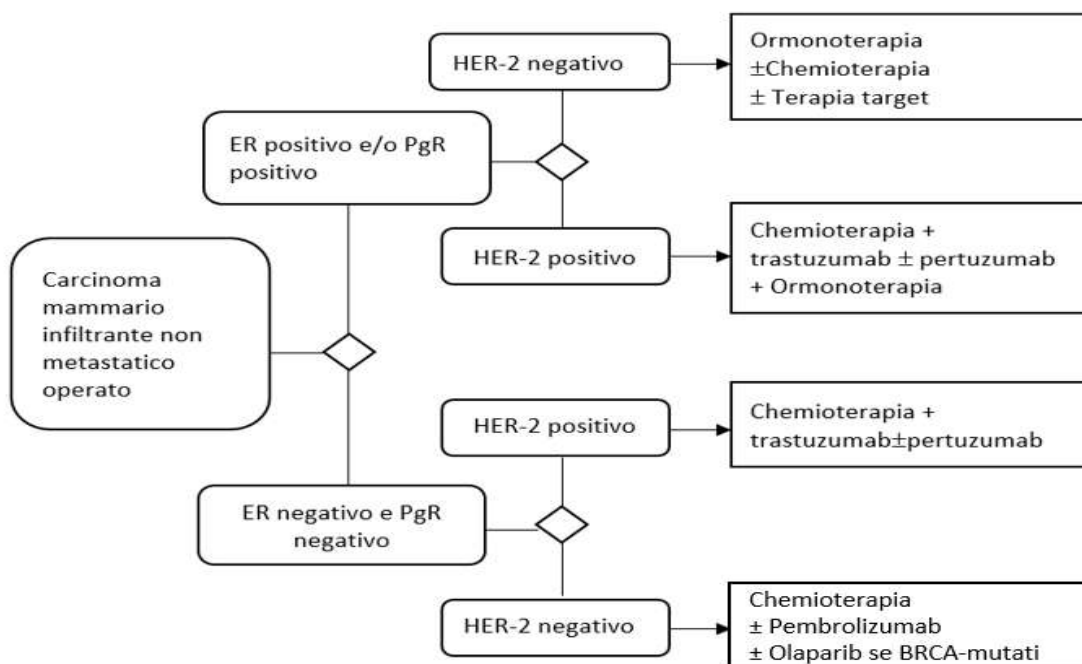
Per la Radioterapia adiuvante la scelta del frazionamento e dei volumi da irradiare deve seguire le correnti linee guida. Le attuali tendenze prevedono un sempre maggiore utilizzo di schemi di Radioterapia ipofrazionata.

Oggi sono disponibili test multigenici in grado di guidare la scelta della 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 o punteggio) in termini di esiti clinici (sviluppo di metastasi a 10 anni). L'uso di test multigenici può portare a una selezione ottimale dei pazienti e potrebbe evitare gli effetti tossici della chemioterapia adiuvante in pazienti che non ne trarrebbero realmente beneficio. In Italia sono disponibili quattro test multigenici per il carcinoma mammario in fase iniziale: 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.

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:**



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

1. La ormonoterapia adiuvante è rappresentata da tamoxifene o inibitore dell'aromatasi, associati o meno ad un analogo del GnRH (nelle pazienti in premenopausa) ed ha una durata di 5-10 anni. La chemioterapia adiuvante, preferibilmente a base di antracicline e taxani, salvo casi specifici, dovrà avere una durata di 4-6 mesi. Si rimanda alle linee guida AIOM 2020 e successive per le indicazioni specifiche.
2. La terapia con trastuzumab (ed eventualmente pertuzumab) dovrà avere una durata complessiva di 12 mesi (tenendo conto anche la durata di una eventuale terapia avvenuta in fase preoperatoria, vedi percorso seguente). Il trastuzumab può essere associato ad una chemioterapia a base di taxani ma non antracicline, per eccessivo rischio di cardiotossicità.
3. L'uso di Neratinib è stato approvato nel trattamento adiuvante esteso di pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale positivo al recettore ormonale con iperespressione/amplificazione di HER2 che hanno completato la terapia adiuvante a base di trastuzumab da meno di un anno. Tale farmaco, tuttavia, ad oggi non è rimborsato in Italia. Nelle more della rimborsabilità, 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 high-risk un'ulteriore arma terapeutica.
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 combinata con un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH). Per le pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale, positivo ai recettori ormonali, HER2-negativo ad alto rischio di recidiva ( $\geq 4$  linfonodi positivi o 1-3 linfonodi positivi e almeno una delle seguenti caratteristiche: G3 o  $T \geq 5$  cm), è indicata l'aggiunta alla terapia endocrina di una terapia target con Abemaciclib. In Italia, abemaciclib in associazione alla terapia endocrina è attualmente rimborsato da parte del SSN come da Gazzetta Ufficiale n. 136 del 13/06/2023.

Per le pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale HER2-negativo ad alto rischio di recidiva e mutazione germinale di *BRCA1* o *BRCA2* è indicato il trattamento adiuvante con olaparib (in associazione alla terapia endocrina nei casi di malattia con recettori ormonali positivi). Al momento della stesura del presente PDTA olaparib adiuvante non è ancora approvato da AIFA e pertanto non è rimborsato dal Sistema Sanitario Nazionale. L'accesso ad Olaparib è disponibile nell'ambito del programma ad uso compassionevole per il trattamento adiuvante di pazienti con neoplasia mammaria in stadio precoce, HER2-negativo e con mutazioni germinali nei geni *BRCA1/2*, che presentino caratteristiche istopatologiche ad alto rischio come da studio registrativo OlympiA e che abbiano terminato il trattamento loco-regionale e la chemioterapia (neo/adiuvante)≠

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 finalità di permettere la successiva chirurgia.

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, anche in caso di tumori HER2+ e Triplo-negativi > 2 cm, anche se operabili e N0, al fine di garantire le massime probabilità di guarigione alle pazienti. Alcune linee guida internazionali (es. NCCN) suggeriscono, per questi tumori, l'impiego della terapia neoadiuvante anche nei casi pT1c (1-2 cm) N0.

Tipicamente, il trattamento neoadiuvante ha assunto la forma di chemioterapia (eventualmente associata a farmaci biologici), sebbene vi sia un crescente interesse a espandere il ruolo della terapia endocrina neoadiuvante ( $\pm$  terapia con inibitori di CDK4/6) in alcuni sottogruppi di pazienti con malattia endocrino-sensibile.

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 associata a dissezione ascellare.

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.

