



REGIONE SICILIANA

ASSESSORATO DELLA SALUTE

**PDTA PER LA PREVENZIONE, DIAGNOSI E
TRATTAMENTO DEL TUMORE DELLA
MAMMELLA NELLA REGIONE SICILIANA**

Aggiornamento n. 2 Luglio 2025

Componenti della Commissione Oncologica Senologica Siciliana che ha realizzato il PDTA

Francesca Catalano, Coordinatore della Commissione, chirurgo senologo – A.O. Cannizzaro di Catania

Vincenzo Adamo, oncologo, professore ordinario f.r. – Università di Messina

Giuseppe Catanuto, chirurgo senologo – Istituto Clinico Catanese Humanitas di Misterbianco

Giuseppe La Perna, radiologo – Azienda Sanitaria Provinciale di Ragusa

Gaetano Magro, anatomo patologo – A.O.U. Policlinico Rodolico-San Marco di Catania

Francesco Marletta, radioterapista – A.O. Cannizzaro di Catania

Adriana Cordova, chirurgo plastico – A.O.U. Policlinico P. Giaccone di Palermo

Valentina Virzì, radiologa – Casa di Cura Regina Pacis di San Cataldo

Alessandra Santoro, genetista biologa – A.O. Villa Sofia-Cervello di Palermo

Provvidenza Ferrante, psiconcologa – A.O. Cannizzaro di Catania

Stefano Campo, funzionario direttivo – Assessorato Salute

Hanno collaborato:

Maria Rosaria Valerio, oncologa – professore associato A.O.U. Policlinico P. Giaccone di Palermo

Angela Prestifilippo, oncologa – Istituto Oncologico del Mediterraneo – Viagrande- Catania

Giuseppina Ricciardi, oncologa - A.O. Papardo di Messina

Giuseppe Lombardo, chirurgo plastico - UNIKORE- Enna

Giovanni Moruzzi, oncologo - Hospice e cure palliative ASP di Siracusa

Indice

INTRODUZIONE	4
1. EPIDEMIOLOGIA.....	5
2. VALUTAZIONE PIANO NAZIONALE ESITI (PNE).....	8
3. LA RETE SENOLOGICA IN SICILIA.....	11
4. IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO	13
4.1 Fase diagnostica	13
4.2 Trattamento e riabilitazione.....	20
4.2.1 Chirurgia senologica	20
4.2.2 Anatomia Patologica	28
4.2.3 Radioterapia	29
4.2.4 Oncologia medica	34
4.3 Cure Palliative/Fine vita	44
5. UMANIZZAZIONE DELLE CURE	49
6. PSICONCOLOGIA	
7. INDICATORI DI PERFORMANCE DEL PDTA.....	58
8. QUESTIONARI "QUALITY OF LIFE".....	62
9. BIBLIOGRAFIA.....	64

INTRODUZIONE

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

La Commissione senologica siciliana, istituita con D.A. n. 1124 del 18.06.2018, ha definito, nell'aprile del 2019 un PDTA di riferimento per le pazienti affette da tumore della mammella, approvato con Decreto Assessoriale n. 831 dell'8 maggio 2019.

Nel gennaio 2020 la Regione Siciliana si è dotata di una Rete dei Centri di Senologia, aggiornata nel gennaio 2025, che hanno il compito di attuare all'interno di ogni Breast Unit identificata, tale PDTA.

Le nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento del tumore della mammella e l'Intesa Stato-Regioni recante la Revisione delle linee guida organizzative e delle raccomandazioni per la rete oncologica, impongono una revisione periodica del PDTA regionale al fine di garantire alle donne un percorso uniforme e allineato alle ultime recenti novità terapeutiche.

Con il D.A. n. 912 del 04.10.2022 è stata approvata la prima revisione scientifica del PDTA.

Le recenti novità soprattutto in campo oncologico, radioterapico e l'attenzione per la parte ricostruttiva, sempre più richiesta dalle pazienti che affrontano la malattia, rendono necessario un ulteriore aggiornamento del percorso diagnostico terapeutico delle pazienti affette da cancro della mammella.

Questo nuovo documento è stato dunque realizzato dai membri della commissione tenendo conto delle recenti novità in ambito diagnostico e terapeutico al fine di garantire la migliore cura per il tumore mammario, aspettativa di vita e qualità della stessa.

Dott.ssa Francesca Catalano - Coordinatore Commissione rete oncologica senologica Regione Siciliana

1. EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma mammario costituisce la patologia tumorale più frequente nelle donne, rappresentando la seconda causa di morte in Europa. La Risoluzione del Parlamento europeo sul carcinoma mammario nell'Unione europea [2002/2279(INI)], indicando la lotta al carcinoma della mammella come una delle priorità della politica sanitaria degli Stati membri, ha affermato che ogni donna deve aver accesso a uno screening, a cure e a una post-terapia di qualità. Chiede inoltre che tutte le donne affette da carcinoma della mammella abbiano il diritto ad essere curate da un'équipe multidisciplinare, invitando gli Stati membri a sviluppare una rete capillare di centri di senologia certificati e inter-disciplinari, elencandone i criteri di qualità. In Italia il tumore della mammella è il tumore più frequente nel sesso femminile e costituisce la prima causa di morte nella fascia di età compresa tra i 35 e i 50 anni, con una notevole variabilità geografica tra nord e centro/sud.

Ogni anno in Sicilia vengono diagnosticati oltre 3600 nuovi casi di tumore della mammella, confermandosi il tumore più frequente nelle donne con una incidenza di 141 nuovi casi ogni 100.000 (fonte: Elaborazione DASOE su base dati Rete Regionale Registri Tumori 2015-2019). Tuttavia il trend assoluto del numero di nuove diagnosi è in continuo aumento negli ultimi anni stimando al 2024 oltre i 4300 nuovi casi di tumore della mammella. Inoltre si stimano 41.427 donne con pregressa diagnosi di tumore mammario pari a circa il 39% di tutti i casi di tumore femminili. Tale numero è in continua crescita per svariati fattori tra i quali l'invecchiamento della popolazione, la diffusione dei programmi di screening e i miglioramenti nella sopravvivenza dal momento della diagnosi di tumore.

AZIENDA SANITARIA	Numero medio annuale	Tasso grezzo x100.000	Rischio 0-84 anni x100	ASR EU X100.000	Intervalli di confidenza al 95%		Casi prevalenti stimati con tassi AIRTUM
					Limite inferiore	Limite superiore	
ASP 1 Agrigento	295,0	132,0	10,0	120,1	114,0	126,4	3550
ASP 2 Caltanissetta	193,0	139,3	10,7	129,3	121,4	137,8	2188
ASP 3 Catania	825,0	144,2	11,3	136,6	132,5	140,9	9187
ASP 4 Enna	113,0	128,1	9,4	115,4	106,2	125,5	1396
ASP 5 Messina	512,0	156,3	11,3	136,7	131,5	142,2	5208
ASP 6 Palermo	914,0	139,1	10,8	129,7	126,0	133,6	10484
ASP 7 Ragusa	219,0	135,5	10,5	127,8	120,4	135,7	2612
ASP 8 Siracusa	289,0	141,6	10,6	129,8	123,3	136,7	3265
ASP 9 Trapani	305,0	137,6	10,2	122,5	116,4	128,9	3537
REGIONE SICILIA	3665,0	141,3	10,8	130,0	128,1	131,9	41427

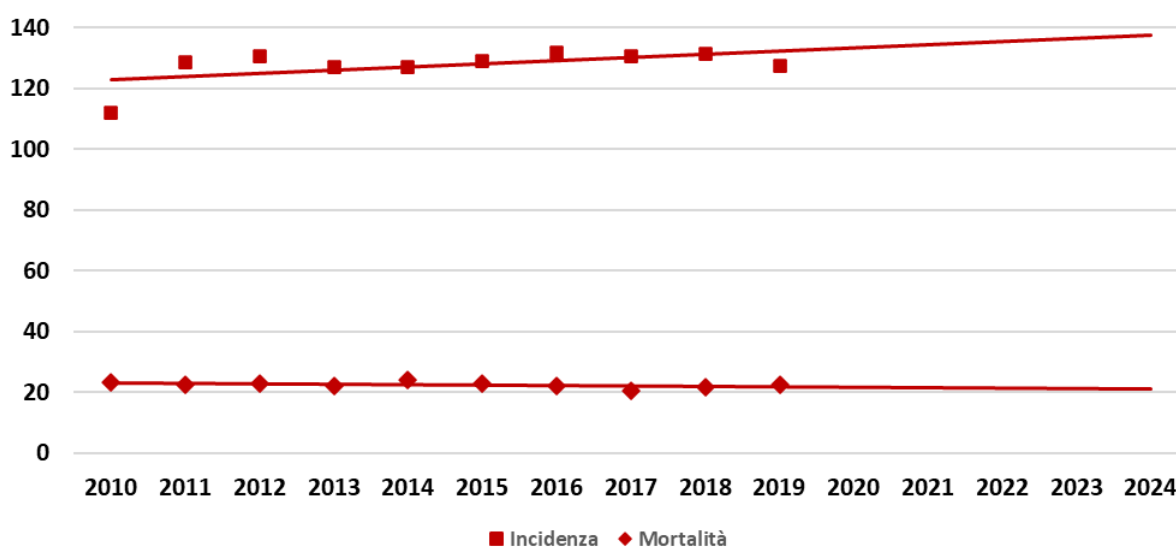
Incidenza e prevalenza per tumore della mammella
(Elaborazione DASOE su base dati Rete Regionale Registri Tumori 2015-2019)

Si tratta della prima sede tumorale di incidenza in ordine di frequenza con il 32,1% dei casi nelle donne (quasi i due terzi delle nuove diagnosi oncologiche femminili tra i 40 e i 69 anni).

L'incidenza inizia a crescere a partire dalla terza decade e raggiunge il suo picco tra le fasce di età 45-49 e 75-79 anni.

Il trend d'incidenza è in crescita e ciò potrebbe essere legato anche all'implementazione del programma di screening organizzato o comunque ad attività di diagnosi precoce. Mentre il trend di mortalità si mantiene stabile negli anni.

Stime trend tassi incidenza /100.000 e mortalità/100.000 al 2024 Mammella Donne



Elaborazione DASOE su base dati Registri Tumori 2015-2019

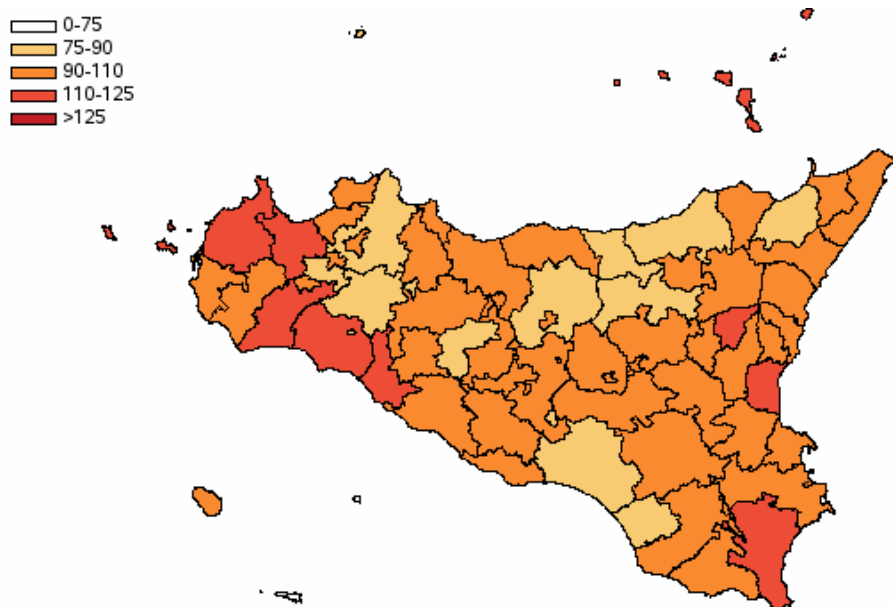
In Sicilia le neoplasie della mammella determinano una quota rilevante di decessi nelle donne siciliane (974 in media ogni anno) e rappresentano la prima causa di morte nelle donne in alcune classi d'età.

I rapporti standardizzati di mortalità evidenziano valori statisticamente significativi nelle provincie di Catania e di Trapani, confermati anche dall'analisi su base distrettuale dove si osservano degli eccessi nei distretti di Adrano, Catania metropolitana, Noto e Alcamo.

Tuttavia la mortalità per tumore in Sicilia si mantiene costantemente al di sotto della media nazionale.

AZIENDA SANITARIA	Mortalità per tumore della mammella 2015-2023					
	Numero medio annuale di decessi	Tasso grezzo x 100.000	Tasso standardizzato x 100.000	SMR	Limite inferiore	Limite superiore
ASP Agrigento	87	40,2	21,1	101,0	94,1	108,3
ASP Caltanissetta	48	35,6	19,4	93,3	84,7	102,5
ASP Catania	226	40,3	22,7	110,9	106,1	115,8
ASP Enna	33	39,0	19,4	95,2	84,7	106,6
ASP Messina	130	40,5	21,1	97,2	91,7	103,0
ASP Palermo	217	33,8	19,2	90,3	86,3	94,4
ASP Ragusa	59	36,5	20,5	98,4	90,1	107,1
ASP Siracusa	77	38,3	22,3	101,3	93,9	109,2
ASP Trapani	97	44,7	23,9	110,3	103,1	117,9
SICILIA	974	38,4	21,1			

Elaborazione DASOE su base dati ReNCaM 2015-2023.



Distribuzione spaziale degli SMR per distretto di residenza

Il tumore della mammella femminile rappresenta la principale causa di ospedalizzazione oncologica in Sicilia dove, nel corso del triennio 2021-2023, ci sono stati in media 4.120 ricoveri/anno.

I tassi standardizzati diretti di ospedalizzazione indicano Catania, Messina, Ragusa e Siracusa (1,3/100.000) come le Aziende Sanitarie con il più elevato tasso di ricoveri per neoplasia della mammella rispetto al valore di riferimento regionale (1,2/100.000).

La proporzione di ricoveri in regime di Day Hospital sul totale dei ricoveri è del 30,9% mentre la degenza media risulta essere di circa 4 giorni. La

mobilità extraregionale più elevata si registra nella provincia di Trapani (19,5%), di Agrigento (12,2%) e in quella di Ragusa (10,9%). (fonte: Atlante Sanitario della Sicilia 2023).

2. VALUTAZIONE PIANO NAZIONALE ESITI (PNE)

L'efficacia degli interventi sanitari è una caratteristica specifica di ciascun intervento e dell'outcome valutato. Per quanto riguarda soprattutto gli interventi clinici le caratteristiche organizzative, strutturali e di processo dei servizi sanitari sono potenziali forti modificatori delle misure di efficacia. Tra queste caratteristiche i volumi di attività sono una caratteristica misurabile di processo che possono avere un impatto rilevante nel modificare l'efficacia degli interventi.

Il volume di attività è una delle caratteristiche di processo che può avere un impatto sull'efficacia degli interventi ed esistono numerose prove in letteratura sull'associazione tra volume di attività ed esito delle cure.

Alcune revisioni sistematiche della letteratura (Epidemiol. Prev. 2017; 41(5-6):1-128.doi:10.19191/EP17.5-6S2) hanno approfondito le condizioni cliniche e gli interventi per i quali è stata studiata l'associazione tra volume di attività ed esito delle cure.

Il Ca mammario rientra tra gli ambiti in cui si è osservata una associazione positiva nella maggioranza degli studi e dei partecipanti e/o sintesi statistiche con risultati positivi.

In ogni caso, la stima dell'associazione tra volume di attività ed esito delle cure risente certamente delle differenti caratteristiche organizzative e di contesto.

Il Programma Nazionale Esiti (PNE) per gli interventi sanitari per i quali sono disponibili prove scientifiche di efficacia, valuta in modo particolare, attraverso revisioni sistematiche della letteratura e analisi empiriche sui dati italiani, l'associazione tra volumi di attività ed esiti delle cure stimando con specifici protocolli, indicatori di attività e di qualità.

Si riportano di seguito alcuni elementi riguardanti il contesto della Regione Sicilia paragonato al resto del paese

a) Volume di ricoveri per interventi chirurgici per tumore maligno della mammella

In Italia (Fonte PNE edizione 2023) risultano 134 strutture con almeno 5 interventi annui; solo due strutture (regioni Lombardia e Lazio) presentano un volume di attività annuo superiore ai 1.000 interventi.

In Sicilia, nel 2023 (Fonte: PNE edizione 2024) sono stati eseguiti 4202 (vedi tabella sottostante) interventi effettuati in 33 strutture, con 14 strutture (pari al 42,4%) con almeno 5 interventi/anno, e 8 strutture (pari al 24,2%) con oltre a 100 interventi.

Poco meno dei 2/3 (69%) viene eseguito in soli nove presidi con volume superiore a 200.

volume di ricoveri per interventi chirurgici per tumore maligno della mammella (*): distribuzione per classi di volume per presidio ospedaliero (Fonte PNE edizione 2024)

Classi di volume	Numero di strutture	% strutture	Numero di interventi	%
>150	9	27,3	3198	76,1
101_150	5	15,2	679	16,2
51_100	3	9,1	250	5,9
6_50	2	6,1	49	1,2
<=5	14	42,4	26	0,6
Totale int.	33	100	4202	100

() ricoveri in regime ordinario o day hospital, con diagnosi principale o secondaria di tumore maligno della mammella (ICD-9-CM 174, 198.81, 233.0) ed intervento principale o secondario di quadrantectomia della mammella o mastectomia (ICD-9-CM 85.2x, 85.33, 85.34, 85.35, 85.36, 85.4.x).*

La mobilità passiva per primi interventi di pazienti residenti in Sicilia, presso altre regioni italiane è complessivamente del 10% (Fonte PNE edizione 2024).

b) Proporzione di nuovi interventi di resezione entro 120 giorni da un intervento chirurgico conservativo per tumore maligno della mammella. L'indicatore esprime la qualità delle cure chirurgiche attraverso una valutazione comparativa tra strutture.

Il PNE 2023 documenta un rischio di reintervento a 120 giorni dopo chirurgia conservativa del cancro della mammella con un valore medio nazionale di 5,6%.

In Sicilia sono stati eseguiti in strutture intraregionali 2481 reinterventi a 120 gg, suddivisi in 31 strutture, in quattro delle quali il valore risulta inferiore al valore medio nazionale.

3. LA RETE SENOLOGICA IN SICILIA

Il D.M. 70/2015 richiama espressamente la necessità di garantire l'erogazione delle cure in condizioni di appropriatezza, efficacia, efficienza, equità, qualità e sicurezza.

In un'ottica di aderenza agli obiettivi del Ministero della Salute e dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari (AGENAS), la Regione Siciliana ha negli anni organizzato il modello assistenziale secondo il sistema di rete.