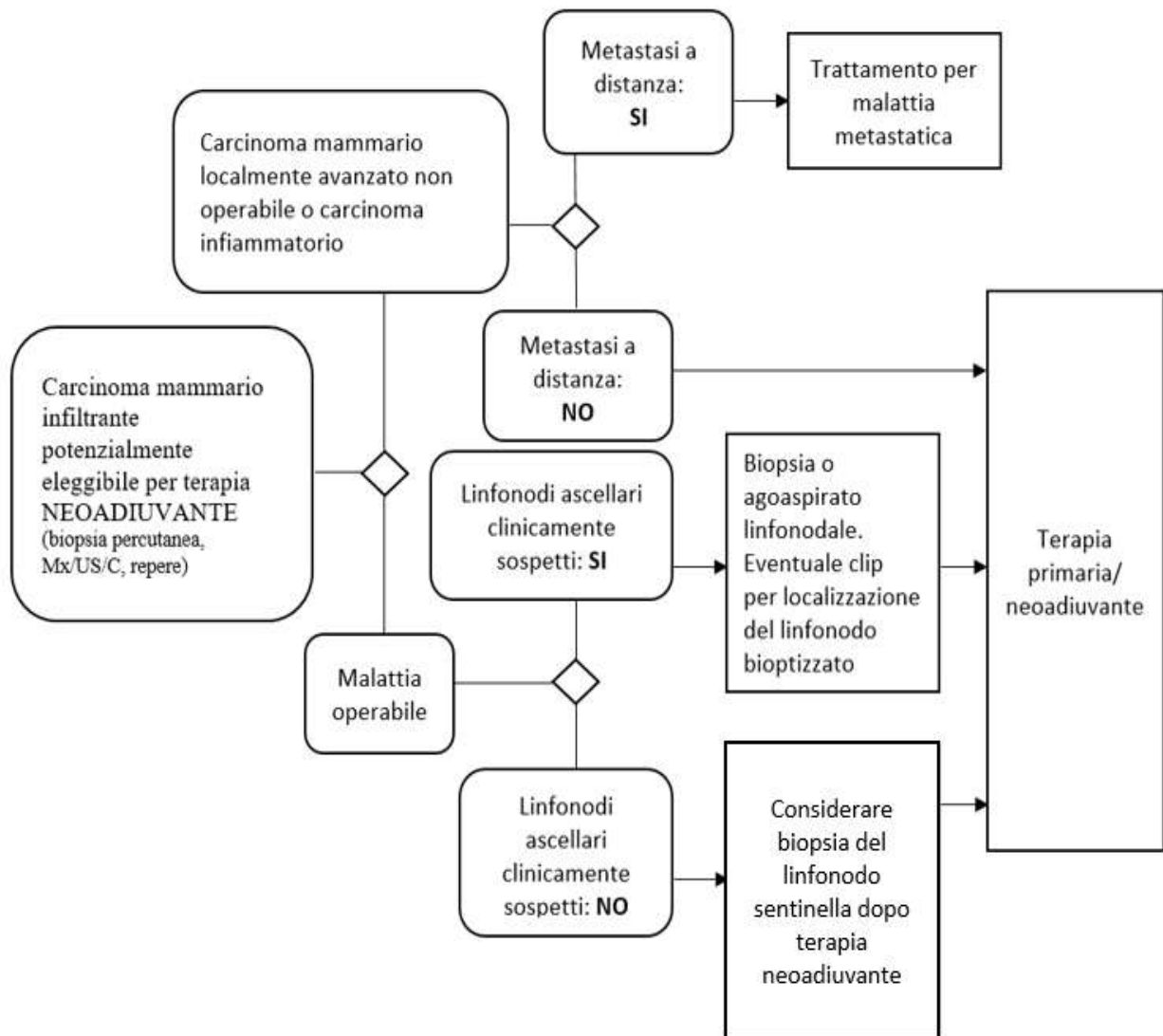
La **Figura 5 (5A e 5B)** sintetizza il percorso terapeutico da adottare nella gestione del carcinoma mammario localmente avanzato e, più, in generale, dei tumori candidati alla terapia neoadiuvante.

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.

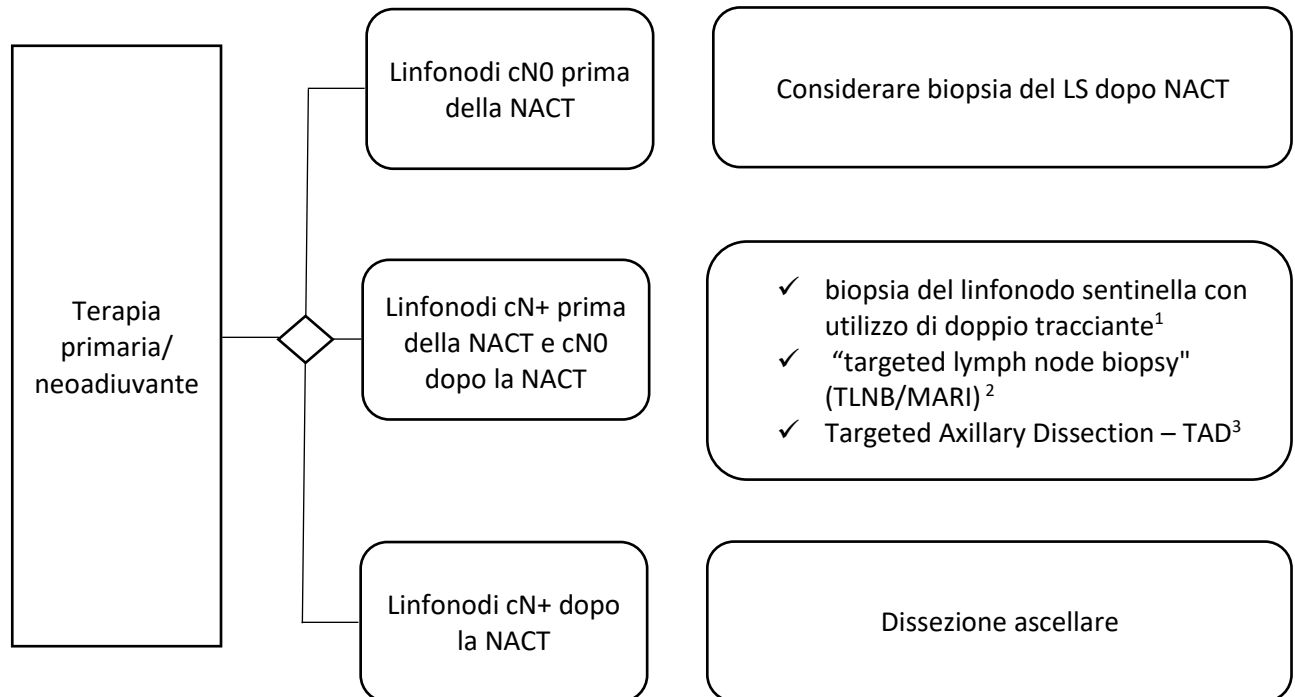
Per i tumori HER2-positivi in *setting* neoadiuvante sono indicati regimi a base di antracicline, taxani e trastuzumab. Quest'ultimo può essere somministrato in associazione al taxano ma mai in associazione ad antracicline. Sarebbe preferibile associare a trastuzumab anche pertuzumab, approvato in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva e il trattamento. Tale indicazione non è tuttavia soggetta a rimborsabilità, al momento. 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) è indicato l'utilizzo del pembrolizumab come trattamento neoadiuvante (in combinazione con chemioterapia) e, successivamente, come trattamento adiuvante dopo chirurgia (in monoterapia), di pazienti adulti con carcinoma mammario. Al momento della stesura del presente PDTA, l'accesso al pembrolizumab è reso possibile da un programma di uso compassionevole.

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

**Figura 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



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

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

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

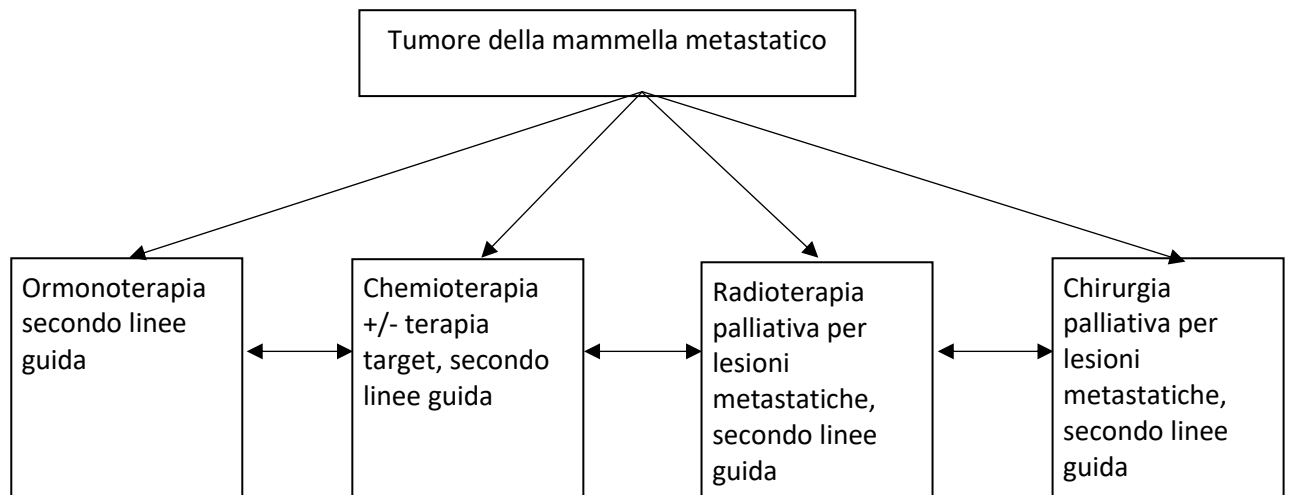
In un numero limitato di casi (fino a 10%) quando la malattia si presenta oligometastatica si può auspicare oltre al controllo della malattia anche alla lunga sopravvivenza/guarigione (2-3%). In questi casi un approccio multidisciplinare che contempli dei trattamenti loco-regionali sui singoli secondarismi può essere valutato in base alle caratteristiche biologiche della malattia di base e alla risposta alla terapia sistemica.

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

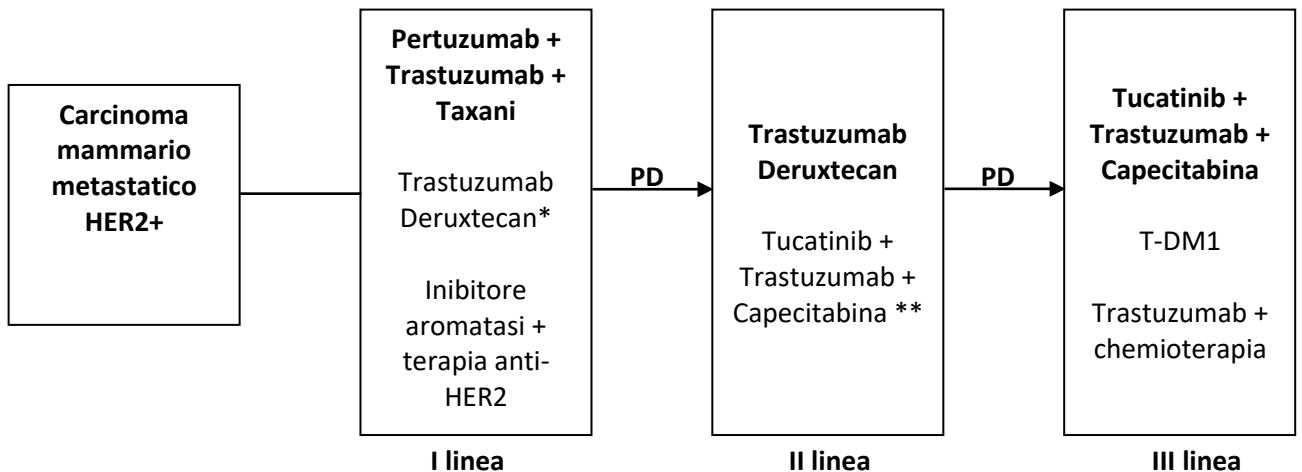
La chemioterapia da sola o in associazione a farmaci biologici rappresenta la prima opzione terapeutica nei tumori Triplo-negativi o HER2-positivi, rispettivamente. Nella malattia che esprime i recettori ormonali (sottogruppi Luminali) il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla terapia endocrina +/- farmaci biologici (preferibilmente un CDK4/6-inibitore). Alla luce delle ultime evidenze scientifiche l'uso della terapia con CDK4/6-inibitori + terapia endocrina risulta plausibile anche in pazienti con malattia viscerale sintomatica e nei casi in cui si palesa il quadro della cosiddetta "crisi viscerale". 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.

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

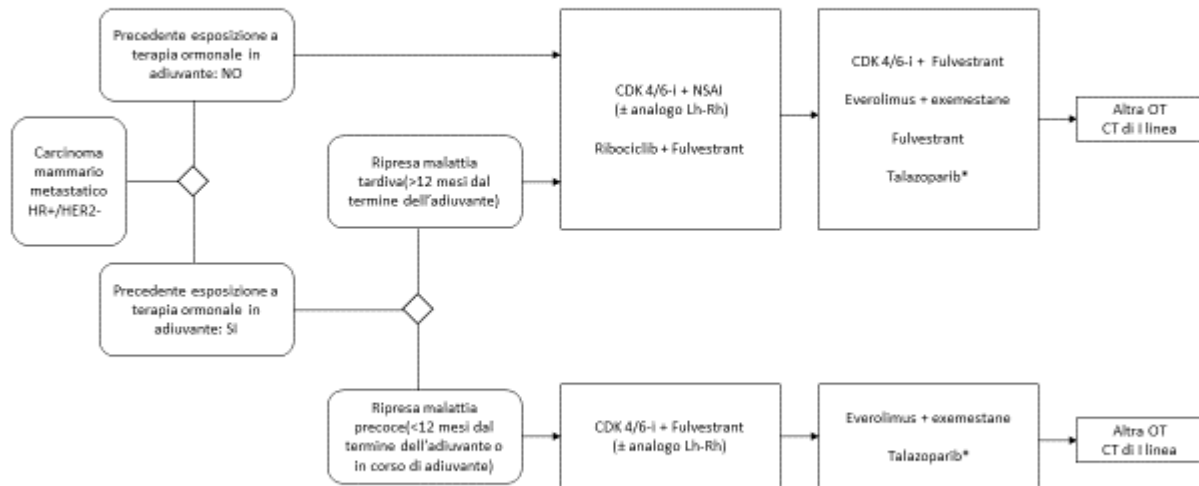
\*\* Nei casi in progressione dopo 2 linee di terapia anti-HER2

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

**Note per la Figura 6B.**

1. La figura 6B è indicativa sulle opzioni terapeutiche attualmente disponibili per la malattia metastatica HER2+.
2. 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).
3. Il Trastuzumab emtasine (T-DM1), in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione. Le pazienti devono: essere state sottoposte in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica, oppure aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro 6 mesi dal completamento della terapia adiuvante.
4. 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.
5. Trastuzumab deruxtecan in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2 nel setting metastatico o hanno presentato una progressione di malattia durante un trattamento (neo)adiuvante o entro sei mesi dalla sua interruzione. Trastuzumab deruxtecan è rimborsato in Italia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2 come da Gazzetta Ufficiale n. 153 del 03/07/2023.
6. Tucatinib in associazione a trastuzumab e capecitabina per il trattamento di pazienti affetti da cancro della mammella localmente avanzato o metastatico HER2-positivo che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2.
7. Linee terapeutiche superiori alla III sono possibili in base delle condizioni cliniche della paziente e alla presenza di opzioni ragionevoli considerando il rapporto tossicità/efficacia.