L'Intesa Stato-Regioni del 18 dicembre 2014 ha disegnato il modello organizzativo di Rete Senologica e l'Assessorato Salute con il supporto della Commissione senologica, istituita nel giugno 2018, ha lavorato per identificare quelle strutture pubbliche e private accreditate che possedevano i requisiti che una Breast Unit deve possedere ai sensi della sopra citata Intesa Stato-Regioni.

Nello specifico si sono svolte site-visit in tutte le strutture candidate a diventare Breast Unit per la verifica dei requisiti e oggi in Sicilia, con il D.A. n. 15 del 9 gennaio 2025, sono state individuate n. 18 Breast Unit che garantiscono la presa in carico delle donne in tutte le fasi del percorso, laddove i tempi, procedure e percorsi da seguire nelle varie fasi dell'assistenza, dalla diagnosi alla terapia al follow up sono identificati in questo PDTA regionale.

PROVINCIA	BREAST UNIT REGIONE SICILIANA
Agrigento	P.O. San Giovanni di Dio di Agrigento
Caltanissetta	P.O. Vittorie Emanuele di Gela
Catania	A.O. Cannizzaro di Catania
Catania	A.O.U. Policlinico G. Rodolico – San Marco di Catania
Catania	ARNAS Garibaldi di Catania
Catania	Centro Catanese di Oncologia Humanitas di Misterbianco
Catania	Istituto Oncologico del Mediterraneo di Viagrande
Messina	A.O. Papardo di Messina
Messina	P.O. San Vincenzo di Taormina
Palermo	A.O.U. Policlinico P. Giaccone di Palermo

Palermo	A.O. Villa Sofia-Cervello di Palermo
Palermo	ARNAS Civico-Di Cristina-Benfratelli di Palermo
Palermo	Casa di Cura La Maddalena di Palermo
Palermo	Casa di Cura Torina di Palermo
Palermo	Fondazione G. Giglio di Cefalù
Ragusa	P.O. M.P. Arezzo di Ragusa
Siracusa	P.O. Generale di Lentini
Trapani	P.O. S. Antonio Abate di Trapani

4. IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO

Scopo e campo di applicazione per omogeneità di percorso – fatta eccezione per la parte relativa allo screening che non è prevista, stante la bassa numerosità, per la popolazione maschile, il presente documento, pur essendo declinato in PDTA per la presa in carico della persona con carcinoma mammario in massima parte al femminile, descrive l'assetto organizzativo regionale più idoneo ad affrontare la patologia tumorale della mammella, dalla diagnosi precoce ai percorsi di cura, riabilitazione e follow-up, al fine di permettere il massimo delle opportunità clinico-assistenziali alle cittadine ed ai cittadini senza alcuna differenza di genere. L'obiettivo è quello di garantire, in modo omogeneo sull'intero territorio, l'accesso alle migliori cure secondo quanto stabilito dalle linee guida nazionali e internazionali accreditate e condivise dalle società scientifiche.

Destinatari del PDTA sono tutte le Aziende sanitarie della Regione siciliana sedi di Breast Unit identificate con D.A. n. 15 del 9 gennaio 2025 che con i loro professionisti, a vario titolo coinvolti sia a livello territoriale che ospedaliero, garantiscono la presa in carico complessiva della persona nelle varie fasi del percorso (screening, diagnosi, cura, follow up, riabilitazione):

Strutture Operative delle Aziende della Rete Senologica Regionale: Direzione Medica, Radiologia, Anatomia Patologica, Chirurgia senologica e plastica, Oncologia Medica, Radioterapia, Medicina Fisica e Riabilitazione, Psicologia, Cure palliative dei Presidi Ospedalieri hub & spoke;

Il Percorso Diagnostico Terapeutico della Mammella si articola nelle seguenti fasi:

- Diagnostica
- Trattamento, riabilitazione e follow-up
- Cure Palliative/fine vita

Premessa

La diagnosi va effettuata mediante la triplice valutazione comprendente la clinica corredata da attenta anamnesi del paziente con esame fisico, esami strumentali quali mammografia ed ecografia e successivo approfondimento diagnostico con biopsia; l'aspirazione con ago sottile (FNA) è insufficiente e non dovrebbe essere eseguita nei casi fortemente sospetti per neoplasia in quanto non consente la corretta caratterizzazione del processo eterologo e di conseguenza la conoscenza dei biomarcatori.

4.1 Fase diagnostica

Per quanto attiene la fase diagnostica, l'intervento pubblico identifica un percorso orientato su due modalità di intervento:

- a) Programmi di Screening organizzato
- b) Diagnostica clinica di I e II livello per donne che non rientrano nel programma di screening organizzato

a) Organizzazione Programmi di Screening

L'intervento pubblico "organizzato" è realizzato mediante lo **screening mammografico** che, nella Regione Siciliana, coinvolge la popolazione femminile residente, di età compresa tra 50 e 69 anni.

Lo screening rappresenta lo strumento di base per il reclutamento ed il coinvolgimento della popolazione target in un meccanismo di sorveglianza periodica, con il fine di identificare e condurre alla cura la patologia neoplastica incidente della mammella nella fase più precoce possibile, riducendo la mortalità per cancro della mammella.

Con tale presupposto il programma di screening si integra e partecipa ai protocolli di attività della Breast Unit, unità funzionale che assimila i percorsi clinico-diagnostici in senologia.

I Programmi di Screening vengono attuati mediante un modello operativo organizzato in ottemperanza al D.A. n. 1845 del 18.09.2012 e realizzato nelle singole ASP su base provinciale.

La struttura operativa specifica in esso identificata, è l'Unità Operativa di Screening Mammografico, istituita in ciascuna ASP, che opera sotto il controllo della Direzione Generale e Sanitaria, in sinergia con il Centro Gestione Screening (CGS). L'intero percorso è attuato con la supervisione del Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico dell'Assessorato della Salute.

Il programma di screening così organizzato, garantisce a ciascuna donna residente nella provincia di appartenenza un percorso di sorveglianza periodica con cadenza biennale.

Le Direzioni Aziendali, con i CGS e le UO di Screening predispongono un'agenda di partecipazione e adottano strategie tese alla maggior adesione possibile delle donne coinvolte.

La donna che aderisce all'invito viene indirizzata presso le sedi della UO di Screening dove, accolta da apposito front office, è informata sulle procedure cui è sottoposta, sono raccolti e monitorati i dati anagrafici, anamnestici e clinici, inseriti in apposita scheda personale sul database dello screening e dove possono essere altresì raccolti dati ai fini della valutazione del rischio eredo-familiare (vedi paragrafo 4.3).

Lo strumento con cui viene effettuato lo screening è il "Test mammografico" di primo livello.

Nel caso in cui la valutazione del Test generi una risposta negativa (in assenza di rilievi di possibile significato patologico neoplastico), questa viene comunicata alla donna a mezzo lettera e la stessa verrà richiamata dopo due anni per un successivo controllo.

In caso di rilievi sospetti o patologici per neoplasia la donna viene richiamata dai medici della UO di Screening per sottoporsi ad esami di approfondimento.

In ottemperanza al D.A. 1845/12, le UO di Screening Mammografico devono garantire l'accesso alle procedure di approfondimento (II livello) erogandole esse stesse laddove posseggano i requisiti.

Per requisiti si intende personale dedicato al secondo livello diagnostico, utilizzo di apparecchiature adeguate per l'approfondimento e la possibilità di far parte in maniera ufficiale del GOM al fine di discutere i casi e indirizzarli verso il corretto percorso terapeutico.

In tale percorso ci si rifà, così come per gli approfondimenti di 2° livello, alle linee guida Istituto superiore di Sanità pubblicate in data 15 marzo 2024, che pongono la tomosintesi, l'ecografia, la Mammografia con mdc (CEM), la Core Biopsy e Vacuum Assisted Biopsy come i momenti gestionali preferenziali (i.e.: **Tomosintesi** piuttosto che proiezioni mammografiche aggiuntive, **CEM piuttosto che RM** nella pianificazione del bilancio di estensione preoperatorio, **Core biopsy piuttosto che FNA** per la tipizzazione delle lesioni solide, **VABB piuttosto che Core Needle Biopsy** per la tipizzazione delle microcalcificazioni, **utilizzo di clip marking** nel planning pre-chirurgico).

Pertanto, nelle Aziende Sanitarie Provinciali ove insiste una Breast Unit, l'approfondimento diagnostico di secondo livello, previo consenso dell'interessata, può essere realizzato nella medesima ASP nella quale è identificato il gruppo multidisciplinare.

Nelle Aziende Sanitarie Provinciali dove non insiste una Breast Unit, la paziente deve essere indirizzata, previo consenso della stessa, presso un'Azienda Ospedaliera della Regione Siciliana, sede di Breast Unit, con le modalità previste dal D.D.G. n. 608 del 25.08.2020.

Nel caso di più Breast Unit che insistono nel territorio provinciale, la paziente sarà presa in carico da quella in cui la UO di diagnostica senologica è in grado di fornire tempistiche più celeri nell'erogazione del II° livello attraverso le agende elettroniche condivise.

L'approfondimento diagnostico di II livello deve essere gestito nei Centri senologici che garantiscono il percorso multidisciplinare, in modo che gli specialisti da subito possano esprimere, sinergicamente tra loro, attraverso i meeting multidisciplinari, la modalità e la tempistica degli approfondimenti per l'adeguato percorso di cura attraverso una strategia condivisa.

b) Diagnostica "clinica" di Primo e Secondo livello

La popolazione residente non compresa nel target dello screening organizzato, potrà effettuare le prestazioni di diagnostica senologica e di follow up presso strutture organizzate, riconosciute come strutture di 1° e 2° livello "clinico".

b.1) Diagnostica "clinica" di Primo livello

Gli esami diagnostici di primo livello sono la mammografia e l'ecografia mammaria che si possono eseguire presso tutte le strutture di 1° e 2° livello clinico con presentazione dell'impegnativa del medico di medicina generale per il tramite del CUP.

Il percorso di 1° livello in questo caso viene realizzato presso le strutture pubbliche e private accreditate che presentano i requisiti minimi di cui al D.A. n. 335 del 01.04.2025 e successive revisioni (Istituzione dell'elenco dei centri spoke di diagnostica mammografica di primo livello facenti parte della Rete dei Centri di Senologia della Regione Siciliana") ed inserite nella rete regionale dei centri di riferimento senologico.

In mancanza di tali requisiti, è **opportuno** che tale struttura faccia riferimento ai centri che possiedono i requisiti per erogare prestazioni di secondo livello nell'ambito della Breast Unit competente per territorio, al fine di evitare la dispersione della patologia ed un aggravio dei costi per l'ASP di appartenenza.

L'esecuzione dell'esame mammografico è gestita dal Tecnico Sanitario di Radiologia Medica (TSRM), che procede all'accoglienza della donna, alla raccolta dei dati anamnestici e alla verifica di eventuali controindicazioni.

Al termine del test di I livello se l'esito della mammografia è negativo la paziente viene rinviata al medico curante con il referto radiologico; se l'esito della mammografia è sospetto o positivo il centro che ha in carico la paziente programma gli opportuni approfondimenti diagnostici (ecografia, mammografia con mezzo di contrasto, duttogalattografia - ormai spesso sostituita dalla RM delle mammelle in caso di mammella secernente, Risonanza Magnetica, prelievi microistologici).

b.2 Diagnostica Clinica di Secondo livello

Al secondo livello diagnostico accedono le donne che necessitano di approfondimenti dopo aver ricevuto la positività al test mammografico.

La Diagnostica ha, inoltre, l'obbligo di eseguire esami strumentali riproducibili e confrontabili tra loro per una corretta valutazione dell'efficacia delle cure stesse. A questo scopo si raccomanda di indicare sempre sede, dimensioni e la classificazione di sospetto secondo le linee guida sulla gestione dei referti (Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS).

Definizione del percorso

Il percorso all'interno del Servizio dovrà essere separato per donne asintomatiche e donne sintomatiche in considerazione del fatto che i due gruppi di donne richiedono approcci diagnostici differenti: solo esami mammografici, ed eventualmente ecografici per donne asintomatiche mentre esami di secondo livello per le donne sintomatiche.

Il passaggio dal settore delle donne asintomatiche a quello delle sintomatiche può essere previsto per la stessa giornata o avvenire dopo qualche giorno.

Il Servizio di Diagnostica di secondo livello deve poter erogare tutti gli approfondimenti necessari per una diagnosi istologica definitiva.

Modalità di accesso agli accertamenti diagnostici per le pazienti sintomatiche che non sono nella fascia di età dello screening.

La donna sintomatica può accedere al Servizio di Diagnostica di secondo livello:

- con impegnativa del medico curante, per il tramite del CUP, recante la richiesta di "esame mammografico/ecografico";
- con impegnativa del medico curante, per il tramite del CUP, recante la richiesta di "visita senologica per consulto radiologico" se in possesso di esami eseguiti presso altri Centri;
- La prenotazione degli accertamenti diagnostici di secondo livello deve avvenire nell'assoluto rispetto dei tempi d'attesa previsti dal Piano Regionale del Governo delle Liste di Attesa e dal nuovo Piano Nazionale di Governo delle Liste di Attesa 2019-2021 e del successivo Decreto-legge sulle liste di attesa del 7 giugno 2024 n.73, convertito nella legge 107 del 29 luglio 2024.

Se ritenuto opportuno verranno eseguiti nella stessa seduta integrazioni diagnostiche come particolari proiezioni mammografiche, ecografia mammaria. Potranno inoltre, ove necessario, essere programmati a breve termine: agoaspirato, agobiopsia, biopsia vacuum assistita, galattografia (ormai soppiantata dalla RM), Mammografia con mezzo di contrasto ed RM delle mammelle con mezzo di contrasto.

In caso di sospetto di malignità:

- gli approfondimenti istologici tramite prelievo istologico (core-biopsy) si dovranno effettuare entro 5 giorni. Come da indicazione de La Rete Oncologica/Linee Guida europee e AIOM, si raccomanda di non effettuare più prelievi con ago sottile (FNA) sulle lesioni mammarie solide e di eseguire "non meno di due prelievi di CNB" in aree diverse;
- il prelievo istologico con VAB si dovrà effettuare entro 15 giorni.

La scelta della metodica di prelievo è stabilita dal radiologo a seguito dell'analisi radiologica.

In caso di:

- ✓ Esito negativo: la paziente viene inviata a controlli senologici di routine appropriati per età.
- ✓ Esito dubbio o in caso di discordanza Radio/Istologica ed in caso di lesione B3: dopo discussione collegiale tra i componenti della Breast Unit, il medico radiologo informa la paziente dell'esito della

decisione collegiale e se necessario dispone eventuali ulteriori incontri con gli altri specialisti. In particolare, relativamente al management delle patologie B3 ad incerto potenziale di malignità, ci si riferisca alle recenti linee guida (European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential - B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO, Rubio et al, European Journal of Surgical Oncology, 50 (2024) 107292,- con la possibilità di asportare la lesione mediante Vacuum Excision Biopsy (VAE) sotto guida ecografica o stereotassica e mediante aghi di grosso calibro (7-8G) attenendosi alle linee guida del management.

Modalità di accesso agli accertamenti diagnostici per le pazienti asintomatiche

La donna **asintomatica**, che deve sottoporsi a controlli mammografici può accedere al Servizio di Diagnostica di primo livello con impegnativa del medico curante, per il tramite del CUP, nel rispetto delle prescrizioni previste nel D.A. 4 agosto 2014 recante "Appropriatezza del percorso diagnostico in radiologia e in medicina nucleare".

La donna asintomatica nella fascia di età dello screening che intende sottoporsi a controlli mammografici e si presenti al CUP va indirizzata al Centro Screening territorialmente competente.

In caso di:

- ✓ esame diagnostico negativo: la paziente viene rinviata al medico curante con relazione indicante anche i tempi per il successivo controllo;
- ✓ esame diagnostico positivo: la paziente segue lo stesso percorso descritto per le pazienti sintomatiche

Tempistica accesso e diagnosi per il I livello diagnostico	Tempo
Visita senologica Urgente	max 10 gg
Mammografia urgente classe priorità	max 10 gg
Mammografia classe priorità D	max 60 gg
Sospetto diagnostico mammografia ed ecografia – appuntamento II livello	max 28 gg

Tempistica accesso per il II livello Diagnostico	Tempo
Approfondimento diagnostico sotto guida ecografica	max 5 gg
Approfondimento mediante VABB	max 15 gg

Alcuni fattori come: la tipologia di esame richiesto, la disponibilità di personale e attrezzature, e la gravità del sospetto diagnostico possono influenzare i tempi di attesa sopra descritti

Un obiettivo del PDTA per i tumori mammari è anche quello di pianificare terapie personalizzate per il controllo e la cronicizzazione del tumore mammario in pazienti con patologia sistemica, al fine di migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita.

Le B.U. hanno il compito per le pazienti sintomatiche di definire la patologia mammaria sia come estensione loco-regionale che come stato biologico del tumore, in modo da garantire e poter avviare la paziente verso un percorso di cura personalizzato.

La necessità di una stadiazione loco-regionale e della sua tipizzazione con immunohistochimica all'interno delle B.U. scaturisce dal bisogno di allocare nei Centri specializzati le apparecchiature necessarie (di alto costo) e di concentrare in un'unica sede le figure mediche che concorrono nel settore, al fine di poter pianificare, controllare e verificare l'efficienza ed efficacia dei piani di cura senza trascurare le possibili morbilità da esse derivabili (es. linfedema, neuropatie).

Le U.O. di diagnostica senologica hanno il compito, in tempi brevi, di stadiazione a livello loco-regionale la malattia con esami di Risonanza Magnetica, Mammografia con mdc ed ecografia dei cavi ascellari e, se richiesto, procedere alla tipizzazione microistologica dei linfonodi e alla loro marcatura per poter affrontare il primo step di cura sia esso chirurgico, che medico, che radioterapico che verrà puntualmente discusso e deciso al meeting multidisciplinare.

4.2. Anatomia Patologica

❖ Valutazione pre-operatoria

Le donne con un sospetto radiologico di neoplasia mammaria devono eseguire una biopsia; nel caso di lesione non-palpabile la biopsia va sempre guidata con ecografia o in stereotassi.

La citologia aspirativa (FNAC) viene riservata alle cisti mammarie e trova indicazione nei linfonodi ascellari sospetti per secondarismo; anche se la metodica più in uso anche per i linfonodi è la core needle biopsy.

L'esame istologico della biopsia deve valutare i parametri morfologici (carcinoma in situ versus invasivo; l'istotipo; il grading; eventuale invasione linfo/vascolare) e tutti i parametri prognostico/predittivi con metodica immunohistochimica (determinazione dei recettori estrogenici; HER2; ki67).

La diagnosi istologica preoperatoria deve poi essere valutata, insieme all'imaging, nel team multidisciplinare.

La correlazione tra imaging e diagnosi istologica è di fondamentale importanza; qualora ci fosse un esame istologico di benignità ma un quadro radiologico fortemente sospetto per eteroplasia, il team deciderà per una nuova biopsia.