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



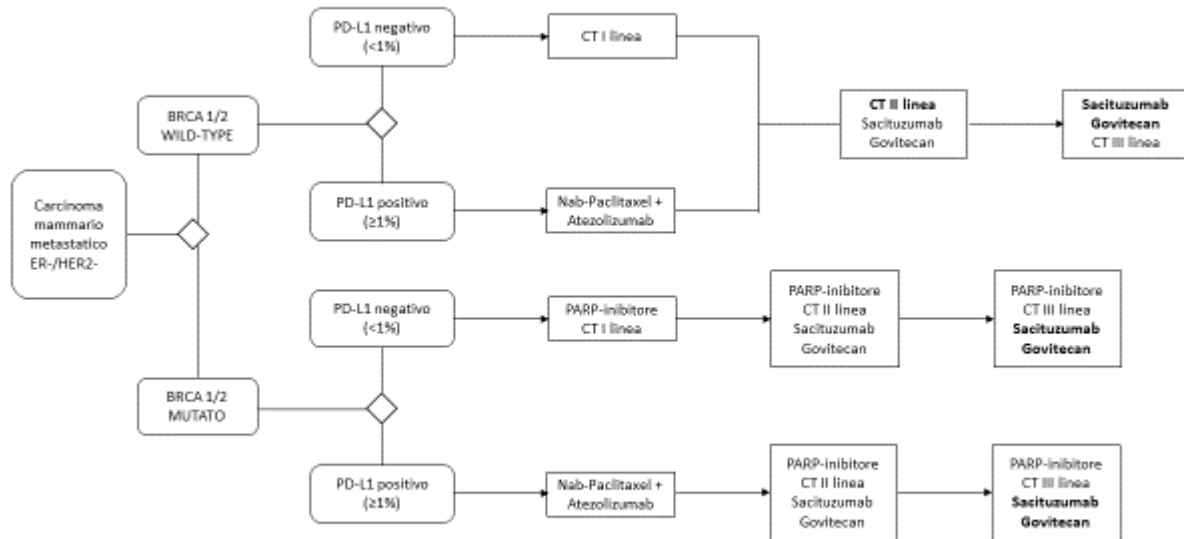
**Note per la Figura 6C.**

1. Alpelisib, un inibitore selettivo dell'isoforma alfa dell'enzima fosfatidilinositolo-3 chinasi (PI3K) è oggi indicato in associazione a fulvestrant per il trattamento delle donne in post-menopausa, e degli uomini, affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali, negativo per HER2, con mutazione di PIK3CA, dopo progressione di malattia successiva a terapia endocrina come monoterapia sulla scorta dei risultati dello studio SOLAR-1.
2. Nel carcinoma mammario metastatico HER2-negativo con mutazione germline di BRCA 1/2, attualmente in Italia sono disponibili gli agenti PARP-inibitori Olaparib e Talazoparib. In particolare, Olaparib è stato autorizzato in pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, HER2-negativo, con mutazione germline di BRCA 1/2, precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero non eleggibili per questi trattamenti. I pazienti con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi, devono inoltre aver progredito durante o dopo una precedente terapia endocrina o devono essere considerati non eleggibili per la terapia

endocrina. Talazoparib è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mutazioni germinali, BRCA1/2, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico. 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. Tuttavia, si rammenta che l'olaparib è attualmente rimborsato solo per le pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico triplo-negativo e mutazione BRCA1/2, mentre il talazoparib è rimborsato per tutte le pazienti con tumore della mammella localmente avanzato o metastatico HER2-neativo e mutazione BRCA1/2 indipendentemente dallo stato dei recettori ormonali.

3. In caso di progressione durante una linea endocrina, il passaggio ad endocrinoterapia di linea successiva o a chemioterapia va valutato caso per caso.
4. 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.
5. 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.
6. Ulteriori ormonoterapie sono rappresentate da fulvestrant, tamoxifene e inibitori dell'aromatasi. In taluni casi, da valutare sulla base di comorbilità, 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.

**Figura 6D. Percorso terapeutico per tumore della mammella metastatico triplo-negativo**



1. Atezolizumab, da associare a Nab-paclitaxel, è autorizzato da AIFA (Determina n. DG 757/2020 del 14/07/2020; Gazzetta Ufficiale serie generale n.188 del 28/07/2020) per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico, non sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica, i cui tumori presentino espressione di PD-L1  $\geq 1\%$  (tale cut off si riferisce al test immunoistochimico Ventana SP142).
2. Sacituzumab Govitecan 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 almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata. La rimborsabilità in seconda linea metastatica, come da scheda monitoraggio AIFA, è ristretta alle pazienti con una recidiva entro i 12 mesi dal termine della (neo) adiuvante e inizio della recidiva precoce.

In Italia, bevacizumab è indicato in associazione con paclitaxel per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico. Bevacizumab in associazione con capecitabina

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

### **Percorso follow-up per persone con neoplasia mammaria progressa**

Qualora la malattia fosse suscettibile di trattamento chirurgico radicale, al termine della gestione terapeutica multidisciplinare del caso, il/la paziente rientrerà in un adeguato percorso di *follow-up* clinico-strumentale dedicato per i successivi 10 anni, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali recidive locali o a distanza (vedi Figura 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.

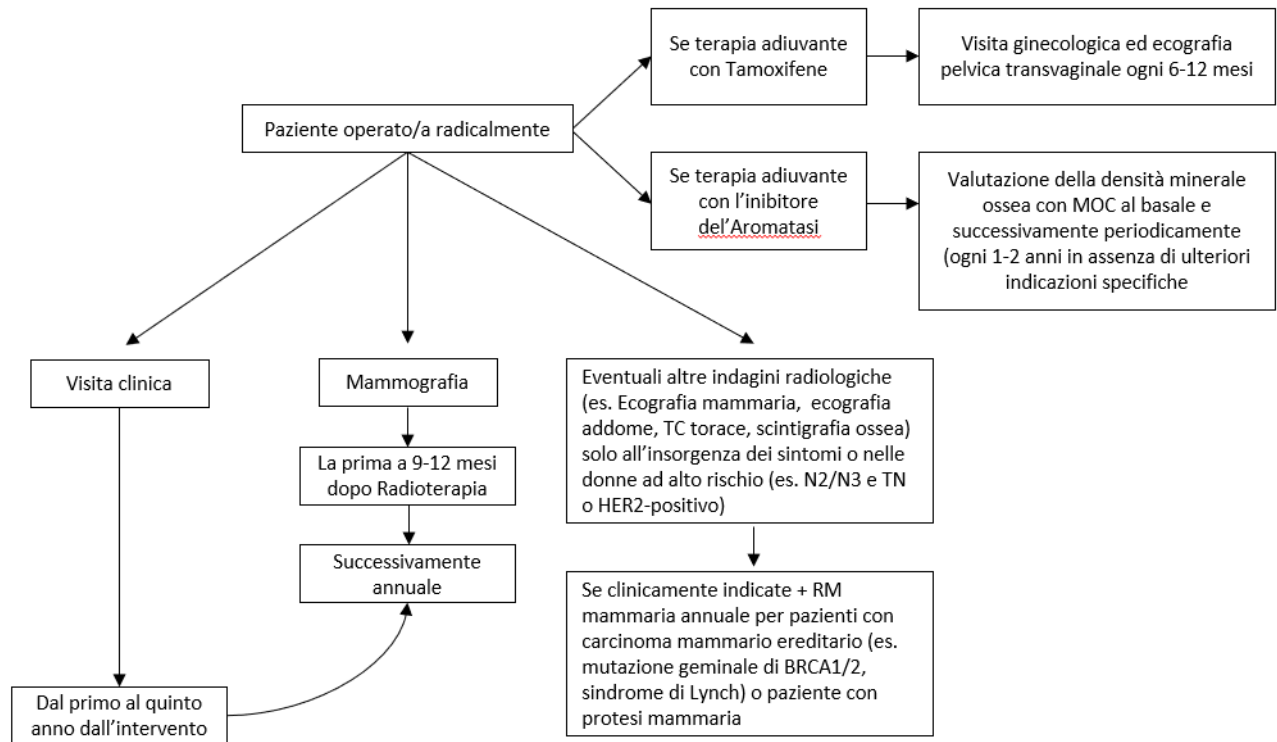
Le pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi andrebbero inoltre sottoposte a monitoraggio periodico della densità minerale ossea con esame MOC-DEXA al basale e successivamente ogni 1-2 anni, salvo ulteriori indicazioni specifiche.

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:

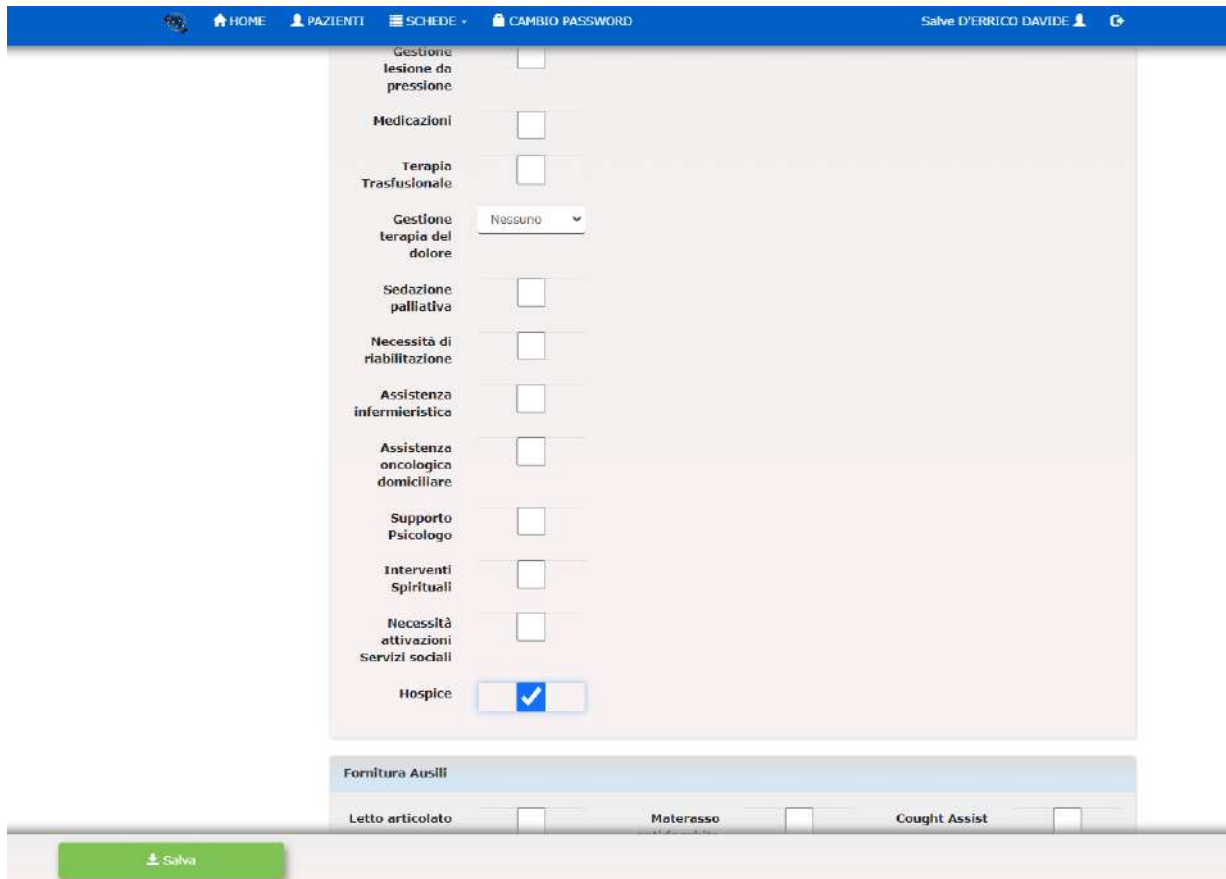
- Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- Prognostico: 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. Nel 2023 si auspica l'attivazione del Dayhospice



HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD Salve D'ERRICO DAVIDE

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

Fornitura Ausili

Letto articolato  Materasso  Cought Assist

Salva

## 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 349 del 13/09/2022 della Regione Campania).

I pazienti che vengono discussi sono coloro che hanno una neoplasia con prima diagnosi, o prima recidiva, 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.

### **Percorso diagnostico GOM**

Alcuni centri hanno attivato un percorso GOM con slot diagnostici dedicati, e sarebbe auspicabile che questa iniziativa si diffonda in tutti gli ospedali. Le prestazioni diagnostiche sono in regime ambulatoriale (con impegnativa).

### **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.

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

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

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

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

È cura del GOM indirizzare il paziente alla fase di percorso diagnostico-terapeutico appropriata, in base alla tipologia di neoplasia ed alla stadiazione.

### **La riunione multidisciplinare**

La riunione multidisciplinare del GOM avviene in maniera sistematica (una volta a settimana o ogni quindici giorni) e calendarizzata (sempre la stessa ora e giorno della settimana). Il GOM può svolgersi in presenza o in modalità 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 indicazione diagnostico-terapeutica proposta. 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 inclusi nel referto le valutazioni diagnostiche, 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 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 renderlo disponibile per gli MMG e medici segnalatori

## **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 all'inserimento delle date per gli 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**