❖ Campione chirurgico

L'esame istologico del campione chirurgico mammario deve comprendere tutte le informazioni macroscopiche e microscopiche necessarie per la diagnosi:

1. la tipologia del prelievo (quadrantectomia; mastectomia);
2. la modalità di invio del pezzo operatorio (a fresco; fissato in formalina);
3. la lateralità e l'orientamento del pezzo operatorio;
4. la descrizione macroscopica;
5. la diagnosi istologica: eventuale multifocalità; carcinoma in situ versus invasivo, oppure entrambe le neoplasie; istotipo, grading, invasione linfo-vascolare, presenza o assenza di infiltrato linfocitario; eventuale invasione della cute e/o del complesso areola/capezzolo qualora asportato; margini di resezione chirurgica;
6. i parametri prognostico/predittivi con metodica immunoistochimica (determinazione dei recettori estro-progestinici; HER2¹; ki67);
7. la stadiazione TNM;
8. la valutazione del linfonodo sentinella (qualora asportato) secondo protocolli condivisi.

Per i protocolli, vedi linee guida GIPAM 2021.

❖ Dopo Terapia neoadiuvante

L'esame istologico deve stabilire se c'è stata una risposta patologica completa, parziale o assente. Le procedure di esame macroscopico e campionamento non differiscono, nella sostanza, da quelli utilizzati per le quadrantectomie/ampie escissioni o mastectomie. Se la neoplasia è ancora identificabile macroscopicamente, il campionamento è identico a quello usato per il carcinoma mammario invasivo non-trattato. Per i protocolli vedi linee guida GIPAM 2021.

Tumori multipli: tutti i focolai sospetti per neoplasia dovrebbero essere sottoposti a CNB, eseguendo l'esame istologico completo su tutti i focolai biopsizzati soprattutto nei casi che verranno sottoposti a chemioterapia primaria.

4.3 Tumori eredo-familiari

Gran parte dei tumori mammari sono classificabili come sporadici, ma si ritiene che circa il 5-10% costituiscano forme ereditarie e siano attribuibili a fattori genetici costituzionali di predisposizione ai tumori solidi. La Genetica Clinica Oncologica (GCO) è nata negli anni '90 quando furono scoperti i geni *BRCA1* e *BRCA2*, responsabili di circa il 25-30% dei casi di tumore ereditario della mammella e/o dell'ovaio. La presenza di varianti patogenetiche (VP), cioè varianti associate ad un alto rischio di tumore in questi geni è trasmessa con modalità autosomica dominante e predispone all'insorgenza di numerose patologie oncologiche, conferendo al soggetto portatore un rischio che incrementa nel corso della vita rispetto

alla popolazione generale di tumori correlati alla sindrome dei tumori eredo-familiari mammella e/o ovaio (HBOC).

Nell'ambito della genetica oncologica, il percorso clinico che conduce alla diagnosi di tumore ereditario ed alla gestione dei soggetti ad *alto rischio* genetico di tumore viene comunemente denominato "Consulenza Genetica Oncologica" (CGO) secondo linee guida SIGU (Società Italiana Genetica Umana *Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM - SIGU 2022*). Tale consulenza consente di valutare il livello di rischio d'insorgenza di tumori ereditari all'interno della famiglia e valutare il sospetto di una specifica sindrome genetica nella famiglia.

L'indicazione all'esecuzione della consulenza genetica è basata generalmente sulla storia personale e familiare, e tiene conto degli elementi usualmente impiegati per il riconoscimento di tumori legati a predisposizione ereditaria: numero di parenti affetti, tipo di neoplasia, tumori primitivi multipli, età alla diagnosi, caratteristiche istologiche, immunoistochimiche e molecolari dei tumori. Queste variabili sono organizzate in criteri che, se soddisfatti in sede di CGO, rendono indicata l'esecuzione del test genetico, e che sono in accordo con quelli presenti nel Decreto Assessoriale n. 2347 del 2019, nelle Raccomandazioni AIOM 2021 e nelle linee guida internazionali di cui si riporta lo stralcio di interesse del presente provvedimento.

Storia personale di:
1.Maschio con carcinoma mammario
2.Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico;
3.Donna con carcinoma mammario < 36 anni
4.Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni;
6.Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni;
Storia personale di carcinoma mammario < 50 anni e familiarità di primo grado* per:
<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma mammario < 50 anni; - Carcinoma ovarico epiteliale (non mucinoso non borderline) a qualsiasi età; - Carcinoma mammario bilaterale; - Carcinoma mammario maschile; - Carcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico - Carcinoma prostatico metastatico
Storia personale di carcinoma mammario > 50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico, prostatico metastatico o pancreatico avanzato o metastatico in 2 o più parenti in primo grado* tra loro (di cui uno in primo grado con lei*)

**Storia familiare di:
Variante patogenetica nota in un gene
predisponente (BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN,
ecc...) presente in un familiare**

*Presenza di un familiare di primo grado (genitore, fratello/sorella, figlio/a) con le caratteristiche di malattia specificate.
Per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie).

Per i soggetti ad alto rischio familiare e/o con variante patogenetica BRCA1 e BRCA2 accertata si attiva il Percorso Diagnostico Terapeutico ed il programma di sorveglianza con i tempi e le modalità approvati con Decreto Assessoriale n. 2347 del 20.12.2019 e successive revisioni.

I Centri di senologia accreditati (Breast Unit) identificati con Decreto Assessoriale n. 15 del 29.01.2025 cureranno l'applicazione del PDTA prendendosi carico dei soggetti considerati ad alto rischio.

4.4 Trattamento

La valutazione dei casi per l'indicazione al trattamento più appropriato va fatto in seno al meeting multidisciplinare (GOM) la cui composizione deve essere formalmente costituita e deve prevedere la presenza delle seguenti figure:

Membri del team multidisciplinare di senologia - specialisti dedicati alla patologia mammaria:

Radiologo senologo: specialista in diagnostica per immagini con esperienza nella diagnosi del cancro al seno (incluse procedure diagnostiche interventistiche);

Tecnico di radiologia con esperienza in diagnostica senologica;

Patologo: patologo con esperienza nelle malattie della mammella;

Chirurgo senologo: chirurgo con esperienza in chirurgia mammaria, comprese le procedure oncoplastiche. In alcuni centri, questo ruolo può essere condiviso da un chirurgo senologo e da un chirurgo ricostruttivo che lavorano insieme;

Oncologo medico: oncologo medico con esperienza nel cancro al seno. È fondamentale che qualsiasi specialista che eroghi terapia sistemica abbia una formazione definita dall'ESMO-ASCO Global Curriculum for Medical Oncology;

Radioterapista oncologo: radioterapista oncologo con esperienza nel cancro al seno;

Infermiere specializzato: infermiere con formazione specialistica in cura del seno (case manager);

Data manager: persona responsabile della gestione dei dati sul cancro al seno;

Membri MTD Estes: Specialisti che vengono consultati durante la cura e il trattamento del cancro al seno, ma che non sono coinvolti sistematicamente nel team (es. ginecologo per la preservazione della fertilità nelle giovani donne).

Psico-oncologo: professionista che identifica il disagio e la morbilità psicologica e fornisce interventi psicologici ai pazienti affetti da tumore al seno e alle loro famiglie

Oncologo geriatrico: geriatra con esperienza in oncologia che applica la valutazione geriatrica per un trattamento appropriato;

Farmacista: farmacista esperto in farmaci antitumorali;

Nutrizionista: medico esperto in nutrizione clinica;

Medico di medicina nucleare: specialista in medicina nucleare certificato con esperienza nella gestione dei pazienti affetti da cancro al seno, inclusa la tecnica del linfonodo sentinella, l'imaging molecolare;

Fisioterapista: professionista che fornisce supporto fisico alle pazienti dopo le terapie per il cancro al seno (chirurgia del seno e radioterapia);

Chirurgo plastico: chirurgo specialista in chirurgia plastica ricostruttiva ed estetica con esperienza nelle tecniche di ricostruzione del seno;

Radiologo interventista: specialista che esegue tecniche di radiologia interventistica, come biopsie di lesioni metastatiche e gestione locale di alcuni tipi di metastasi del cancro al seno come le metastasi ossee;

Specialista in cure palliative: specialista che fornisce assistenza fisica, psicosociale e spirituale ai pazienti che hanno, o potrebbero avere, sintomi gravi e sofferenza dovuti a una malattia avanzata;

Genetista clinico: specialista medico che si occupa della valutazione del rischio genetico e della consulenza per individui e famiglie con un rischio aumentato di cancro;

Professionisti della prevenzione primaria: specialisti con esperienza in consulenza su esercizio fisico, dieta e stile di vita.

Professionista dell'immagine di sé: specialista in protesi mammarie o per capelli;

L'importanza del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM)

Ogni caso, con confermata diagnosi cito-istologica di carcinoma mammario, deve essere discusso in un contesto multidisciplinare. Il percorso di cura di ogni singolo caso (operabile e non) verrà stabilito nell'ambito di una riunione del GOM; in particolare verrà individuato:

- l'iter diagnostico da seguire se si rendono necessari ulteriori approfondimenti;
- la valutazione preoperatoria nell'ambito del gruppo multidisciplinare con chirurgo, radiologo, oncologo, radioterapista, comprensiva di valutazione ricostruttiva (chirurgo plastico dedicato) e dell'apporto delle ulteriori professionalità mediche infermieristiche e tecniche del MDM;
- la tipologia di intervento chirurgico;
- la presa in carico postoperatoria;
- la discussione multidisciplinare del risultato istologico;
- la terapia oncologica e radioterapica;
- il trattamento riabilitativo;
- il supporto psico oncologico;
- i percorsi di presa in carico palliativa/fine vita.

Rappresenta il momento in cui il gruppo multidisciplinare valuta il caso nel suo complesso al fine di formulare la strategia terapeutica più adeguata per il singolo paziente lungo tutto il suo percorso di cura dalla diagnosi al trattamento.

Deve disporre delle immagini radiologiche e, ove possibile, di immagini fotografiche al fine di pianificare la strategia chirurgica e ricostruttiva più adeguata. Dovrebbe essere disponibile la visualizzazione dei preparati istologici nell'evenienza di casi particolarmente complessi.

Partecipano al GOM i componenti del core team individuati nelle figure dei professionisti coinvolti per la maggior parte del loro tempo lavorativo nella gestione di pazienti con tumore della mammella ed in possesso di adeguati requisiti di formazione e di esperienza: radiologo, tecnico di radiologia (facoltativo), patologo, chirurgo, oncologo medico, radioterapista oncologo, infermiere di senologia, chirurgo plastico (raccomandato), data manager (raccomandato). A queste figure si associano i componenti non core del gruppo multidisciplinare quali: psicologo, geriatra, farmacista, medico nucleare, fisiatra, fisioterapista, radiologo interventista, genetista. Le riunioni del GOM devono essere svolte almeno una volta alla settimana (con frequenza proporzionale al volume di attività) in presenza o utilizzando piattaforme digitali, e per discutere tutti i casi in fase pre e post-operatoria (almeno 95% sia in fase precoce che avanzata) e almeno il 50% dei casi in fase metastatica con la finalità di considerare tutte le opzioni terapeutiche proponibili.

Ogni variazione relativa alle decisioni prese e intercorse, ad esempio nell'ambito del colloquio informativo con la paziente, deve essere registrata e comunicata al successivo GOM con la produzione di un ulteriore referto. Ogni discussione pre e post-operatoria deve essere verbalizzata in un referto comprensivo del nome dei presenti. Tale referto farà parte integrante della documentazione clinica della paziente visualizzabile anche sul portale a cui ha accesso il MMG come consulto complessivo multidisciplinare. I verbali del GOM devono essere conservati nella cartella clinica ed una copia consegnata alla paziente.

4.5 Chirurgia

Per valutare l'indicazione al trattamento chirurgico primario del carcinoma mammario invasivo e intraduttale ci si avvale dell'algoritmo degli elementi decisionali discussi con il team multidisciplinare.

Come valutare gli elementi decisionali:

- stadiazione loco-regionale (T e stato linfonodale)
- valutazione clinica (stadiazione clinica loco-regionale, studio morfologico di volume e ptosi)
- valutazione strumentale (mammografia digitale bilaterale/tomosintesi; ecografia mammaria bilaterale; risonanza magnetica mammaria bilaterale)
- ago-biopsia percutanea su guida ecografica per lesioni nodulari eco-visibili;
- biopsia stereotassica (vacuum-assisted) per lesioni visibili solo con mammografia. (Si raccomanda nelle pazienti cN1 una valutazione citostologica del linfonodo patologico)
- valutazione dell'istotipo e valutazione immunoistochimica per tutte le lesioni T>2cm o N+
- accesso al counseling-oncogenetico per la diagnosi di predisposizione ereditaria¹ poiché la presenza di una variante patogenetica dei geni BRCA 1/2 influenza la scelta del tipo di chirurgia

Nel corso della valutazione clinica/anamnestica è opportuno considerare il rischio eredo-familiare e la presenza di fattori di rischio per complicanze chirurgiche (BMI; fumo; co-morbidità etc.)

❖ Quali pazienti candidare a chirurgia primaria

- 1) Tutte le pazienti con stato linfonodale N0, con rapporto tra volume tumore (invasivo o in situ)/sede della neoplasia/ptosi mammaria/volume mammario tale da consentire un intervento conservativo senza esiti in deformità.
- 2) Tutte le pazienti con stato linfonodale N0, con rapporto tra volume tumore/sede della neoplasia/ptosi mammaria/volume mammario tale da non consentire un intervento conservativo senza esiti in deformità, che richiedono espressamente un intervento di mastectomia con o senza ricostruzione e che rifiutano un trattamento sistemico primario

(tumore invasivo) o che non sono candidabili per condizioni generali o istotipo non sensibile.

- 3) Tutte le pazienti con tumore invasivo N1 con istotipo non chemio-sensibile o sottotipo molecolare, candidabili o no a chirurgia conservativa.
- 4) Donne sane, portatrici di mutazione genetica BRCA 1/2 che decidono di sottoporsi alla strategia di riduzione del rischio attraverso la mastectomia bilaterale

Nel caso 1 si eseguirà un intervento di chirurgia conservativa della mammella programmato per ridurre al massimo i tempi operatori, limitare l'estensione delle cicatrici, evitare esiti in deformità e asimmetrie.

Su espressa richiesta della paziente o per condizioni concomitanti particolari (impossibilità ad eseguire radioterapia post-operatoria), si può prendere in considerazione un intervento di asportazione della mammella con o senza ricostruzione. La chirurgia conservativa rimane in questi casi l'opzione preferibile. L'uso delle mastoplastiche terapeutiche bilaterali va confinato a condizioni selezionate in cui la paziente richiede espressamente la conservazione del seno e si vuole comunque garantire un esito accettabile ed una asportazione su margini indenni.

Nel caso 2 si eseguirà un intervento di mastectomia e di ricostruzione mammaria con impianti o con tessuto autologo, a meno che la paziente non rifiuti la ricostruzione. La preservazione del complesso areola-capezzolo può essere eseguita in assenza di interessamento clinico-radiologico.

Nel caso 3 si eseguirà un intervento chirurgico conservativo (se ricorrono le condizioni del caso 1) o di mastectomia (caso 2) e dissezione ascellare.

Nel caso 4 si applicheranno le indicazioni previste nel capitolo 3.2 del PDTA relativo alla Sindrome dei tumori eredo-familiari della mammella e/o dell'ovaio approvato con D.A. n. 32 del 15/01/2019 e successive revisioni.

Le pazienti con DCIS N0 vanno candidate a biopsia del linfonodo sentinella solo se si esegue una mastectomia o in caso di sospetto di invasione (lesioni palpabili o opacità sospette all'imaging).

Tutte le pazienti N0 (clinico/ecografico) con tumore invasivo vanno candidate a biopsia del linfonodo sentinella (tracciante radiometabolico/colorante vitale/altro).

Tutte le pazienti N1 (clinico e in eco del cavo ascellare) con istotipo non chemio-sensibile e $T \leq 2\text{cm}$ vanno candidate a dissezione ascellare (I-II livello, III livello solo in base all'estensione dell'interessamento ascellare).

In caso di riscontro intra-operatorio di linfonodi N+ non evidenziati all'esame clinico o ecografico pre-operatorio è utile eseguire una

sezione al congelatore ed in caso di positività procedere a dissezione ascellare in unico tempo chirurgico.

In caso di N1 su sezioni permanenti in seguito a chirurgia conservativa (radioterapia prevista) si può decidere di omettere la dissezione ascellare secondaria dopo discussione multidisciplinare dopo aver condiviso la decisione con la paziente.

In caso di N1 su sezioni permanenti in seguito a mastectomia occorre procedere a dissezione ascellare secondaria.

❖ **Quali pazienti con tumore invasivo da candidare a terapia chirurgica vanno sottoposte a trattamento sistemico primario:**

- 1) Tutte le pazienti con istotipo chemio sensibile e sottotipo molecolare (con T \geq 2 cm, N0) non candidabili a chirurgia conservativa per sfavorevole rapporto tra dimensioni della lesione, sua sede, volume e ptosi della ghiandola;
- 2) tutte le pazienti con istotipo chemio sensibile e sottotipo molecolare e N+ secondo valutazione clinica;
- 3) tutte le pazienti non candidabili a chirurgia primaria per condizioni generali scadenti e controindicazione a qualsiasi tipo di trattamento chirurgico con neoplasia ormono sensibile (qualunque T ed N);
- 4) tutte le pazienti non candidabili a chirurgia primaria conservativa con alto rischio per anestesia generale affette da neoplasia ormono sensibile con intento di riduzione delle dimensioni della lesione per consentire successiva asportazione in anestesia locale.
- 5) tutte le pazienti con carcinoma localmente avanzato.

L'uso di qualsiasi tipo di trattamento primario va valutato in sede multidisciplinare. Oltre che le terapie convenzionali sono permessi anche le sperimentazioni cliniche approvate dal comitato etico. Si raccomanda di identificare il letto di neoplasia prima dell'inizio delle terapie farmacologiche attraverso metodica di Imaging contrastografica (Risonanza delle mammelle con mdc o esame mammografico con mdc) e con posizionamento di clip radio-opaca o con l'utilizzo di marcatori radar o magnetici anche in caso di linfonodo metastatico che va dunque identificato per la corretta asportazione dopo chemioterapia primaria.

❖ **Quali pazienti candidare a chirurgia dopo trattamento primario**

- 1) Ri-stadiazione loco-regionale con imaging contrastografico (secondo metodiche attuate in fase diagnostica) e clinica.
- 2) Chirurgia commisurata alla risposta e al rapporto tra sede/estensione della malattia residua/volume della ghiandola e ptosi mammaria
- 3) Chirurgia ascellare commisurata alla risposta:
Se N+ (clinico/core biopsy) pre-trattamento e N+ post trattamento: dissezione ascellare;
Se N+ (clinico/core biopsy) pre-trattamento e N0 post trattamento: biopsia di almeno tre linfonodi sentinella (preferibile doppia metodica di identificazione) da inviare al congelatore;

Se N0 pre-trattamento: biopsia di 3 linfonodi sentinella (preferibile doppia metodica di identificazione) da inviare al congelatore.

In caso di tumori localmente avanzati con ottima risposta clinica/strumentale alle cure primarie e lesione che non interessa la cute si può prendere in considerazione un intervento conservativo.

La biopsia del linfonodo sentinella non è indicata nelle pazienti con neoplasia localmente avanzata.

FLOW CHART TUMORE IN SITU

VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE

- IMAGING
- DIAGNOSI ISTOLOGICA
- ESAME CLINICO
- EVENTUALE COUNSELING GENETICO

TRATTAMENTO CHIRURGICO MAMMELLA

- CHIRURGIA CONSERVATIVA O MASTECTOMIA(IN BASE ALLA RESECABILITA') +/- RICOSTRUZIONE

TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'ASCELLA

- NESSUN TRATTAMENTO ECCETTO
- MICROCALCIFICAZIONI ESTESE >4 CM
 - OPACITA' SOSPETTA PER LESIONI INVASIVE
 - INDICAZIONI MASTECTOMIA

FLOW CHART TUMORE INVASIVO*

VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE

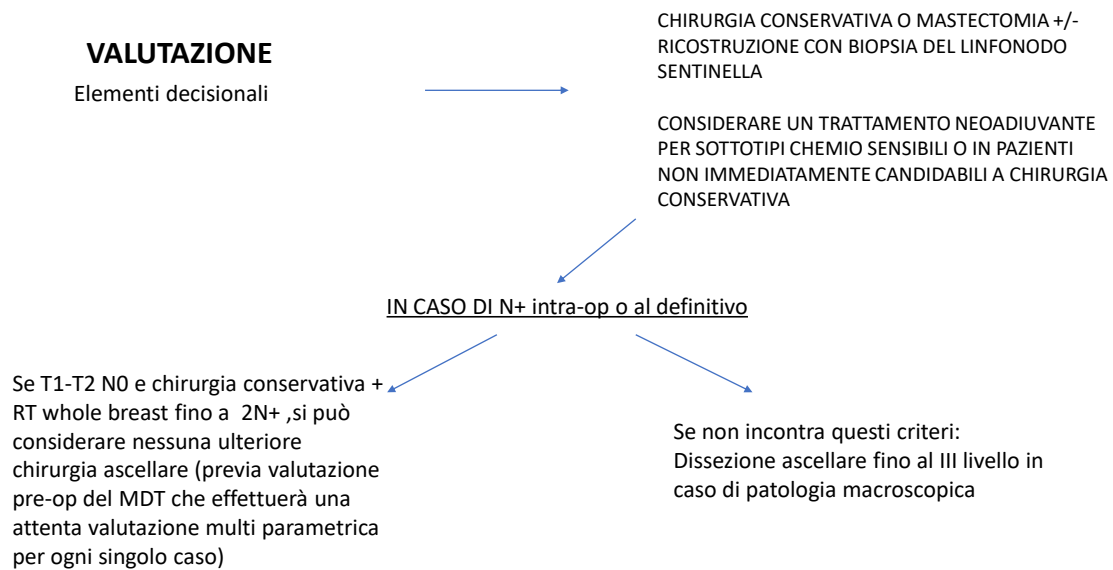
- IMAGING
- DIAGNOSI ISTOLOGICA
- ESAME CLINICO
- IN STADIO IIb e III stadiazione con TC total body
- EVENTUALE COUNSELING GENETICO
- VALUTARE PPRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'
- VALUTARE FATTORI DI RISCHIO CHIRURGICI



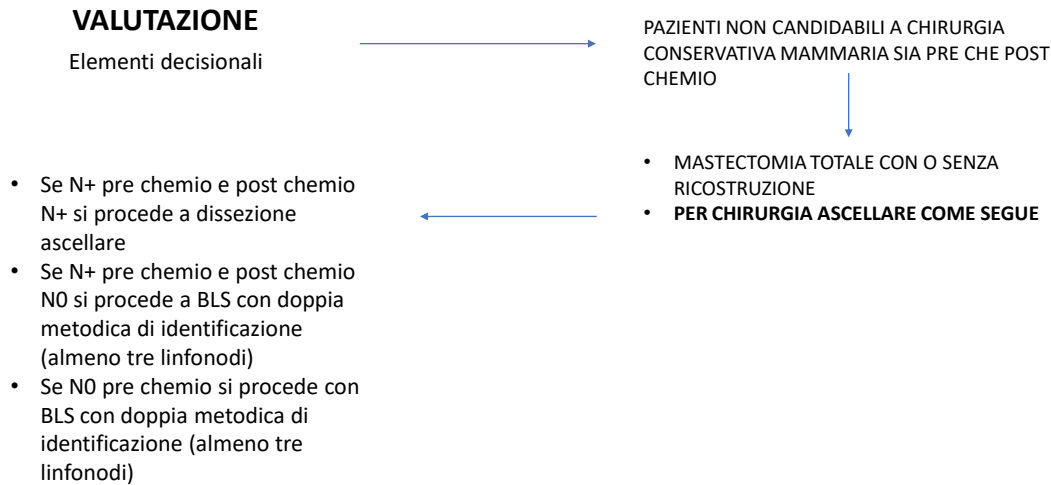
*Questo algoritmo non si applica ad alcune circostanze speciali: sarcomi, linfomi, pz con lupus/sclerodermia. Pazienti con attesa di vita limitata. Pazienti gravide e istologie speciali.

*Alla stadiazione clinica va aggiunto lo studio morfologico e topografico (sede della lesione, volume, ptosi)

STADIO I: PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO



STADIO II/III: PIANIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO



Le pazienti in stadio IIIB vanno candidate a dissezione ascellare indipendentemente dallo stato linfonodale e dalla risposta al trattamento primario

Lesioni con potenziale di malignità incerto (B3) della Mammella: Diagnosi e Gestione

Le lesioni B3 della mammella sono entità patologiche di incerto potenziale maligno che includono un ampio spettro di alterazioni istologiche. La loro gestione richiede un approccio multidisciplinare, volto a garantire un trattamento personalizzato ed evitare il sovra-trattamento.

1. Iperplasia Duttale Atipica (ADH)

- **Diagnostica:** Identificata prevalentemente attraverso la mammografia per la presenza di microcalcificazioni, può essere confermata tramite biopsia con ago tranciante (CNB) o biopsia assistita da vuoto (VAB). L'imaging con risonanza magnetica (RM) può essere utile nei casi dubbi.
- **Anatomia Patologica:** Proliferazione clonale di cellule epiteliali con caratteristiche citologiche uniformi, ma con un'estensione inferiore a 2 mm. L'immunoistochimica mostra positività per il recettore degli estrogeni (ER) e perdita di citocheratine basali.
- **Rischio di Upgrade a Maligno:** Variabile tra il 5-50%, maggiore in caso di discordanza tra imaging e istologia, lesioni con microcalcificazioni diffuse o riscontro di ADH su CNB.
- **Gestione:** Escissione chirurgica raccomandata, sebbene nei casi con lesione <15 mm e concordanza tra imaging e patologia si possa valutare la rimozione con VAE seguita da monitoraggio radiologico.

2. Carcinoma Lobulare In Situ (LCIS) e Iperplasia Lobulare Atipica (ALH)

- **Diagnostica:** Spesso riscontrato incidentalmente in biopsie eseguite per altre lesioni. La RM può identificare enhancement non mass-like nei casi più estesi.

- **Anatomia Patologica:** Cellule discoesive con perdita di E-caderina, proliferazione lobulare con coinvolgimento variabile degli acini.
- **Rischio di Upgrade a Maligno:** LCIS classico ha un rischio di progressione del 5-20%, mentre LCIS pleomorfo e florido sono considerati B5a. ALH ha un rischio più basso, ma richiede sorveglianza.
- **Gestione:** Per LCIS classico e ALH senza discordanza radiologica, si può optare per il monitoraggio. Nei casi di LCIS pleomorfo o associato a microcalcificazioni sospette, è indicata l'escissione chirurgica.

3. Atipia Piatta dell'Epitelio (FEA)

- **Diagnostica:** Lesione spesso rilevata in corso di biopsia per microcalcificazioni sospette. L'imaging non sempre evidenzia anomalie macroscopiche.
- **Anatomia Patologica:** Proliferazione monomorfa di cellule epiteliali cuboidali con lieve atipia nucleare e perdita di polarità.
- **Rischio di Upgrade a Maligno:** Basso (<5%), ma aumenta in presenza di lesioni associate come ADH o LCIS.
- **Gestione:** Se isolata e completamente escissa con VAE, non necessita di chirurgia. In caso di associazione con altre atipie, è raccomandata l'escissione chirurgica.

4. Lesioni Papillari

- **Diagnostica:** Possono apparire come noduli cistici o solitari alla mammografia e all'ecografia. RM utile per valutare l'estensione.
- **Anatomia Patologica:** Strutture papillari rivestite da cellule epiteliali e mioepiteliali, talvolta con aree di atipia o necrosi.
- **Rischio di Upgrade a Maligno:** Papillomi senza atipia <3%, mentre papillomi atipici fino al 30%.
- **Gestione:** Papillomi senza atipia possono essere monitorati se completamente rimossi con VAE. Quelli con atipia necessitano di escissione chirurgica.

5. Cicatrici Radiali e Lesioni Sclerosanti Complesse

- **Diagnostica:** Spesso diagnosticate incidentalmente, possono mimare una neoplasia maligna alla mammografia per la distorsione architetturale.
- **Anatomia Patologica:** Proliferazione fibroelastica con dotti inglobati, possibile associazione con atipia.
- **Rischio di Upgrade a Maligno:** 8-20%, maggiore se associate a ADH, LCIS o FEA.
- **Gestione:** Lesioni >1 cm o con atipia richiedono escissione chirurgica. Se completamente escisse con VAE e senza atipia, il monitoraggio è un'opzione.

6. Lesioni Fibroepiteliali (FEL) - Fibroadenoma con Atipia e Tumore Fillode

- **Diagnostica:** Lesioni nodulari identificabili con ecografia, con margini netti o lobulati.
- **Anatomia Patologica:** Fibroadenomi con proliferazione stromale atipica, tumori fillodi con variabile grado di cellularità e mitosi.

- **Rischio di Upgrade a Maligno:** Fibroadenomi con atipia 2-10%, tumori fillodi borderline/maligni fino al 30%.
- **Gestione:** I fibroadenomi con atipia richiedono escissione chirurgica, mentre i tumori fillodi necessitano di resezione con margini adeguati.

4.6 Ricostruzione mammaria

La chirurgia plastica e ricostruttiva rappresenta un elemento essenziale nel trattamento delle pazienti sottoposta a terapia chirurgica per neoplasia mammaria.

All'interno di una Breast Unit la ricostruzione mammaria che comprende anche i rimodellamenti, deve essere proposta e garantita a tutte le pazienti e, ove possibile, nel medesimo momento dell'intervento demolitivo.

Tale approccio deve tener conto dell'età della paziente, dello stadio di malattia, delle comorbilità e, non ultimo, dei desideri della paziente.

L'intervento ricostruttivo è dunque una scelta condivisa in cui la paziente occupa un ruolo centrale nel percorso decisionale, partecipando attivamente alla scelta di procedere alla ricostruzione e informata di tutte le possibilità che questa prevede.

Nella fase preoperatoria tutte le pazienti che necessitano di un percorso di ricostruzione, saranno visitate dal chirurgo plastico/oncoplastico referente della Breast Unit.

Durante questa consulenza, il chirurgo ricostruttivo deve fornire informazioni dettagliate sulle opzioni ricostruttive disponibili, sui rischi e sulle possibili complicanze, oltre a chiarire la probabilità di dover affrontare più interventi chirurgici.

Queste valutazioni devono sempre essere effettuate alla luce delle condizioni anatomiche loco-regionali, del tipo di intervento demolitivo previsto, delle terapie adiuvanti postoperatorie (come radioterapia o chemioterapia) e di eventuali patologie concomitanti della paziente.

La Breast Unit può avvalersi di un opuscolo informativo per supportare il percorso decisionale della paziente, migliorando la comprensione delle opzioni disponibili e favorendo una scelta consapevole.

Al termine della visita, il chirurgo ricostruttivo redige una relazione dettagliata sulla scelta ricostruttiva, concordata con la paziente.

Questo documento consente al chirurgo senologo e agli altri membri della Breast Unit di essere aggiornati sul piano chirurgico della paziente, facilitando una pianificazione accurata dell'intervento.

Tipi di intervento

La scelta del tipo di intervento a livello mammario (chirurgia conservativa vs. demolitiva) dipende dalle dimensioni del tumore (rapporto tra volume tumorale e volume mammario), dalla presenza di controindicazioni alla radioterapia, dalla decisione condivisa con la paziente, da pregressa chirurgia mammaria.

La chirurgia ricostruttiva dopo mastectomia

Mastectomia totale: Asportazione della ghiandola mammaria e di una losanga di cute soprastante comprendente areola-capezzolo.

a) Mastectomia con risparmio di cute (Skin-sparing mastectomy): Asportazione della ghiandola mammaria con il complesso areola capezzolo.

b) Mastectomia con risparmio del complesso areola-capezzolo (Nipple-sparing mastectomy): Asportazione della ghiandola mammaria con preservazione del complesso areola capezzolo.

c) In mammelle di volume maggiore si rende necessaria una riduzione del mantello cutaneo (skin reducing mastectomy) con cicatrice finale a T rovesciata.

In tali casi la mammella controlaterale potrà essere sottoposta allo stesso trattamento o ad una simmetrizzazione (mastoplastica riduttiva o mastopessi).

Qualora le condizioni cliniche e la stadiazione locale della malattia lo consentano, la ricostruzione mammaria viene offerta contestualmente all'intervento demolitivo, con l'obiettivo di minimizzare l'impatto psicologico della mastectomia sulla paziente.

La Ricostruzione può essere immediata o differita (in una seconda sessione operatoria).

Può essere eseguita con impianti, con tessuto autologo o con procedure miste che prevedono l'impiego di tessuto autologo e impianto o una combinazione di entrambi. La ricostruzione con impianti può essere eseguita in un unico tempo chirurgico o in due o più interventi chirurgici.

In alcune condizioni può essere necessario un intervento di simmetrizzazione sulla ghiandola controlaterale (anche questo tempo può essere eseguito in un secondo momento quando è terminato il percorso ricostruttivo della mammella mancante).

La tecnica di ricostruzione va individualizzata a seconda:

- dell'intervento oncologico effettuato
- della morfologia della paziente (BMI, forma e volume delle mammelle)
- dell'età, incoraggiando la ricostruzione autologa nelle pazienti più giovani
- delle aspettative e delle abitudini di vita delle pazienti (p.es: pazienti fumatrici non sono buone candidate per la ricostruzione autologa)

La scelta della ricostruzione immediata deve essere prioritaria, ma essa, per essere attuabile, è necessaria una stretta cooperazione tra chirurgo senologo demolitore e il chirurgo plastico ricostruttore.

Lo scopo è quello di personalizzare il trattamento per ogni paziente ed attenuare il senso di mutilazione della paziente derivante dall'intervento oncologico demolitivo.

Attualmente spazio sempre crescente sta incontrando la ricostruzione protesica prepettorale anche con impiego di matrici biologiche o sintetiche.

Queste matrici possono consentire ricostruzioni con risparmio completo del muscolo grande pettorale e serrato o possono prevedere l'utilizzo del solo grande pettorale con le matrici impiegate per completare la parte infero laterale della tasca protesica.

Alcune di queste matrici possono essere impiegate anche con espansori tissutali sia con tecnica dual plane (parzialmente sottomuscolare) che con tecnica prepettorale.

La ricostruzione differita viene consigliata se i lembi di mastectomia sono molto sottili e non idonei a rivestire una protesi definitiva, se prevista, se esistono problematiche locali o generali che controindicano l'impianto di protesi definitive; talvolta se prevista radioterapia adiuvante.

Le principali indicazioni per **la ricostruzione autologa** includono:

- Scelta della paziente di evitare materiali protesici;
- Pazienti con pregressa radioterapia
- Fallimento di precedenti ricostruzioni con espansori o protesi;
- Necessità di coprire ampie aree dopo chirurgia oncologica demolitiva;
- Pazienti con un habitus corporeo idoneo che preferiscono evitare interventi sulla mammella controlaterale.

Il trasferimento di tessuti può essere eseguito utilizzando:

- Lembi peduncolati: trasferiti da aree vicine alla mammella da ricostruire;
- Lembi liberi: trasferiti mediante tecniche microchirurgiche.

Lembi peduncolati

La ricostruzione con lembi peduncolati, come il lembo muscolare o miocutaneo del Latissimus dorsi, può essere realizzata in modalità ibrida (con l'uso di espansori o protesi) o in modo totalmente autologo. Tuttavia, l'uso di lembi peduncolati dall'addome, come il TRAM, è oggi sconsigliato a causa dell'elevata morbilità associata a questi interventi.

Lembi liberi

Il lembo addominale DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator) rappresenta attualmente il gold standard per la ricostruzione autologa, grazie al suo ottimale bilanciamento tra risultati estetici e ridotta morbilità del sito donatore. Questa tecnica consente di ottenere una mammella simile a quella controlaterale in termini di forma e volume, trattando il sito donatore come in un intervento di addominoplastica estetica, senza sacrificare la muscolatura né compromettere l'innervazione.

Quando il lembo addominale non è utilizzabile, ad esempio in caso di precedenti interventi chirurgici o insufficienza di tessuto, si ricorre a sedi alternative come:

- Interno coscia (PAP, TUG): che offrono esiti estetici soddisfacenti e cicatrici poco visibili;
- Glutei (SGAP): utilizzati più raramente;
- Fianchi LAP: altra opzione nei casi selezionati.

Questi lembi garantiscono soluzioni affidabili anche in situazioni complesse, mantenendo elevati standard estetici e funzionali per le pazienti.

Ricostruzione mammaria eterologa

La scelta della tecnica ricostruttiva dipende molto dalla condizione intraoperatoria del lembo cutaneo residuo (spessore e vascolarizzazione). Le pazienti vengono informate e firmano un consenso informato sia per l'inserimento di un espansore che di una protesi definitiva (DTI). La valutazione preoperatoria della mammella avviene tramite mammografia digitale, che consente di classificare lo spessore del tessuto sottocutaneo:

- Tipo 1: tessuto ghiandolare sottile e aderente alla cute
- Tipo 2: spessore tra cute e ghiandola tra 0,5 e 1,5 cm
- Tipo 3: spessore superiore a 1,5 cm

Le strategie ricostruttive vengono stabilite seguendo un algoritmo:

- Tipo 1: ricostruzione in due tempi, con eventuale innesto adiposo prima del secondo tempo.
- Tipo 2: ricostruzione in due tempi o DTI (se la vascolarizzazione intraoperatoria è adeguata).
- Tipo 3: ricostruzione DTI, prevalentemente in posizione pre-pettorale.