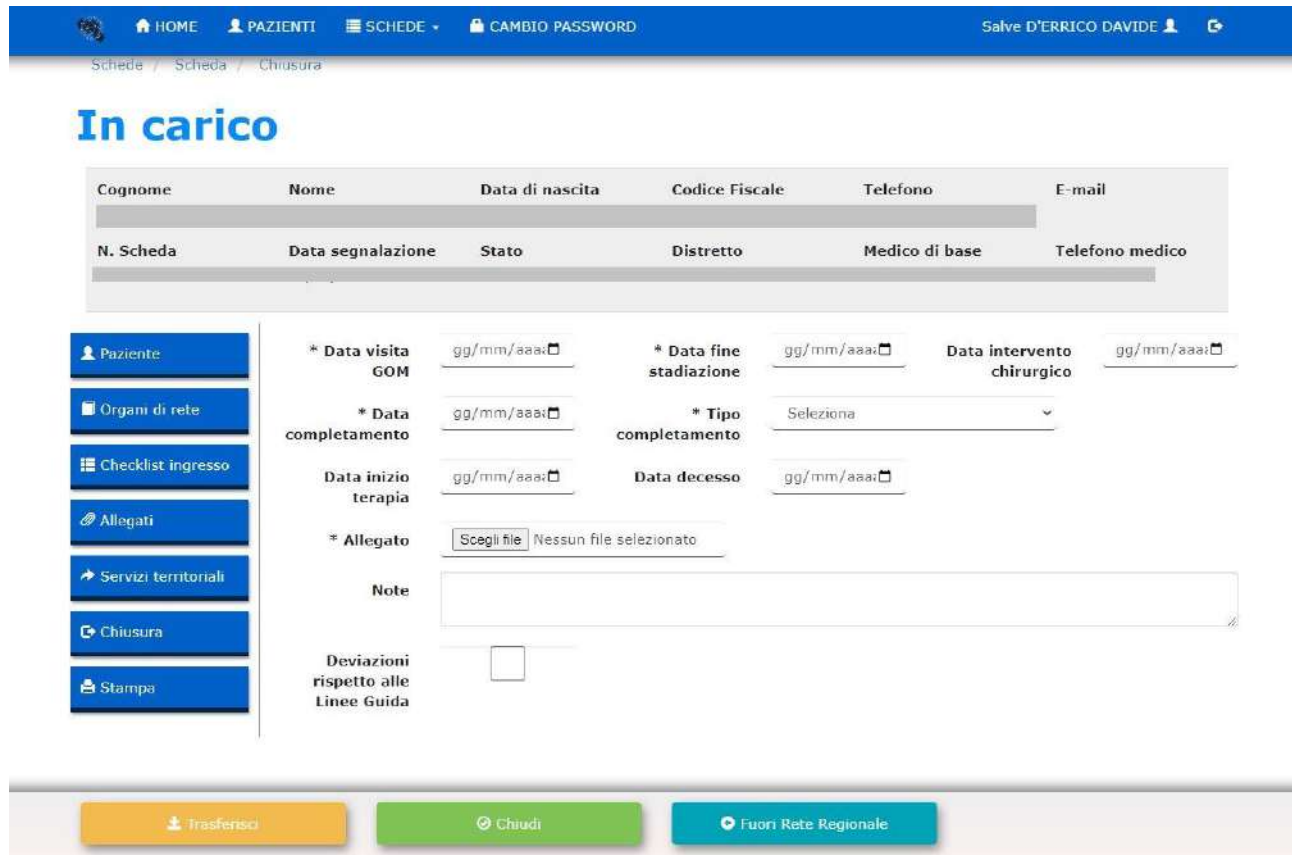
**percorso oncogenetico, Non indicazione al percorso oncogenetico, Terapia radiorecettoriale (PRRT) e Ormonoterapia/Radioterapia.**

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

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

**Deviazioni rispetto alle Linee Guida:** il GOM completa il campo se l'indicazione differisce per ragioni cliniche da quanto previsto dalle linee guida (es. per età avanzata, comorbilità ecc)

**Fuori Rete Regionale:** il paziente rifiuta la proposta del GOM o vuole essere seguito extra-regione



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.

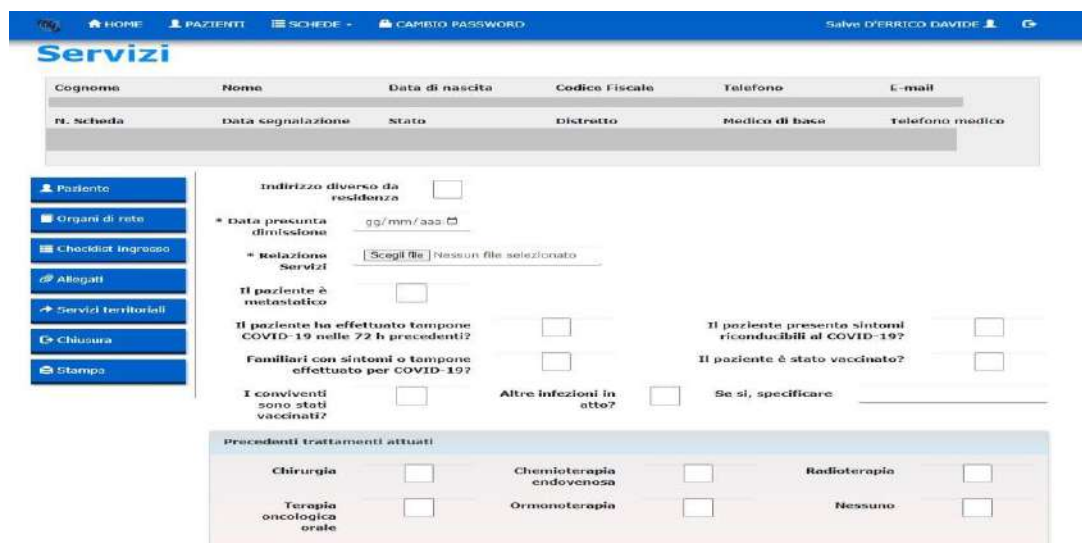
### **Continuità territoriale, Attivazione ADI attraverso la piattaforma ROC**

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.

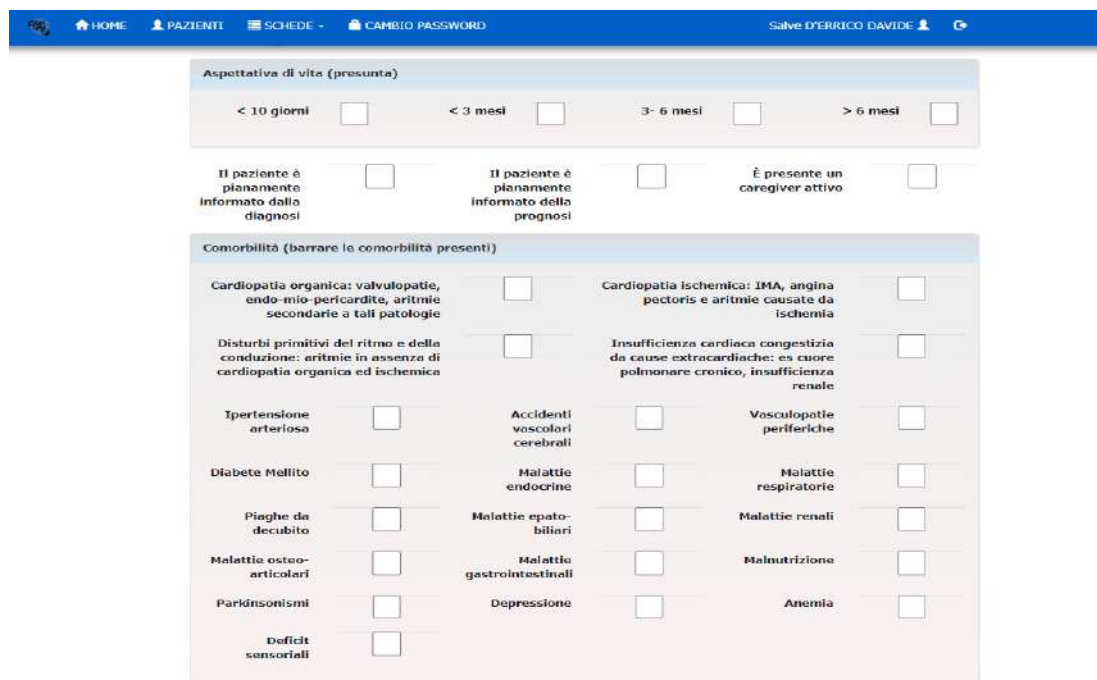
In piattaforma c'è anche la possibilità di richiedere la fornitura di ausili (letto articolato, materasso antidecubito, couch assist, ventilazione meccanica a lungo termine deambulatore e comunicatore). Ai fini della richiesta è obbligatorio allegare la relazione clinica del GOM e compilare in modo completo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