La radioterapia, pur erogata con le più moderne tecniche (IMRT e VMAT) comporta un aumento del tasso di complicanze chirurgiche del 6-10% a seconda del tipo di procedura ricostruttiva utilizzata. E' necessario, quindi, che il radioterapista oncologo valuti l'interazione del trattamento radiante con il tipo di ricostruzione eseguita.

La procedura ricostruttiva scelta condiziona il tipo di possibile complicanza post radioterapia che si può presentare con modalità ed intensità diversa a seconda della sequenza temporale utilizzata per l'esecuzione del trattamento radioterapico. Tuttavia, la sequenza ottimale di mastectomia-ricostruzione e radioterapia, non è ancora oggi chiaramente stabilita e condivisa.

Generalmente, la ricostruzione protesica prevede due tempi chirurgici: il posizionamento di un espansore, seguito dalla sua sostituzione con una protesi definitiva dopo circa 12 mesi. In casi selezionati, si opta per una ricostruzione in un unico tempo chirurgico con protesi, e, in taluni casi, possono essere rivestite con materiali in poliuretano o con materiali sintetici/biologici(mesh).

Quando la radioterapia diventa parte integrante del percorso terapeutico della paziente, la ricostruzione definitiva con protesi non rappresenta

generalmente il gold standard, a causa dell'elevata incidenza di complicanze associate (contrattura capsulare severa).

Questa scelta deve essere esclusa, salvo in casi attentamente selezionati. Le complicanze più comuni legate all'uso di protesi in pazienti sottoposte a radioterapia includono, oltre la contrattura capsulare, la dislocazione dell'impianto, il dolore cronico e, in alcuni casi, l'estrusione della protesi. Questi effetti collaterali rendono la ricostruzione autologa l'unica opzione possibile. Nei casi in cui il rischio di eseguire una radioterapia post-mastectomia è alto ma non certo si può discutere con la paziente la possibilità di eseguire una ricostruzione autologa, immediata o differita o una ricostruzione temporanea con protesi o espansore ed eventualmente, dopo trattamento radiante, convertire a ricostruzione con tessuto autologo o proseguire con sessioni di lipofilling da far precedere alla finale sostituzione dell'espansore laddove impiegato.

L'introduzione del lipofilling (innesto di tessuto adiposo prelevato da altri distretti anatomici della stessa paziente), quale tessuto autologo può rappresentare un utile supporto nelle fasi di ricostruzione post radioterapia, grazie alle sue proprietà rigenerative, ma difficilmente può rappresentare l'unica tecnica di ricostruzione in quanto richiede multiple sedute operatorie la cui sequenza rischia di intralciare i trattamenti terapeutici. Sebbene il lipofilling necessiti spesso di applicazioni ripetute a causa del riassorbimento parziale del grasso trapiantato, rappresenta una soluzione efficace. Tuttavia, la possibilità di formazione di liponecrosi, cisti oleose o microcalcificazioni benigne richiede un attento monitoraggio radiologico.

Ricostruzione del complesso areola-capezzolo

La ricostruzione del complesso areola-capezzolo è l'ultima fase del percorso ricostruttivo e contribuisce a ottimizzare il risultato estetico. Per il capezzolo, le tecniche più comuni includono:

- Prelievo di una porzione del capezzolo controlaterale;
- Uso di lembi locali.

Per l'areola, si può scegliere tra:

- Prelievo di una losanga cutanea dalla regione inguinale, per la sua pigmentazione naturale;
- Tatuaggio, eseguito ambulatorialmente, con una colorazione simile all'areola controlaterale.

Esistono da qualche anno delle protesi del complesso areola capezzolo in silicone bio compatibili che vanno inserite nel tessuto sottocutaneo corrispondente alla sede anatomica del complesso. I dati in letteratura sono però ancora esigui per verificarne l'attecchimento e il mantenimento della proiezione del capezzolo nel tempo. La procedura richiede comunque un tatuaggio cutaneo.

Prevenzione del linfedema post linfadenectomia

Nel caso sia prevista una linfadenectomia la paziente va avvisata della possibilità di insorgenza del linfedema. Esistono fattori di rischio che espongono ad una maggiore incidenza di linfedema post linfadenectomia:

- pregressi episodi di linfedema idiopatico, pregressi episodi di trombosi Venosa profonda, Obesità.

In questi casi va tenuta in considerazione la possibilità di effettuare una linfooscintigrafia preoperatoria degli arti superiori e la possibilità di effettuare contemporaneamente alla linfadenectomia una anastomosi linfatico venosa in sede ascellare.

In assenza di fattori di rischio conclamati è fondamentale che nel follow up post chirurgico si presti attenzione al volume del braccio e si interroghi la paziente sulle sensazioni soggettive (pesantezza, gonfiore transitori etc) per mettere in atto tutti i presidi fisioterapici, medici ed eventualmente chirurgici per prevenzione e trattamento del linfedema post linfadenectomia.

Follow up nelle pazienti che hanno effettuato ricostruzione mammaria

Dopo l'intervento ricostruttivo tutte le pazienti vengono prese in carico per il follow-up dall'ambulatorio dedicato nella Breast Unit di riferimento e gestito dal team di chirurghi plastici che ha eseguito l'intervento ricostruttivo. Presso tale ambulatorio vengono eseguite medicazioni, rimozione punti, rifornimento o riempimento di espansori mammari, nonché i controlli a distanza a scadenza regolare. Vengono programmate tutte le procedure aggiuntive di pertinenza della chirurgia plastica: sostituzioni espansori/protesi, adeguamenti controlaterali, lipofilling, ricostruzione del complesso areola capezzolo compreso tatuaggio dell'areola. Le espansioni continuano incrementando gradualmente la quantità di soluzione fisiologica da infiltrare fino a raggiungere un volume simmetrico con la mammella controlaterale. Le espansioni vanno condotte in regime ambulatoriale, seguendo le norme igieniche di sterilità come per intervento chirurgico ambulatoriale.

Le espansioni vanno effettuate in ambiente specialistico e preferibilmente effettuate dal chirurgo che ha effettuato l'impianto.

Le pazienti portatrici di impianti protesici nel primo anno devono eseguire una visita di controllo ogni tre mesi con il chirurgo plastico che ha inserito l'impianto.

Quindi devono eseguire una visita annuale supportata da ecografia presso il chirurgo plastico della Breast Unit che ha effettuato l'impianto; può essere considerata nel tempo una RMN senza mezzo di contrasto per valutare le condizioni degli impianti.

In caso di ricostruzione autologa il chirurgo plastico della Breast Unit valuterà la paziente fino a guarigione chirurgica completa.

Il ruolo del chirurgo plastico è fondamentale anche nelle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa (ad esempio quadrantectomia); in questi casi l'intervento del chirurgo plastico consiste nel rimodellamento ghiandolare, atto a rendere meno evidente l'asportazione di parenchima mammario asportato per esigenze di radicalità oncologica. Il rimodellamento può essere monolaterale (quindi unicamente a livello della mammella

interessata dalla neoplasia) o bilaterale, in caso di desiderio della paziente ed importante asimmetria mammaria.

All' ambulatorio afferiscono anche pazienti "esterne" (second opinion) che poi entrano nel percorso della Breast Unit, come le pazienti che richiedono una ricostruzione differita o come le pazienti che necessitano di controllo degli impianti protesici o ricostruzioni eseguite in altra sede. Il follow-up ricostruttivo così strutturato permette che anche l'ambulatorio di chirurgia plastica con il suo personale dedicato diventi un punto di riferimento al quale la paziente affetta da ca mammario può rivolgersi, sia a breve che a lunga distanza dal trattamento primario.

4.7 Radioterapia

La strategia terapeutica del tumore della mammella è sempre più orientata verso la conservazione d'organo mediante approcci chirurgici meno mutilanti ed integrati con la radioterapia e con la terapia medica antitumorale. Circa l'80% delle pazienti con neoplasia mammaria infiltrante è suscettibile di un trattamento chirurgico conservativo.

La radioterapia dopo chirurgia conservativa, sterilizzando eventuali foci neoplastici multicentrici subclinici della mammella operata o residui neoplastici nel letto operatorio, determina una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di recidiva mammaria rispetto alla sola chirurgia ed impatta, in particolare nelle pazienti con positività linfonodale, sulla riduzione della mortalità per malattia. L'efficacia della RT postoperatoria è stata dimostrata anche in alcuni sottogruppi di pazienti sottoposte a mastectomia nelle quali determina una riduzione del rischio di ripresa loco-regionale ed un aumento della sopravvivenza libera da malattia.

❖ Radioterapia dopo chirurgia conservativa

L'irradiazione della mammella residua dopo chirurgia conservativa è uno standard terapeutico e la sua omissione è ancora opzione da motivare e riservare a pazienti selezionate.

Tradizionalmente il trattamento radiante adiuvante viene eseguito mediante frazionamento convenzionale (25-30 frazioni). Più recentemente vengono utilizzati schemi di trattamento ipofrazionati che si sono dimostrati non inferiori, in termini di controllo locale e profilo di tossicità acuta e cronica, al frazionamento convenzionale.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati i risultati di studi randomizzati di confronto tra l'irradiazione della mammella in toto e l'irradiazione di un volume ridotto di mammella residua che comprende il solo letto tumorale (partial breast irradiation PBI).

Tali evidenze hanno confermato che la PBI, in pazienti ben selezionate a basso rischio di recidiva, garantisce un controllo locale non inferiore alla irradiazione di tutta la ghiandola mammaria ed un migliore profilo di tossicità.

Pertanto, la PBI, rappresenta una opzione terapeutica alternativa nelle pazienti affette da carcinoma mammario invasivo che hanno le seguenti caratteristiche: età >50 aa., lesione unifocale/unicentrica non lobulare, stadio iniziale (T<3 cm, pN0), G1-2, margini di resezione negativi (>2mm), ER+, HER2-, componente DCIS assente o focale, assenza di invasione linfovaskolare e senza chemioterapia neoadiuvante.

Poiché la maggior parte delle recidive locali si evidenzia nelle immediate vicinanze del letto operatorio è pratica routinaria l'erogazione di un sovradosaggio (boost) sul letto tumorale. L'utilizzo del sovradosaggio riduce l'incidenza delle recidive in tutte le età, non aggiunge tossicità al trattamento ed ha solo un modesto impatto sul risultato estetico.

Il boost può essere omesso nei casi a basso rischio di recidiva locale, particolarmente in caso di pazienti di età >70 anni, con tumore ormonoresponsivo, mentre è raccomandato nelle donne di età inferiore ai 50 anni, nei tumori di alto grado, con componente intraduttale estesa o sottotipi triplo negativi o HER2 positivi.

Diversi studi hanno dimostrato che, nelle pazienti con età ≥70 anni, T≤2 cm, N0, assenza di multicentricità, margini di resezione indenni, recettori positivi, HER2 negativo, avviate a terapia ormonale adiuvante, la radioterapia non migliora la sopravvivenza ma riduce solo la recidiva locale. Pertanto, in tale situazione clinica, pur tenendo in considerazione un maggior rischio di recidiva locale, può essere proposta l'omissione della radioterapia.

- Nelle pazienti non candidate a chemioterapia sarebbe auspicabile iniziare la radioterapia entro le 12 settimane dalla chirurgia e, comunque, non oltre le 20 settimane pur non essendo identificabile un limite soglia.
- Nelle pazienti che ricevono chemioterapia adiuvante con regimi contenenti antracicline e/o taxani, la radioterapia dovrebbe iniziare 4-5 settimane dopo il termine del trattamento sistemico (consigliabile entro 6 mesi dalla chirurgia).
- In particolari situazioni cliniche (pazienti giovani con neoplasia della mammella sinistra e precedente chemioterapia con farmaci cardiotossici, neoplasia mammaria bilaterale e/o particolare conformazione anatomica del torace, necessità di trattare anche i linfonodi mammari interni), quando la tecnica tradizionale non garantisce una adeguata preservazione di cuore e polmoni, deve essere valutata la possibilità di irradiazione con fasci ad intensità modulata (IMRT).
- Nelle pazienti portatrici di pacemaker cardiaco (IDP) e defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) il trattamento radiante della mammella può essere condotto a dosi terapeutiche rispettando, però, alcune raccomandazioni, poichè è noto un possibile

malfunzionamento di tali dispositivi a causa delle interferenze elettromagnetiche prodotte dagli acceleratori lineari. Per l'impostazione e l'esecuzione del trattamento radiante è necessario identificare le classi di rischio in base alla valutazione cardiologica della paziente (basso, intermedio ed alto rischio) ed adottare provvedimenti diversi, in stretta collaborazione con il cardiologo, prima, durante e dopo il trattamento radiante.

❖ **Radioterapia dopo intervento di mastectomia radicale**

La radioterapia sulla parete toracica e sulle stazioni linfonodali di drenaggio (infra e sovraclaveari) è indicata nei seguenti casi:

- Tumori pT3pN+ e pT4 qualsiasi pN;
- Tumore di qualunque dimensione con 4 o più linfonodi ascellari metastatici;
- Estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute (pT4 qualsiasi pN);
- Margini positivi non ulteriormente radicalizzabili indipendentemente da T e N;

Nelle pazienti con malattia T1-T2 con 1-3 linfonodi ascellari positivi, in assenza di risultati di studi clinici randomizzati, si suggerisce la radioterapia in presenza di due o più fattori di rischio sfavorevoli (età <40-45 anni, T \geq 3,5-4cm, recettori negativi, presenza di invasione linfovaskolare, grading elevato, estensione extracapsulare della metastasi linfonodale, rapporto tra linfonodi positivi e linfonodi asportati >20-25%). In presenza di questi fattori di rischio, si deve adeguatamente informare la paziente che, senza radioterapia, il rischio di recidiva loco-regionale può superare il 20% con conseguente impatto negativo sulla sopravvivenza globale.

Nelle pazienti con malattia pT3pN0 può essere presa in considerazione l'irradiazione della sola parete toracica, soprattutto in presenza di fattori di rischio sfavorevoli.

❖ **Radioterapia delle stazioni linfonodali di drenaggio**

La radioterapia sui linfonodi ascellari (I e II livello) non è indicata se è stata eseguita una dissezione ascellare adeguata o in presenza di linfonodo sentinella positivo micrometastatico.

- In presenza di macrometastasi (pN1 > 2mm) a carico del linfonodo sentinella viene suggerita una radioterapia estesa alle stazioni linfonodali regionali in alternativa alla dissezione ascellare in base ai risultati di uno studio che mostra, a 5 anni, un eccellente controllo loco-regionale, nessuna differenza significativa in termini di DFS e minori effetti collaterali rispetto alla chirurgia. Sono necessari,

però, i risultati di ulteriori studi per considerare la radioterapia sui livelli ascellari I-II un'alternativa equipollente alla chirurgia.

- L'irradiazione dei linfonodi sopra-infraclaveari omolaterali (III e IV livello) è indicata in caso di positività linfonodale a tale livello, nei tumori T1-T2 con ≥ 4 linfonodi positivi, nei casi di tumore avanzato (T3-T4 indipendentemente dallo stato linfonodale).
- L'irradiazione dei linfonodi sopra-infraclaveari omolaterali (III e IV livello) deve essere presa in considerazione anche nelle pazienti con tumore T1-T2 con 1-3 linfonodi ascellari positivi in presenza di almeno due fattori prognostici sfavorevoli (età < 45 anni, T $\geq 3,5-4$ cm, recettori ormonali negativi, presenza di invasione linfovaskolare, grading elevato, estensione extracapsulare della metastasi linfonodale, rapporto tra linfonodi positivi e linfonodi asportati $> 20-25\%$). Recenti risultati di uno studio randomizzato hanno dimostrato che anche in questa categoria di pazienti l'irradiazione delle stazioni linfonodali regionali conferisce un vantaggio in termini di controllo loco-regionale e a distanza e migliora la sopravvivenza libera da malattia.
- L'irradiazione delle catene mammarie interne è argomento molto controverso. E' indicata solo in caso di positività clinica mentre, in caso di negatività clinica, non ci sono precise indicazioni derivate da studi clinici.

❖ Radioterapia dopo chemioterapia neoadiuvante

Dopo chemioterapia neoadiuvante le linee guida ed i documenti di consenso nazionali, europei ed internazionali, ancora oggi, non sono ben definiti e consolidati e mostrano delle differenze riguardo le indicazioni alla radioterapia adiuvante ed i volumi da trattare sia dopo interventi conservativi che dopo mastectomia.

La completa definizione clinico-strumentale della malattia e dello stato dei linfonodi ascellari prima dell'inizio della chemioterapia neoadiuvante è fondamentale per dare le giuste indicazioni terapeutiche dopo la chirurgia ed evitare che le risposte al trattamento orientino verso scelte non adeguate allo stadio di malattia all'esordio.

Recenti studi evidenziano come la risposta patologica completa al trattamento chemioterapico sia un fattore prognostico predittivo indipendente dai sottotipi molecolari. Si dovranno, però, sempre considerare i fattori aggiuntivi di rischio di recidiva loco-regionale rappresentati dalla giovane età (< 50 aa), dalle dimensioni del T (> 5 cm) e dai sottotipi biomolecolari come il triplo negativo e HER2 positivo.

- Le pazienti in stadio clinico cT1- cT2 cN1, sottoposte a terapia medica neoadiuvante e chirurgia conservativa, devono eseguire radioterapia sulla ghiandola mammaria residua anche dopo risposta patologica completa.
- Nelle pazienti in stadio cT1-cT2cN1 sottoposte ad intervento di mastectomia dopo risposta patologica completa sia su T che su N,

l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali di drenaggio dovrebbe essere considerata solo in presenza dei fattori di rischio già citati mentre può essere omessa in caso di basso rischio di recidiva loco-regionale.

- Nelle pazienti con carcinoma mammario cT3cN0 sottoposte a terapia medica neoadiuvante e mastectomia, anche in presenza di risposta patologica completa, l'indicazione al trattamento radiante sulla parete toracica dovrebbe essere considerata in presenza dei fattori di rischio.
- Le pazienti con malattia localmente avanzata ad alto rischio di ripresa di malattia sia a livello loco-regionale che a distanza (cT3cN1, qualunque cT cN2, cT4 qualunque cN) devono ricevere un trattamento radiante post-chirurgico sulla mammella/parete toracica e sulle stazioni linfonodali di drenaggio anche in caso di risposta patologica completa.
- Il trattamento standard delle pazienti affette da carcinoma mammario infiammatorio (cT4d) è rappresentato dalla terapia medica neoadiuvante seguita da mastectomia radicale, quando operabile, e da radioterapia postoperatoria loco-regionale. Nelle pazienti che non rispondono al trattamento sistemico pre-operatorio dovrebbe essere considerato un trattamento radiante seguito, in caso di risposta, da mastectomia.