The screenshot shows a web interface for patient services. At the top, there is a navigation bar with 'HOME', 'PAZIENTI', 'SCHEDE', and 'CAMBIO PASSWORD'. The user is identified as 'Salvo D'ERRICO DAVIDE'. Below the navigation bar, the title 'Servizi' is displayed. The form contains several sections:
 

- Personal Information:** Fields for Cognome, Nome, Data di nascita, Codice Fiscale, Telefono, and E-mail.
- Service Information:** Fields for N. Scheda, Data segnalazione, Stato, Distretto, Medico di base, and Telefono medico.
- Medical History and COVID-19 Status:** Includes checkboxes for 'Indirizzo diverso da residenza', 'Data presunta dimissione', 'Relazione Servizi', 'Il paziente è metastatico', 'Il paziente ha effettuato tampone COVID-19 nelle 72 h precedenti?', 'Familiari con sintomi o tampone effettuato per COVID-19?', 'I conviventi sono stati vaccinati?', 'Altre infezioni in atto?', 'Il paziente presenta sintomi riconducibili al COVID-19?', and 'Il paziente è stato vaccinato?'. A field for 'Se sì, specificare' is also present.
- Previous Treatments:** A grid of checkboxes for 'Chirurgia', 'Terapia oncologica orale', 'Chemioterapia endovenosa', 'Ormonoterapia', 'Radioterapia', and 'Nessuno'.



The screenshot shows a continuation of the patient service form. It includes:
 

- Life Expectancy (presunta):** Radio buttons for '< 10 giorni', '< 3 mesi', '3- 6 mesi', and '> 6 mesi'.
- Information Status:** Checkboxes for 'Il paziente è pianamente informato dalla diagnosi', 'Il paziente è pianamente informato della prognosi', and 'È presente un caregiver attivo'.
- Comorbidities (barrare le comorbidità presenti):** A grid of checkboxes for various conditions:
  - Cardiopatia organica: valvulopatie, endo-mio-pericardite, aritmie secondarie a tali patologie
  - Disturbi primitivi del ritmo e della conduzione: aritmie in assenza di cardiopatia organica ed ischemica
  - Ipertensione arteriosa
  - Diabete Mellito
  - Piaghe da decubito
  - Malattie osteo-articolari
  - Parkinsonismi
  - Deficit sensoriali
  - Cardiopatia ischemica: IMA, angina pectoris e aritmie causate da ischemia
  - Insufficienza cardiaca congestizia da cause extracardiache: ex cuore polmonare cronico, insufficienza renale
  - Accidenti vascolari cerebrali
  - Malattie endocrine
  - Malattie epato-biliari
  - Malattie gastrointestinali
  - Depressione
  - Vasculopatie periferiche
  - Malattie respiratorie
  - Malattie renali
  - Malnutrizione
  - Anemia

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

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

**Altre Problematiche**

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

**INDICE DI KARNOFSKY**

Indice di Karnofsky

**SCALA ECOG**

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

**ATTIVITA' ASSISTENZIALI RICHIESTE**

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



| HOME PAZIENTI SCHEDE - CAMBIO PASSWORD |                          | Salve D'ERRICO DAVIDE |
|--|--------------------------|-----------------------|
| Gestione catetere vescicale            | <input type="checkbox"/> |                       |
| Gestione drenaggi                      | <input type="checkbox"/> |                       |
| Gestione lesione da pressione          | <input type="checkbox"/> |                       |
| Medicazioni                            | <input type="checkbox"/> |                       |
| Terapia Trasfusionale                  | <input type="checkbox"/> |                       |
| Gestione terapia del dolore            | Nessuno ▾                |                       |
| Sedazione palliativa                   | <input type="checkbox"/> |                       |
| Necessità di riabilitazione            | <input type="checkbox"/> |                       |
| Assistenza infermieristica             | <input type="checkbox"/> |                       |
| Assistenza oncologica domiciliare      | <input type="checkbox"/> |                       |
| Supporto Psicologo                     | <input type="checkbox"/> |                       |
| Interventi Spirituali                  | <input type="checkbox"/> |                       |
| Necessità attivazioni Servizi sociali  | <input type="checkbox"/> |                       |

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

## 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 A**). 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 B**).



Precedenti cardiologici noti    Sì     No

Se si specificare:

Insufficienza cardiaca     Iperensione arteriosa     Infarto miocardico-cardiopatia ischemica

Arteriopatia obliterante periferica     Iperensione polmonare     Tromboembolismo venoso

Fibrillazione atriale e altre aritmie     Allungamento del tratto QT

Altro   

---

Il paziente assume terapia cardiologica    Sì     No

Terapia oncologica attuale:

Chirurgia     Chemioterapia     Farmaci a bersaglio molecolare

Radioterapia su campo cardiaco:

Attuale     Progressa     Nessuna

---

Trattamenti antineoplastici precedenti    Sì     No

Comorbidità

CKD     BPCO     Diabete

Epatopatia     Anemia

Altro   

**Figura A**

Consulenza cardiologica per paziente complesso

Anamnesi generale

\* Allegato Referto    [Scarica documento](#)

Fattori di rischio cardiovascolare

Diabete     Iperensione Arteriosa     Dislipidemia     Fumo

Obesità     Familiarità

Pressione Arteriosa:  /  mmHg

Precedenti eventi cardiovascolari

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

Iperensione 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 B**

## **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

HOME PAZIENTI SCHEDE CAMBIO PASSWORD Salve D'ERRICO DAVIDE

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

- Paziente
- Organi di riferimento
- Checklist Ingresso
- Allegati
- Servizi territoriali
- Trial clinico
- Chiusura
- Stampa

N° linee di trattamento precedenti

**Le condizioni cliniche del paziente**

Performance status ECOG

Eventuali comorbidità

Candidabile ad una terapia standard

Metastasi cerebrali

Disponibile NGS

MSI e/o altri Target

Invia

### Procedura per attivazione della valutazione da parte dei Molecular Tumor Board

La attività degli MTB regionali si inserisce nella esistente organizzazione della **Rete Oncologica Campana (ROC)**, strutturata sulle valutazioni dei Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) e sulle connessioni ospedale territorio.

I GOM Aziendali e Interaziendali istituiti presso **CORP E CORPUS della ROC** possono richiedere la valutazione da parte del MTB di riferimento, adottando i criteri stabiliti di accesso alla valutazione. La richiesta del GOM avviene con la compilazione di una scheda di segnalazione in piattaforma ROC ed allegando il verbale del GOM. Il centro deve compilare una scheda/richiesta informatizzata presente nella piattaforma ROC che riporti i parametri che consentono di individuare le caratteristiche del paziente (Tale scheda viene completata dal MTB al termine della valutazione molecolare. Il sistema di richiesta e presa in carico segue i meccanismi già in uso nella piattaforma per le attività dei GOM. Nella piattaforma viene registrata l'eventuale esecuzione del test e il risultato della valutazione con l'eventuale trattamento identificato sulla base della valutazione molecolare. Tale sistema consentirà una rendicontazione delle attività degli MTB, con cadenza bimestrale, come per tutte le altre attività della ROC.