❖ Radioterapia dopo chirurgia nelle neoplasie duttali in situ (DCIS)

Nel carcinoma duttale in situ (DCIS), a rischio alto e intermedio, dopo chirurgia conservativa la radioterapia sulla mammella residua riduce il rischio di recidiva mammaria omolaterale a 10 anni sia in situ che infiltrante (28,1% con la sola chirurgia vs il 12,9% con la chirurgia associata a radioterapia) senza impatto sulla sopravvivenza.

La radioterapia è efficace nel ridurre le recidive locali in tutti i sottogruppi considerati (età, dimensioni del T, tipo di chirurgia, stato dei margini, focalità, varietà dei quadri anatomo-patologici, uso di tamoxifene).

Non vi è alcuna evidenza scientifica che identifichi un sottogruppo di pazienti a rischio basso che non tragga beneficio dalla radioterapia postoperatoria. Visto, però, l'assenza di evidenze cliniche di un impatto del trattamento radiante sulla sopravvivenza è possibile che la scelta terapeutica della paziente a rischio basso, adeguatamente informata della decisione, si possa orientare verso l'omissione della radioterapia accettando il potenziale rischio di una recidiva locale.

❖ Radioterapia e recidive locali

Il trattamento delle recidive locali deve essere valutato all'interno del gruppo multidisciplinare per considerare il rapporto costi/benefici, il rischio di progressione locale e/o a distanza e le caratteristiche biologiche della malattia.

La prognosi ed il programma terapeutico possono variare a seconda che la recidiva sia singola, multipla, associata o meno ad interessamento linfonodale e/o a distanza.

Nelle pazienti che dopo la chirurgia primaria non hanno eseguito la radioterapia è possibile proporre, in situazioni selezionate, oltre alla

mastectomia di salvataggio, considerata storicamente il miglior trattamento nelle recidive locali, anche un secondo approccio chirurgico conservativo seguito dalla radioterapia sulla mammella residua. Infatti, studi recenti, mostrano che questo secondo approccio chirurgico conservativo, seguito da radioterapia, porta ad un tasso di ulteriori recidive equivalente rispetto alla mastectomia, con risultati cosmetici accettabili. La chirurgia conservativa, in questi casi, potrebbe essere presa in considerazione quando è tecnicamente ipotizzabile ottenere margini liberi, un buon risultato estetico e, preferibilmente, in quelle lesioni insorte tardivamente, di diametro limitato e basso grading.

Nelle pazienti già irradiate e sottoposte a seconda chirurgia conservativa si può valutare di effettuare una re-irradiazione. In passato le perplessità relative alla re-irradiazione erano legate ai potenziali effetti radiobiologici ed al rischio di tossicità correlata. Tuttavia studi recenti hanno dimostrato una tossicità cutanea e sottocutanea limitata e variabile dal grado 1 al grado 3 nella maggior parte dei casi.

I criteri attualmente riportati in letteratura per la re-irradiazione sono i seguenti: dimensioni della recidiva, unifocalità, età superiore a 50 anni, fattibilità tecnica e rifiuto della paziente ad eseguire un intervento di mastectomia.

Nel caso di recidive locali insorte dopo mastectomia e radioterapia adiuvante la strategia terapeutica locale dipende dall'entità della recidiva (malattia operabile vs. malattia non operabile). Generalmente se la malattia è operabile la resezione chirurgica rimane il trattamento standard con intento di radicalità. Se dopo resezione i margini non sono indenni si può, previa valutazione multidisciplinare, prendere in considerazione una re-irradiazione locale. Se la recidiva si presenta dopo mastectomia senza radioterapia adiuvante la combinazione del trattamento chirurgico locale con la radioterapia sulla parete toracica e sui linfonodi regionali migliora il controllo locale rispetto alle singole metodiche.

❖ Radioterapia del carcinoma mammario metastatico

La radioterapia nella paziente metastatica svolge un ruolo importante nel controllo della sintomatologia e nel trattamento delle emergenze oncologiche con impatto favorevole sulla qualità di vita.

- Nelle pazienti con metastasi ossee ha un ruolo ben definito nelle lesioni ossee dolorose o a rischio di frattura, nella compressione midollare metastatica o dopo chirurgia di decompressione vertebrale. Circa il 90% delle pazienti riceve un beneficio dalla radioterapia sulla sintomatologia dolorosa: nel 20% come risposta completa e nel 70% come risposta parziale. Il controllo del dolore si ha in genere entro 1-4 settimane dalla fine della radioterapia. Nella pratica clinica vengono usati diversi schemi di frazionamento che non presentano differenze significative in termini di tossicità e risposta antalgica ma possono variare per la durata della remissione.

Infatti, il controllo del dolore ottenuto con l'ipofrazionamento è più breve e la sintomatologia potrebbe ripresentarsi nelle pazienti con più lunga sopravvivenza. Pertanto la scelta del frazionamento da utilizzare

deve essere fatta tenendo presente della condizione clinica della paziente utilizzando la dose unica o i frazionamenti più spinti nei casi con metastasi ossee plurime o nelle pazienti con aspettativa di vita limitata e riservando regimi moderatamente ipofrazionati nei casi con buona aspettativa di vita.

La re-irradiazione può essere considerata in caso di recidiva del dolore dopo un'iniziale risposta ed ha un effetto antalgico nel 70% dei casi. Il ritrattamento deve necessariamente tenere conto della dose erogata in precedenza e della tolleranza degli organi critici.

- Nelle metastasi cerebrali multiple la radioterapia panencefalica (WBRT) è il trattamento standard ed è in grado di offrire un rapido miglioramento dei sintomi acuti e dei segni neurologici con risposta clinica (75% dei casi) più stabile nel tempo rispetto alla sola terapia steroidea. Nelle pazienti con metastasi cerebrale singola o in un numero limitato, di piccole dimensioni, con buon performance status e malattia extracranica controllata, può essere eseguita una radioterapia stereotassica, tecnica efficace, non invasiva e ben tollerata, che rappresenta una valida alternativa alla chirurgia ottenendo un controllo di malattia di pari efficacia e senza alcuna tossicità a livello neurocognitivo.
- Nelle metastasi viscerali prevalentemente polmonari ed epatiche, di dimensioni contenute e di numero limitato, la radioterapia stereotassica può integrarsi efficacemente con la terapia sistemica ottenendo un buon controllo locale di malattia senza tossicità severa e con un beneficio per la sopravvivenza a lungo termine.

4.8 Oncologia medica

L'unità operativa di Oncologia Medica garantisce la presa in carico della paziente con tumore mammario, prevedendo l'esecuzione di prestazioni in regime di ricovero ordinario, day-hospital, day service e ambulatoriale. L'oncologo è parte integrante del team multidisciplinare che valuta i casi e la successiva pianificazione del trattamento.

❖ Stadiazione

Per la stadiazione del carcinoma mammario gli esami richiesti sono: RX Torace, Ecografia addome completo, scintigrafia ossea (eccetto negli stadi a basso rischio dove non è prevista). Nel caso invece di malattia ad alto rischio, sono richiesti i seguenti esami: TC Total Body, Scintigrafia ossea. Le indicazioni ad esami di secondo livello come la 18FDG-PET e la RMN addome con mdc epatospecifico vengono valutate in quei casi in cui gli esami di stadiazione standard risultino equivoci e/o sospetti. Nelle pazienti ad alto rischio e candidabili a ricevere un trattamento neoadiuvante, la stadiazione di malattia deve essere eseguita prima dell'intervento chirurgico, e di includere anche la RMN mammaria bilaterale s/c mdc, mentre negli altri casi la stadiazione può essere effettuata anche

successivamente. La stadiazione deve completarsi entro 10 giorni lavorativi dalla diagnosi cito/istologica.

❖ **Visita oncologica**

La paziente giunge all'unità operativa di Oncologia Medica per Visita oncologica o al Centro di Accoglienza Oncologica per l'avvio ed inserimento nel percorso del GOM del Tumore Mammario con:

- impegnativa del medico curante, riportante la richiesta per visita oncologica
- direttamente dal Centro di Senologia che concorda con l'U.O. di Oncologia Medica la data della visita

Dopo la seduta del GOM, durante una seconda visita viene comunicata la decisione terapeutica emersa dal gruppo multidisciplinare. In particolare, alle pazienti giovani, deve essere indicato un counselling riproduttivo per valutare i possibili rischi di infertilità iatrogena indotti da chemioterapia. Tale counselling richiede un approccio multidisciplinare tra oncologo, psicologo e ginecologo esperto nella riproduzione.

❖ **Trattamento sistemico adiuvante**

Il ruolo del trattamento sistemico adiuvante dopo il trattamento chirurgico è ampiamente riconosciuto, in funzione della significativa riduzione di recidiva e di morte ottenuta con la polichemioterapia, con la terapia endocrina (in combinazione eventualmente con CDK-4/6I), e con la terapia biologica (Trastuzumab +/- Pertuzumab per la malattia HER2+; Olaparib per pazienti portatrici di mutazioni BRCA 1-2).

La decisione su quale o quali terapie utilizzare nella singola paziente richiede un'attenta valutazione dei seguenti parametri:

- ✓ valutazione dello stato nutrizionale;
- ✓ fattori prognostici, che definiscono l'entità del rischio di ripresa di malattia;
- ✓ fattori predittivi di risposta a specifici trattamenti (ER, HER2);
- ✓ dei benefici attesi in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi, e delle comorbilità e preferenze della paziente.

La scelta di una terapia si basa su parametri clinico-patologici prognostici (età, dimensioni del tumore, presenza e numero di metastasi linfonodali e grado istologico), oltre a fattori biologici predittivi di risposta al trattamento (ER, PgR, HER2) accompagnati da test multigenici di profilazione genetica specie per le forme luminali. Le combinazioni di questi fattori devono supportare il clinico nella scelta tra le diverse opzioni di trattamento.

Il trattamento adiuvante può essere rappresentato da chemioterapia, ormonoterapia, terapia a bersaglio molecolare o dalla combinazione di tali strategie.

In generale la chemioterapia deve essere iniziata entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico e sono considerati ottimali un numero totale da 4 a 8 cicli totali. La polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia, in generale i regimi sequenziali contenenti antracicline e taxani sono i trattamenti di scelta, anche se esistono diversi trattamenti chemioterapici disponibili. La chemioterapia dose-dense ha evidenziato vantaggi in DFS e OS nei tumori con linfonodi positivi e va presa in considerazione valutando il rapporto tossicità/benefici.

Figura 1: Terapia sistemica adiuvante, principali regimi di chemioterapia, (Linee Guida AIOM 2021)

Regime	Farmaci	Dose e schedule	Numero di cicli
Schemi CMF like			
CMF classico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ciclofosfamide 2. Metotrexate 3. 5-Fluorouracile 	<ol style="list-style-type: none"> 4. 100 mg/die per OS giorni 1→ 14 ogni 28 giorni 5. 40 mg/mq ev giorni 1,8 ogni 28 giorni 6. 600 mg/mq ev giorni 1,8 ogni 28 giorni 	6
CMF endovena	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ciclofosfamide 2. Metotrexate 3. 5-Fluorouracile 	<ol style="list-style-type: none"> 4. 600 mg/die ev giorni 1,8 ogni 28 giorni 5. 40 mg/mq ev giorni 1,8 ogni 28 giorni 6. 600 mg/mq ev giorni 1,8 ogni 28 giorni 	6
Schemi con antracicline e senza taxani			
AC	Adriamicina oppure Epirubicina	60 mg/mq giorno 1 ogni 21 giorni (Adriamicina) 90 mg/mq giorni 1 ogni 21 giorni (Epirubicina)	4

FEC	<ol style="list-style-type: none"> 1. 5-Flurouracile 2. Epirubicina 3. Ciclofosfamide 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 500-600 mg/mq ev, giorno 1 ogni 21 giorni 2. 75-100 mg/mq ev giorno 1 ogni 21 giorni 3. 500-600 mg/mq ev giorno 1 ogni 21 giorni 	6
Schemi con Taxani con o senza antracicline			
AC/EC→ paclitaxel settimanale	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adriamicina oppure Epirubina 2. Epirubicina 3. Ciclofosfamide 4. Paclitaxel 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 60 mg/mq ev giorno 1 ogni 21 giorni 2. 90 mg/mq ev giorno 1 ogni 21 giorni 3. 600 mg/mq giorno 1 ogni 21 giorni 4. 80 mg/mq/settimana ev 	<p>4</p> <p>12 settimane</p>
FEC→ paclitaxel settimanale	<ol style="list-style-type: none"> 1. 5-Fluorouracile 2. Epirubicina 3. Ciclofosfamide 4. Paclitaxel 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 600 mg/mq ev giorno 1 ogni 21 giorni 2. 90 mg/mq ev giorno 1 ogni 21 giorni 3. 600 mg/mq giorno 1 ogni 21 giorni 4. 100 mg/mq/settimana ev 	<p>4</p> <p>8</p>
AC→ docetaxel	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adriamicina 2. Ciclofosfamide 3. Docetaxel 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 60 mg/mq ev giorno 1 ogni 21 giorni 2. 600 mg/mq ev giorni 1 ogni 21 giorni 3. 100 mg/mq ev giorno 1 ogni 21 giorni 	<p>4</p> <p>4</p>

FEC 100 → docetaxel	1. 5-Fluorouracile	1. 500 mg/mq ev giorno 1 ogni 21 giorni	3
	2. Epirubicina	2. 100 mg/mq ev giorno 1 ogni 21 giorni	
	3. Ciclofosfamide	3. 500 mg/mq ev giorno 1 ogni 21 giorni	3
	4. Docetaxel	4. 100 mg/mq ev giorno 1 ogni 21 giorni	

❖ Malattia HR+/HER2- e Test Multigenici

Oggi, ai sensi del Decreto del Ministero della Salute del 18 maggio 2021, pubblicato sulla GURI n. 156 dell'1 luglio 2021, recepito con D.A. n. 852 dell'01.09.2021, sono disponibili, limitatamente alla malattia con recettori ormonali positivi ed HER2 negativa, test multigenici che consentono di identificare i pazienti che potranno trarre beneficio da un trattamento chemioterapico adiuvante e, allo stesso tempo, non recare tossicità inutili a pazienti che non beneficeranno della chemioterapia.

In Italia sono disponibili quattro test multigenici per il carcinoma mammario ormonopositivo ed HER2 negativo: Oncotype DX, ENDOPREDICT, MAMMAPRINT, PROSIGNA, validati in studi clinici.

Tali test sono indicati nei casi incerti, quando è necessaria l'ulteriore definizione della effettiva utilità della chemioterapia adiuvante post operatoria, in aggiunta all'ormonoterapia, per le pazienti affette da carcinoma mammario in stadio precoce (I-III A, HR+/HER2-). I test genomici non sono invece indicati, qualora la paziente correttamente informata, abbia negato il consenso alla eventuale chemioterapia; in presenza di comorbilità importanti; in coloro che dopo stratificazione clinico-patologica risultino a basso rischio di ricorrenza (presenza delle seguenti 5 caratteristiche: G1, T1 (a-b), Ki67 20% e N0) e perciò candidate solo alla ormonoterapia adiuvante post-operatoria, o ad alto rischio di recidiva (almeno 4 delle seguenti caratteristiche: G3, T3-T4, ER <30%, Ki67 >30% e N+) e perciò candidate all'associazione chemioterapia+ ormonoterapia adiuvante post-operatoria.

Il GOM, alla prima riunione utile post intervento è tenuta a valutare se la paziente può essere candidata ad eseguire il test genomico nel rispetto delle indicazioni previste nel suddetto D.M. 18.05.2021 e D.A. n. 852 dell'01.09.2021

Il referto dovrà essere integrato nella cartella clinica della paziente.

❖ Terapia ormonale

L'ormonoterapia adiuvante è indicata in tutte le pazienti con tumori ormonoresponsivi, intendendo per questi la presenza di ER (> 1%) oppure PgR +> 1. Va comunque segnalato che i dati di efficacia nella terapia

ormonale adiuvante nei tumori con bassa espressione di recettori ormonali (ER tra 1 e 9%) sono attualmente controversi. La scelta del tipo e della durata della terapia endocrina deve tener conto dello stato menopausale e del rischio di recidiva della paziente. Tra i principali fattori prognostici di rischio si valutano: dimensione tumorale (T), stadio linfonodale (N), grading tumorale (G3), stato menopausale e indice proliferativo (Ki67).

Nelle donne in premenopausa a basso rischio di recidiva è da consigliare il trattamento con solo Tamoxifene per 5 anni. In pazienti in premenopausa ad alto rischio di recidiva (ad esempio con età <35 anni, pT2 >2 cm N+, G3, alto rischio di Ki67) dovrebbe essere presa in considerazione l'aggiunta della soppressione ovarica con aLHRH al tamoxifene per 5 anni. Una valida alternativa nelle donne ad alto rischio è la soppressione ovarica e inibitore dell'aromatasi per 5 anni.

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

Sebbene non esistano studi dedicati sulla durata ottimale della terapia endocrina in donne in premenopausa, e sulla eventuale indicazione ad una terapia estesa, questa può essere presa in considerazione in funzione del rischio di ciascuna paziente.

Nelle donne in post-menopausa candidate ad ormonoterapia adiuvante dovrebbe essere presa in considerazione una terapia che comprenda inibitori dell'aromatasi i quali riducono il rischio di recidiva e morte sia se usati per 5 anni sia quando vengono somministrati per 3-2 anni dopo 2-.3 anni di Tamoxifene.

I dati degli studi (MA-17, NSAPB, GIM4 e DATA) hanno valutato l'estensione della terapia endocrina fino a 7/8 anni nelle pazienti ad alto rischio di recidiva (T \geq 2 cm e N+) che hanno completato 5 anni di ormonoterapia con inibitori dell'aromatasi con beneficio in termini di rischio di recidiva e di morte. La scelta dell'estensione della terapia deve comunque basarsi sui rischi della tossicità e del potenziale beneficio nella singola paziente.

a.1 Inibitori delle chinasi 4/6 cicline dipendenti

Nelle pazienti con malattia luminale ad alto rischio (\geq 4 linfonodi positivi o 1-3 linfonodi positivi e almeno una delle seguenti caratteristiche: G3 o T \geq 5 cm), è indicata e rimborsata dal SSN, l'aggiunta alla terapia endocrina di una terapia target con inibitore delle chinasi 4/6 dipendenti da cicline (CDK4/6i) per una durata di due anni. Abemaciclib è attualmente l'unico CDK4/6i indicato, approvato, disponibile e rimborsato in Italia.

a.2 Salute dell'osso

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.