**I centri MTB in Regione attualmente attivi** sono: Cardarelli, INT Pascale, AOU Federico II, AOU Vanvitelli, AOU Ruggi d’Aragona e Moscati (Avellino).

**Scheda di segnalazione paziente per discussione nella riunione del Molecular Tumor Board attraverso piattaforma ROC**

|  |  |
|--|--|
| <b>Struttura richiedente</b>                         |  |
| <b>Nome Paziente</b>                                 |  |
| <b>Cognome Paziente</b>                              |  |
| <b>Data Nascita (gg/mm/aa)</b>                       |  |
| <b>Sesso</b>   | <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F  |
| <b>Etnia</b>   | <input type="checkbox"/> Caucasica <input type="checkbox"/> Asia orientale <input type="checkbox"/> Altro: |
| <b>Data Diagnosi Malattia Metastatica (gg/mm/aa)</b> |  |

|  |   |
|--|---|
| <b>Criteri di Eleggibilità</b>   |   |
| Pazienti con malattia avanzata/metastatica che hanno ricevuto un test di profilazione genomica e che presentino quadri mutazionali che non hanno un immediato ed univoco inquadramento clinico (mutazioni rare, presenza di co-mutazioni, etc.)  | <b>SI</b> <input type="checkbox"/> <b>NO</b> <input type="checkbox"/> |
| Pazienti con malattia avanzata/metastatica con buon Performance Status (PS 0/1) ed un’aspettativa di vita > 6 mesi, per i quali è richiesto un test di profilazione genomica o un farmaco la cui prescrizione è di competenza del MTB (esempio test NTRK)  | <b>SI</b> <input type="checkbox"/> <b>NO</b> <input type="checkbox"/> |
| Pazienti con scarse opzioni terapeutiche o in rapida progressione dopo terapie standard anche con farmaci target o che abbiano esaurito le linee standard di terapia, con buon Performance Status (PS 0/1) ed un’aspettativa di vita > 6 mesi, per i quali è richiesto un test di profilazione genomica con NGS. | <b>SI</b> <input type="checkbox"/> <b>NO</b> <input type="checkbox"/> |

|   |   |
|---|---|
| <b>Disponibilità di materiale biologico</b>       |   |
| Disponibilità di campione biologico alla diagnosi | <b>SI</b> <input type="checkbox"/> <b>NO</b> <input type="checkbox"/> |

|  |   |
|--|---|
| Disponibilità di campione biologico alla progressione dall'ultima terapia (solo per pazienti pre-trattati) | <b>SI</b> <input type="checkbox"/> <b>NO</b> <input type="checkbox"/> |
|--|---|

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| <b>Patologia</b>                   |   |
| Sede Tumore Primitivo              |   |
| Istologia                          |   |
| Sedi malattia                      |   |
| Intervento chirurgico su primitivo | <b>SI</b> <input type="checkbox"/> <b>NO</b> <input type="checkbox"/> |
| Il paziente presenta comorbidità   | <b>SI</b> <input type="checkbox"/> <b>NO</b> <input type="checkbox"/> |
| Se si, indicare quali:             |   |
|                                    |   |
| Si tratta di un paziente Naïve     | <b>SI</b> <input type="checkbox"/> <b>NO</b> <input type="checkbox"/> |

### Test oncogenomici

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<br>T1 (a-b)*               | G3<br>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 C**)

**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 C**

## **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.

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

- Il primo accesso al GOM per tumore della mammella avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica 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              | S De Placido, M De Laurentiis, F. Ciardiello, V Ravo, S Falivene, M Rinaldo, F. Riccardi, R Caputo, N. Rocco, R. Di Giacomo; E. Esposito; G. Arpino, C. De Angelis, L. Scafuri, G. Facchini, C. Pizzonia  |
| Seconda valutazione          | Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL<br>Ferdinando Riccardi, A.O. Cardarelli<br>Vincenzo Montesarchio, A.O Dei Colli<br>Cesare Gridelli, A.O. Moscati<br>Antonio Grimaldi, A.O. Rummo San Pio<br>Michele Orditura, A.O. S. Anna S. Sebastiano<br>Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli<br>Clementina Savastano, A.O.U. Ruggi<br>Bruno Daniele, Ospedale del Mare<br>Sabino De Placido, Federico II<br>Gaetano Facchini. Ospedale Santa Maria delle Grazie<br>Pozzuoli<br>Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta<br>Filomena Sibilio, ASL Napoli 2<br>Mario Fusco, ASL Napoli 3<br>Giuseppe Di Lorenzo, ASL Salerno<br>Stefano Pepe, ASL Salerno<br>Tiziana Spinosa, ASL Napoli 1<br>Elena Fossi, ASL Benevento |
| Terza valutazione            | Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC  |
| Note Epidemiologiche a cura: | M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania  |
| Associazioni pazienti        | FAVO  |
| Società Scientifiche         | Rappresentanze regionali AIOM (R.Bianco), CIPOMO (C. Savastano), SIMG (G.Piccinocchi)   |
| Coordinamento piano PDTA ROC | Sandro Pignata  |

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

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <p><b>PDTA<br/>mammella</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- Si auspica di provvedere quanto prima a definire chiaramente i criteri di accesso e di cooperazione nella ROC delle organizzazioni di volontariato nelle UU.OO.CC di onco-ematologia e nelle strutture di Hospice, e/o nei percorsi di Cure Palliative, ai sensi dell'Accordo Stato Regioni del 17/04/2019</li> <li>- 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.</li> <li>- Si chiede di avviare un programma diffuso e costante di comunicazione/divulgazione delle potenzialità della piattaforma ROC per l'attivazione delle cure domiciliari. Sul territorio malati e caregiver vivono grandi disagi per la "labilità" della continuità assistenziale.</li> </ul> |
|---------------------------------|--|

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

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

### Classificazione clinica

#### Tumore primitivo (T):

Tx: tumore primitivo non definibile

T0: non evidenza del tumore primitivo

Tis: carcinoma in situ:

Tis (DCIS) Carcinoma duttale in situ

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

T1: tumore della dimensione massima fino a 20 mm

T1mi: microinvasione  $\leq$  1 mm

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

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

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

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

T3: tumore superiore a 50 mm nella dimensione massima

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

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

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

T4c: presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b

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

#### Linfonodi regionali (N):

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

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

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

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

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

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

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

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

N3a: metastasi nei linfonodi sottoclaveari omolaterali

N3b: metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari

N3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari

Metastasi a distanza (M):

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

M0: non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza

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

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

### Classificazione patologica

#### pT: Tumore primitivo

La classificazione patologica del tumore primitivo corrisponde a quella clinica.

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

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

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

**Nota:** si definiscono cellule tumorali isolate (isolated tumor cell= ITC) piccoli aggregati di cellule non più grandi di 0,2 mm o singole cellule tumorali o un piccolo raggruppamento di cellule con meno di 200 cellule in una singola sezione istologica. Le cellule tumorali isolate possono essere evidenziate con i metodi istologici tradizionali o con metodi 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<sup>(5)</sup>

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

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

pN1b: metastasi nei linfonodi mammari interni, ITC escluse

pN1c: combinazione di pN1a e pN1b

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

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

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

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

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

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

pN3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali

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



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

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

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

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

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

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

\*T1 include T1mic

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

-M0 comprende M0(i+).

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

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

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

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

**Fonte:** Linee Guida AIOM 2020.

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

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

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

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



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

**Fonte:** Linee Guida AIOM 2020.