❖ **Malattia BRCA 1-2 mut**

Per le pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale, recettori ormonali positivi o negativi (HR+ o HR-), HER2-negativo ad alto rischio di recidiva e portatori di mutazione patogenetica germinale di BRCA1 o BRCA2 è indicato il trattamento adiuvante della durata di un anno con olaparib (in associazione alla terapia endocrina nei casi di malattia con recettori ormonali positivi) sulla scorta dei risultati dello studio Olympiac che ha dimostrato come l'aggiunta del PARP-inibitori determini un beneficio sia in termini di sopravvivenza libera da eventi che di sopravvivenza globale rispetto al placebo. Per la prescrivibilità di olaparib le pazienti devono essere considerate ad alto rischio di recidiva e pertanto soddisfare i criteri di eleggibilità dello studio registrativo Olympiac.

Le pazienti inoltre devono aver terminato il trattamento loco-regionale (chirurgico e radioterapico) e la chemioterapia (neo/adiuvante). Sono considerate ad alto rischio le pazienti con malattia triplo-negativa che non hanno ottenuto la risposta patologica completa (pCR) dopo chemioterapia neoadiuvante e coloro che candidate ad intervento chirurgico primario presentano una stadiazione patologica > pT2 o pN+. Le pazienti con malattia positiva per i recettori ormonali, sono considerate ad alto rischio se hanno un CPS-EG > 3 successivamente alla chirurgia definitiva dopo chemioterapia neoadiuvante o, se sottoposte a chirurgia primaria, presentano più di 4 linfonodi ascellari positivi (pN2).

❖ **Malattia HER2+**

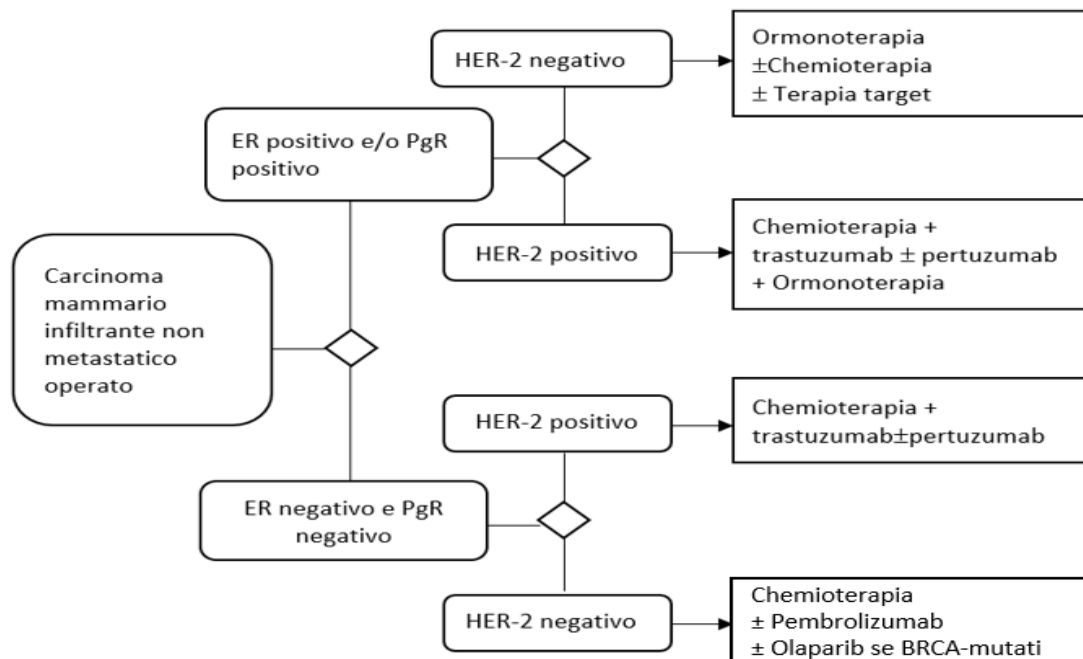
Nella malattia HER2+ la terapia con Trastuzumab, l'anticorpo monoclonale murino umanizzato, rappresenta oggi, in concomitanza con la chemioterapia, un trattamento standard da effettuare per 12 mesi (18 somministrazioni) nei pazienti a basso rischio, mentre nei tumori mammari ad alto rischio di recidiva (N+) è indicato il trattamento adiuvante con Trastuzumab+Pertuzumab+chemioterapia per 18 somministrazioni totali (studio APHINITY).

L'uso di Neratinib è stato approvato nel trattamento adiuvante esteso di pazienti con carcinoma mammario con iperespressione/amplificazione di HER2 e recettori ormonali positivi che abbiano completato la terapia adiuvante a base di trastuzumab da meno di un anno. Tale farmaco, tuttavia, ad oggi non è rimborsato in Italia. L'utilizzo del Neratinib è, comunque, possibile nell'ambito di un programma ad uso compassionevole nominale che ci consente di offrire a pazienti operate con malattia HER2-positiva HR+ high-risk un'ulteriore arma terapeutica che ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza libera da recidiva invasiva di malattia.

❖ **Malattia Triplo Negativa**

Per la malattia Triplo-negativa (HR- ed HER2-) sono oggi disponibili trattamenti di chemioterapia standard e la prosecuzione del Pembrolizumab nel setting adiuvante per le pazienti trattate precedentemente in regime neoadiuvante con la combinazione di chemioterapia e immunoterapia con Pembrolizumab.

Figura 2: percorso terapeutico da adottare nella gestione del carcinoma mammario in fase precoce valutando i fattori predittivi di risposta al trattamento.



❖ Terapia neoadiuvante

Per trattamento sistemico neoadiuvante si intende il trattamento sistemico del carcinoma mammario somministrato prima della terapia chirurgica.

L'utilizzo della terapia neoadiuvante, si associa ad alcuni importanti vantaggi:

- downstaging della neoplasia primitiva, consentendo di applicare una chirurgia conservativa inizialmente non praticabile.
- Valutazione della prognosi sulla base della risposta patologica ottenuta.
- Possibilità di modulare il trattamento adiuvante post-operatorio sulla base della presenza di malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante, in tutti i sottotipi di malattia.

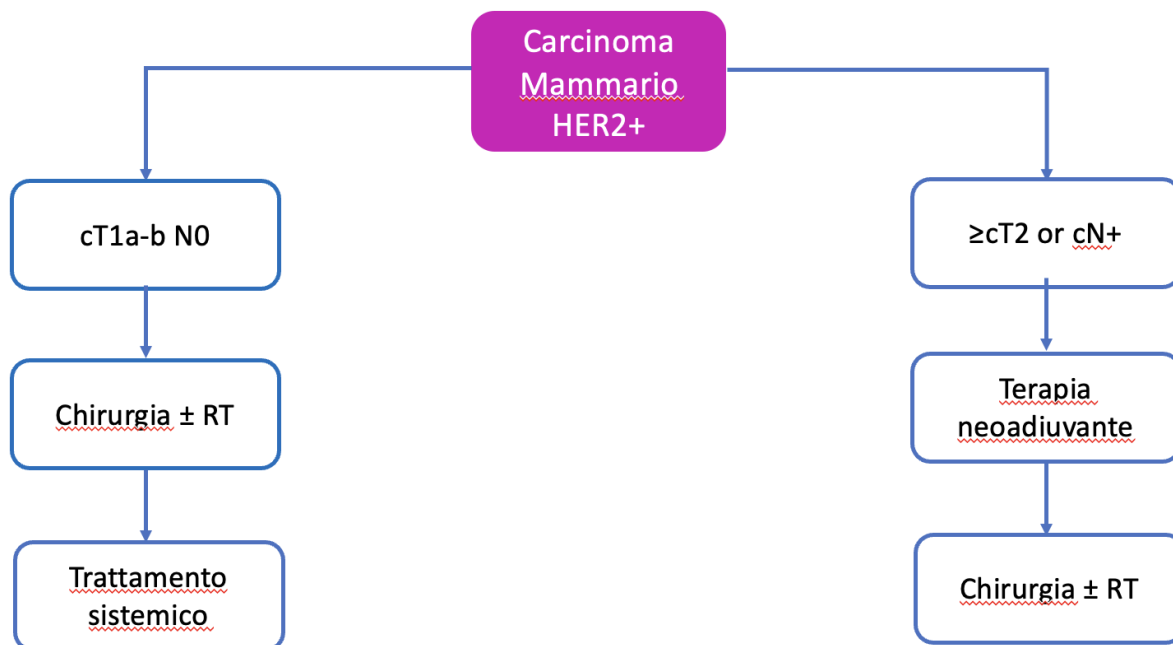
Le pazienti candidate a terapia neoadiuvante devono essere sottoposte a Risonanza Mammaria con M.d.C. di valutazione e deve essere posizionato un repere che consenta di localizzare la lesione mammaria. Tale approccio è fondamentale soprattutto nei casi di risposta patologica.

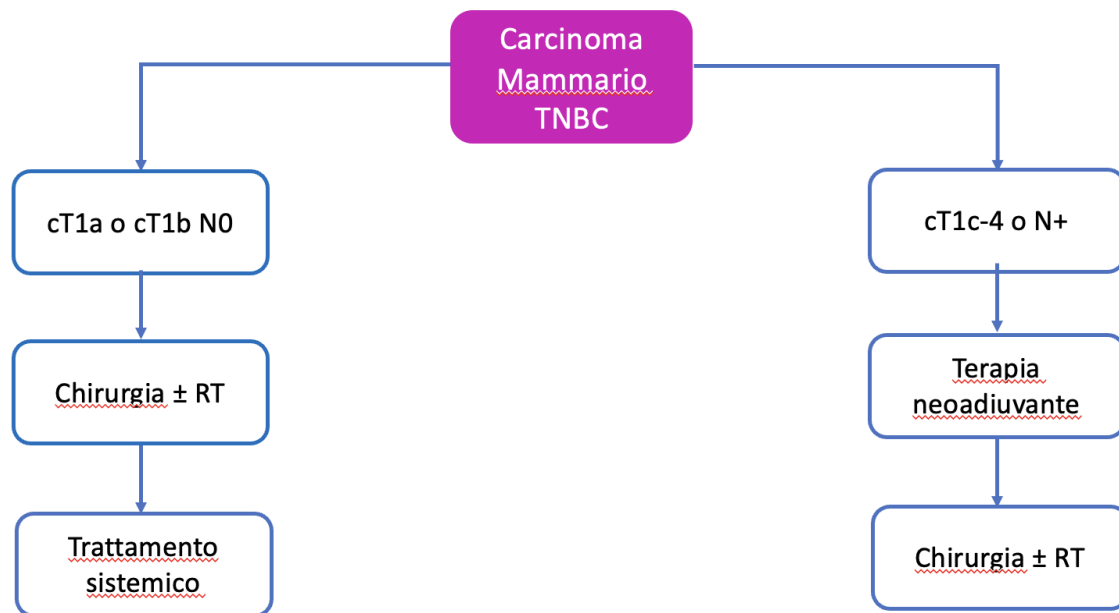
Tutti i casi di diagnosi di carcinoma mammario invasivo in fase pre-operatoria devono essere discussi nel contesto del Meeting multidisciplinare delle Breast Unit. Nessun trattamento neoadiuvante dovrebbe essere intrapreso senza una formale discussione e approvazione all'interno gruppo multidisciplinare. Una consulenza pre-trattamento per la conservazione della fertilità deve essere offerta a tutte le donne in

età fertile, accanto alla consulenza oncogenetica, quando indicato. Quando viene posta indicazione alla terapia neoadiuvante è necessario effettuare prima dell'avvio del trattamento un'accurata stadiazione di malattia con PET/TC o TC TB e scintigrafia ossea.

L'approccio terapeutico neoadiuvante va impiegato, in casi di tumori HER2+ ≥ 2 cm e/o N+ e nei tumori triplo-negativi ≥ 1.5 cm a prescindere dall'interessamento linfonodale ascellare, anche se operabili, al fine di garantire le massime probabilità di guarigione alle pazienti con i trattamenti attualmente disponibili e rimborsati.

Questa strategia, infatti, è fortemente suggerita anche da alcune linee guida internazionali (es. NCCN e ESMO) che indicano l'impiego della terapia neoadiuvante anche nei casi di malattia HER2+ e triplo-negativa tecnicamente e radicalmente operabile.





Tipicamente, il trattamento neoadiuvante ha assunto la forma di chemioterapia associata a farmaci biologici target anti-HER2 per il sottotipo HER2+, e nuovi immunoterapici per il sottotipo Triple-negative. Di recente, vi è un crescente interesse a espandere l'armamentario di farmaci biologici nel setting neoadiuvante anche nel sottotipo Luminale.

La tipologia e l'estensione dell'intervento chirurgico, dovrà tenere conto dell'eventuale condizione di carrier di mutazioni patogenetiche o sospette patogenetiche a carico dei geni BRCA1 e 2.

La radioterapia dopo trattamento neoadiuvante va valutata in base a: lo stadio d'esordio, le caratteristiche biologiche della malattia, la risposta alla chemioterapia ed all'intervento chirurgico ricevuto.

La valutazione della risposta patologica ottenuta deve essere valutata attraverso tali parametri:

- **pCR** (risposta patologica completa): la pCR viene definita come assenza di malattia invasiva residua a livello mammario e a livello linfonodale (ypT0/is ypN0) e riveste un significato prognostico rilevante in tutti i sottotipi tumorali in particolare nei tumori più aggressivi come i tumori triplo negativi ed HER2 positivi.

- **Residual Cancer Burden (RCB)**: rappresenta uno score composito che prende in considerazione i seguenti parametri: dimensioni del tumore residuo, grado di invasione e numero di linfonodi coinvolti. Viene generalmente distinto in **RCB I** (malattia residua minima), **RCB II** (malattia residua intermedia), **RCB III** (malattia residua estesa). L'RCB è un parametro altamente prognostico in tutti i sottotipi di carcinoma mammario

- **CPS-EG**: rappresenta uno score utilizzato per valutare la risposta al trattamento neoadiuvante e prende in considerazione i seguenti parametri: stadio clinico alla diagnosi, stadio patologico post-NAT, stato dei recettori ormonali, grading.

Per i tumori HER2-positivi con dimensioni maggiori o uguali a 2 cm ($\geq T2$) e/o in caso di coinvolgimento linfonodale (N+) è sempre indicato un approccio neoadiuvante con regimi a base di antracicline, taxani e farmaci anti-HER2 quali trastuzumab e pertuzumab. Questi ultimi possono essere sempre somministrati in associazione al taxano ma mai in associazione ad antracicline in quanto ne aumentano la cardiotossicità.

In riferimento al pertuzumab, il suo impiego nell'ambito del trattamento neoadiuvante del carcinoma mammario HER2+ è autorizzato da EMA e da AIFA (determina n. 665/2023 del 9 novembre 2023, GU n. 262) ed è attualmente rimborsato dal SSN italiano in associazione con trastuzumab e chemioterapia per pazienti adulti con malattia in stadio localmente avanzato, carcinoma infiammatorio o stadio iniziale ad alto rischio di recidiva.

In particolare, l'utilizzo del doppio blocco anti-HER2 (trastuzumab e pertuzumab) in combinazione con la chemioterapia contenente antracicline e taxani, sulla base dei dati dello studio NEOSPHERE, ha riportato un tasso maggiore di risposte patologiche complete.

Inoltre, altri studi, quali il TRAIN-2 e il TRYPHAENA che hanno utilizzato schemi chemioterapici contenenti carboplatino e taxani ma senza antracicline, hanno dimostrato come l'omissione delle antracicline non risulti detrimentalmente in termini di outcome oncologico e si associ ad un migliore profilo di tossicità cardiaca. Pertanto, schemi senza antracicline come il TCHP (docetaxel-carboplatino-trastuzumab-pertuzumab) la cui efficacia e sicurezza è stata valutata nello studio clinico TRAIN-2 rappresentano una valida opzione terapeutica e andrebbero implementati nella pratica clinica così come raccomandato dalle linee guida NCCN.

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

❖ **Trattamento post-neoadiuvante**

Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo e malattia residua dopo terapia sistemica neoadiuvante, oggi il trattamento standard è rappresentato dal T-DM1, approvato e rimborsato in fase adiuvante, sulla scorta dei risultati dello studio KATHERINE. Dati aggiornati dello studio Katherine hanno dimostrato come T-DM1 determini non solo una riduzione del rischio di recidiva locale e a distanza ma sia in grado di ridurre anche il rischio di morte e di recidiva encefalica come prima sede di recidiva.

Nelle pazienti che invece ottengono la risposta patologica completa dopo terapia neoadiuvante contenente chemioterapia e anti-HER2, il trattamento anti-HER2 (con trastuzumab \pm pertuzumab) va proseguito per un totale di 1 anno ovvero 18 somministrazioni totali eventualmente in combinazione alla terapia ormonale nelle pazienti con malattia positiva per i recettori ormonali.

In particolare, nelle pazienti che hanno raggiunto la risposta patologica completa ma che NON presentavano interessamento linfonodale ascellare in fase stadiativa (cN0) è possibile effettuare una strategia di de-escalation nel setting adiuvante con l'utilizzo del solo trastuzumab in associazione a terapia endocrina in caso di positività dei recettori ormonali su campione bioptico.

Nelle pazienti che hanno raggiunto la risposta patologica completa ma che presentavano interessamento linfonodale ascellare in fase stadiativa (cN+) il trattamento post-neoadiuvante prevede la prosecuzione della terapia con doppio blocco anti-HER2 in associazione a terapia endocrina in caso di positività dei recettori ormonali su campione bioptico

Nelle pazienti con carcinoma mammario triplo negativo e malattia residua dopo trattamento sistemico neoadiuvante, la scelta del trattamento adiuvante è funzione del tipo di trattamento ricevuto in setting pre-operatorio (chemioterapia esclusiva o chemioterapia in combinazione con immunoterapia), dello stato mutazione di BRCA1/2 e della preferenza della paziente.

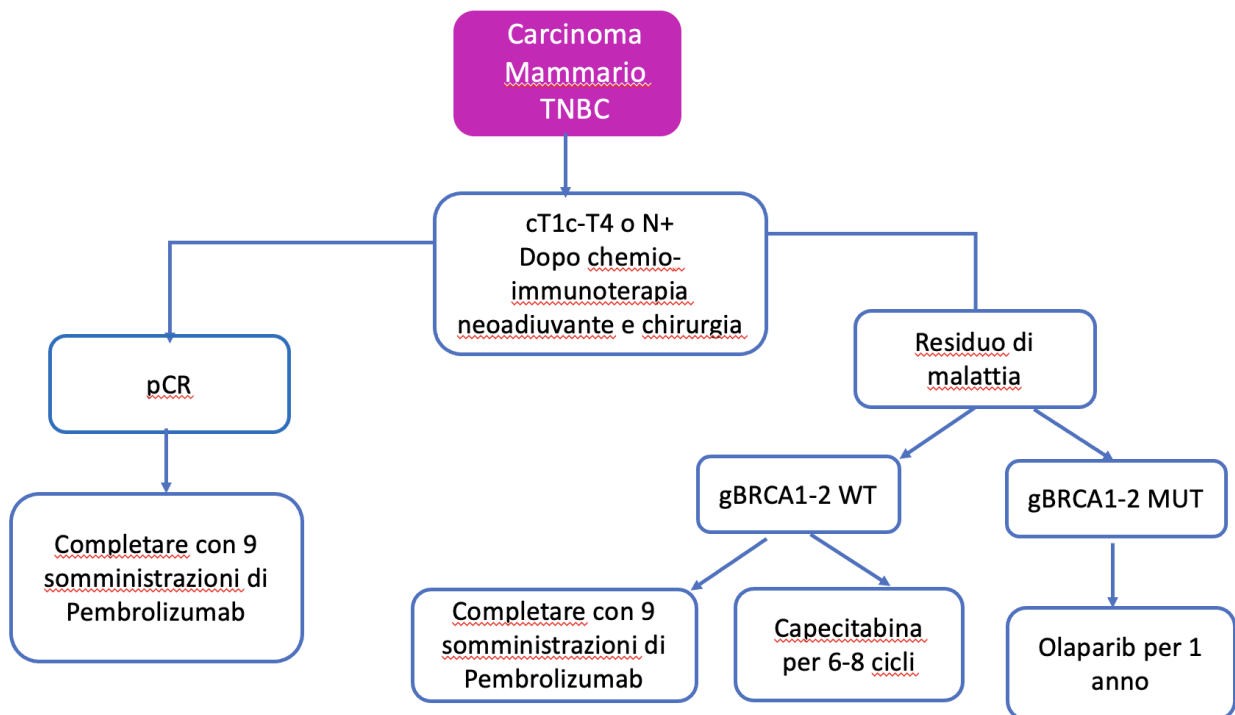
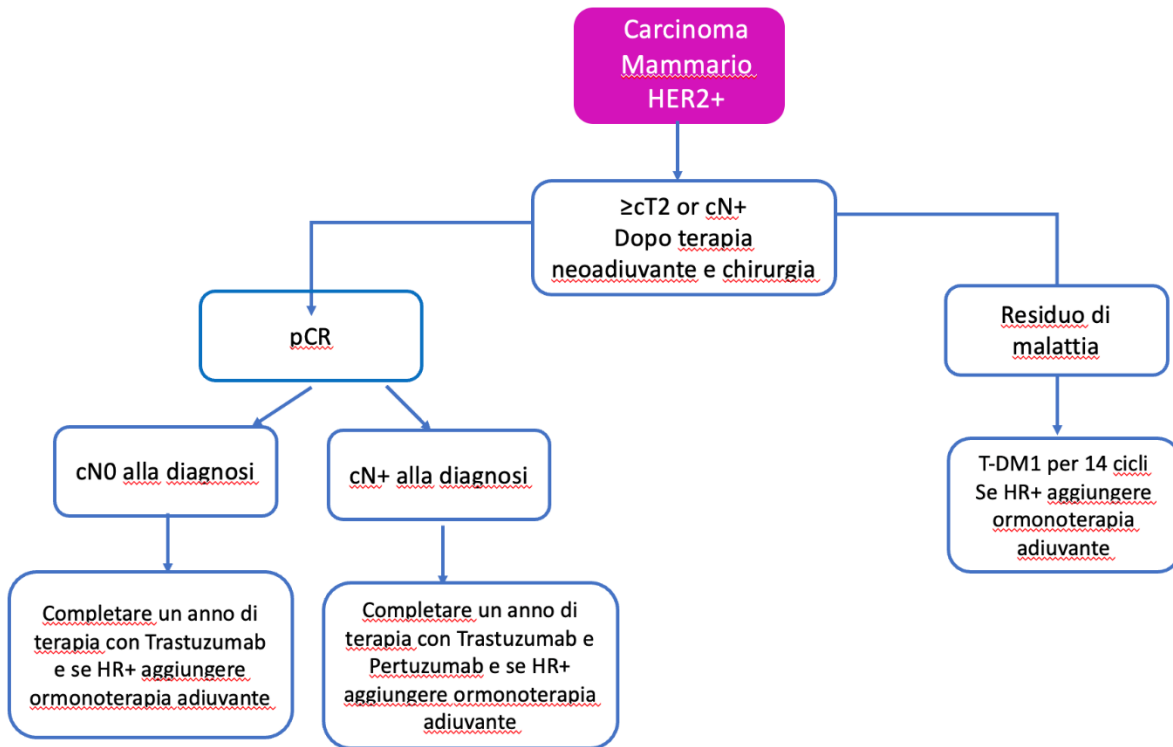
Infatti, nelle pazienti portatrici di mutazione germinale patogenetica BRCA1/2 (BRCA1/2mut) con residuo di malattia dopo chemioterapia neoadiuvante (contenente o meno immunoterapia) è disponibile, indicato e rimborsato il trattamento adiuvante con olaparib per un anno sulla scorta dello studio OlympiA. Questo trattamento ha dimostrato nel sottotipo di malattia triplo-negativa un significativo beneficio in termini di riduzione del rischio di morte ed è pertanto da preferire.

Nelle pazienti non portatrici di mutazione germinale patogenetica BRCA1/2 (BRCA1/2 wt) con residuo di malattia dopo chemio-immunoterapia, il pembrolizumab nel setting adiuvante deve essere proseguito per ulteriori 9 somministrazioni per un totale complessivo di 17 cicli. Tale trattamento dovrebbe essere considerato la prima scelta sulla scorta dello studio KEYNOTE-522 e a prescindere dalla classe di residuo tumorale (RCB).

Infine, nelle pazienti non portatrici di mutazione germinale patogenetica BRCA1/2 (BRCA1/2 wt) con residuo di malattia dopo sola chemioterapia, è disponibile una monochemioterapia con capecitabina sulla scorta dei risultati dello studio CREATE-X che ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale nel sottotipo di malattia triplo-negativa.

In questo studio erano incluse anche pazienti con tumori positivi per i recettori ormonali per cui l'opzione della capecitabina nel setting adiuvante post neoadiuvante potrebbe essere presa in considerazione anche per i tumori luminali ad alto rischio.

TRATTAMENTO POST-NEOADIUVANTE/HER2 positivo



❖ **Trattamento post-neoadiuvante/TNBC**

Carcinoma Mammario Metastatico

Il tumore alla mammella metastatico è presente già alla diagnosi nel 6-7% dei casi, ma la maggior parte delle donne che convivono con questa condizione ha avuto una recidiva dopo un trattamento per un carcinoma iniziale. Grazie ai progressi nelle terapie e nei farmaci, la sopravvivenza è migliorata notevolmente. Il rischio di recidiva dipende dallo stadio iniziale e dal sottotipo molecolare del tumore, che influisce sul tipo di metastasi (ossee, viscerali o cerebrali).

La strategia terapeutica deve considerare i parametri biomolecolari, lo stato psico-fisico della paziente e i trattamenti precedenti. Una stadiazione completa è fondamentale, e in alcuni casi, è utile eseguire una biopsia delle metastasi per identificare eventuali differenze biologiche tra tumore primario e metastatico. Questa conoscenza è cruciale per scegliere il trattamento migliore.

Il trattamento mira a prolungare la sopravvivenza, ritardare la progressione e migliorare la qualità della vita. In rari casi, la malattia oligometastatica (metastasi limitate a 5 lesioni e non più di 3 organi) può essere trattata con successo, anche con guarigione. In tali casi, la chirurgia o la radioterapia stereotassica possono essere opzioni efficaci, soprattutto se la malattia è stabile e la paziente ha un buon stato di salute.

La terapia sistemica dipende quindi, dalle caratteristiche cliniche e biomolecolari del tumore e dalle condizioni della paziente, con particolare attenzione alla determinazione dei recettori ormonali, HER2 e PDL1. L'obiettivo del trattamento è il controllo della malattia e dei sintomi, preservando la qualità della vita.

Percorso diagnostico terapeutico generale per il carcinoma mammario metastatico

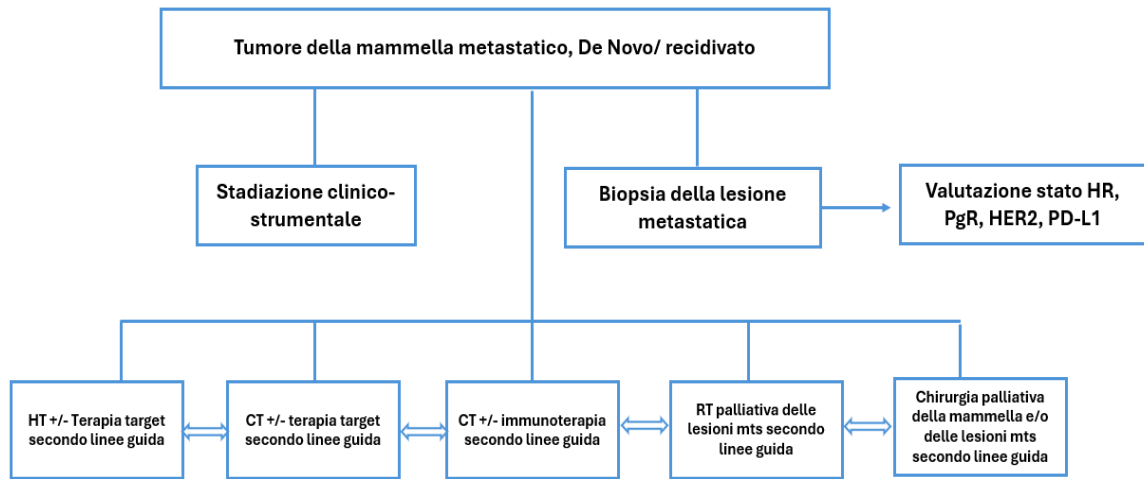


Figura 1

Evoluzione dei trattamenti nel carcinoma mammario metastatico

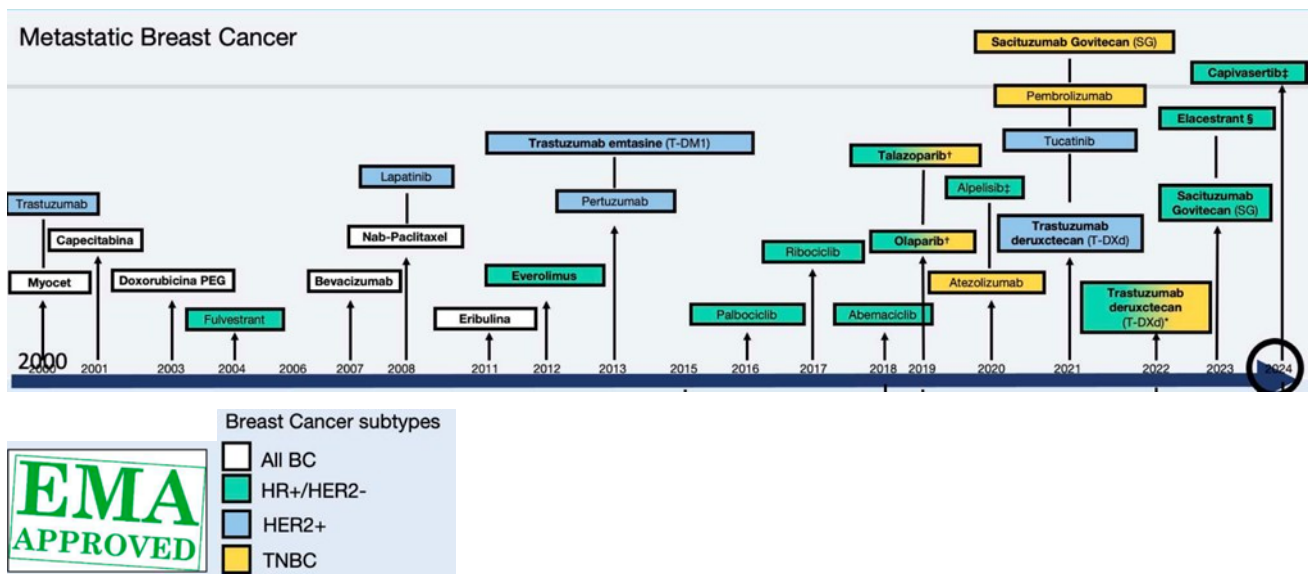


Figura 1A

❖ Trattamento della malattia HER2+

Prima linea

Il trattamento standard per il carcinoma mammario HER2-positivo metastatico o localmente recidivato è la combinazione di Pertuzumab, Trastuzumab e Docetaxel/Paclitaxel, come dimostrato dallo studio CLEOPATRA. Questo approccio ha mostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza. Dopo il trattamento con chemioterapia e anticorpi anti-HER2, si continua con la terapia di mantenimento, eventualmente associata a

un'endocrinoterapia nelle pazienti con recettori ormonali positivi. In alcuni casi selezionati, l'associazione tra inibitori dell'aromatasi (AI) e terapia anti-HER2 può essere un'alternativa alla chemioterapia, sulla base degli studi Tandem, Alternative e Pertain.

Seconda linea

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) è un anticorpo-farmaco coniugato utilizzato per il trattamento del carcinoma mammario HER2-positivo metastatico in pazienti precedentemente trattati con terapia anti-HER2. Il trattamento con T-DXd in seconda linea ha mostrato miglioramenti significativi nella sopravvivenza libera da progressione e nella sopravvivenza globale rispetto a Trastuzumab emtansine (TDM-1), come evidenziato nello studio DESTINY-Breast03.

Nonostante il rischio di polmoniti interstiziali pari a circa il 10%, il trattamento è considerato uno standard di cura per la seconda linea di trattamento nel carcinoma mammario HER2-positivo metastatico. Sono in corso studi per esplorare l'uso di T-DXd anche in prima linea (DESTINY-Breast 09).

Terza linea e successive

1. Tucatinib

Tucatinib è un inibitore della tirosina chinasi selettivo per HER2, utilizzato in combinazione con *trastuzumab* e *capecitabina* per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo metastatico che hanno ricevuto almeno due trattamenti precedenti con anti-HER2. I risultati dello studio *HER2CLIMB* hanno mostrato che l'aggiunta di tucatinib al trastuzumab e capecitabina migliora significativamente la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS). In particolare, il beneficio è stato evidente nelle pazienti con metastasi cerebrali, dove la PFS nel sistema nervoso centrale (CNS-PFS) a un anno è stata del 40% nel braccio tucatinib rispetto a 0% nel braccio placebo. Pertanto, la combinazione con tucatinib potrebbe essere una valida opzione terapeutica per pazienti con metastasi cerebrali attive o in progressione.

2. Trastuzumab emtansine (T-DM1)

Il T-DM1 è un anticorpo-farmaco coniugato mirato contro HER2, utilizzato per il trattamento di pazienti HER2-positivi metastatici o localmente avanzati che hanno fallito trattamenti precedenti con trastuzumab e taxani. I risultati dello studio *EMILIA* hanno dimostrato che T-DM1 migliora la PFS e l'OS rispetto al trattamento con lapatinib e capecitabina. Inoltre, lo studio *TH3RESA* ha confermato l'efficacia del T-DM1 in pazienti con malattia metastatica HER2+ pretrattate con almeno due trattamenti anti-HER2, con miglioramenti significativi nella PFS e nell'OS. Sebbene lo studio *DESTINY-Breast03* abbia mostrato una superiorità del *trastuzumab deruxtecan* (T-DXd), il T-DM1 resta una valida opzione nelle linee successive di trattamento.

3. Linee terapeutiche superiori alla terza

Per le linee terapeutiche oltre la terza, le scelte dipendono dalle condizioni cliniche della paziente e dalla disponibilità di opzioni terapeutiche. Le opzioni includono l'utilizzo di T-DM1 se non già

utilizzato, il mantenimento del blocco anti-HER2 con chemioterapia o la combinazione di lapatinib e capecitabina

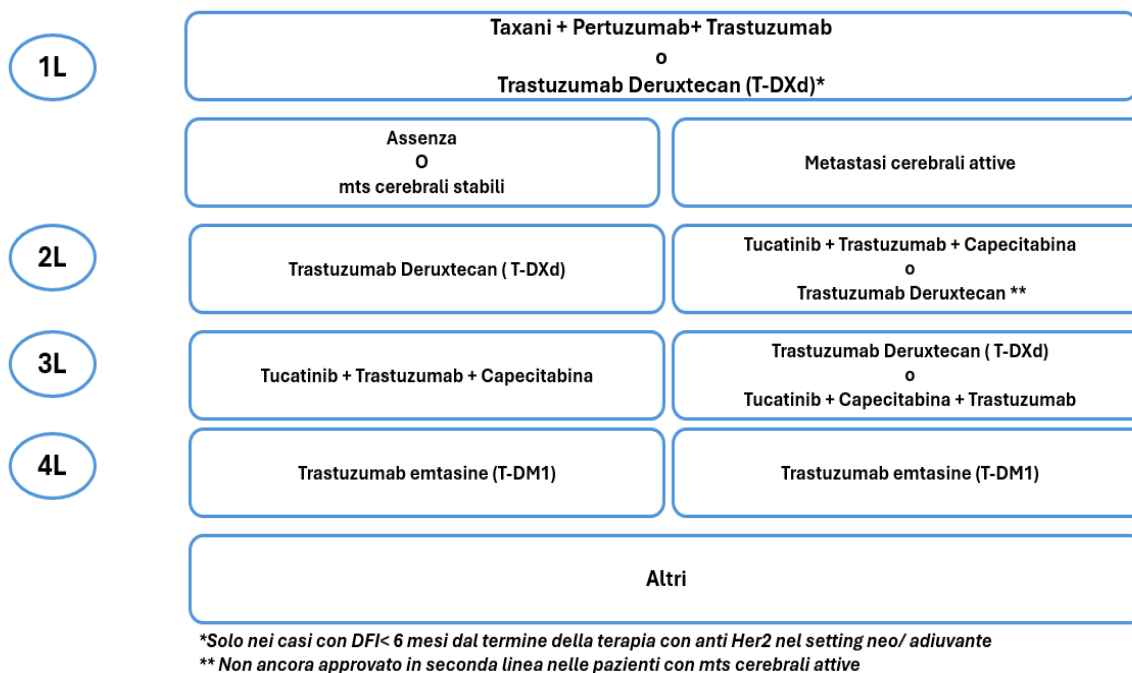


Figura 1B

Note fig.1B opzioni terapeutiche oggi disponibili per la malattia metastatica HER2 positivo

Carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo

Prima linea

Gli inibitori di CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) in combinazione con terapia endocrina (inibitore dell'aromatasi o fulvestrant, con analogo LHRH per le donne in premenopausa) rappresentano il trattamento di prima linea standard per il carcinoma mammario HR-positivo, sia nelle pazienti endocrino-sensibili (malattia che riprende dopo più di 12 mesi dalla fine della terapia adiuvante), che nelle pazienti endocrino-resistenti (recidiva entro 12 mesi dalla fine della terapia adiuvante). Nel contesto della malattia endocrino-sensibile, si preferisce l'uso di inibitori non steroidei dell'aromatasi, mentre per la malattia endocrino-resistente si predilige la combinazione con fulvestrant. L'associazione palbociclib, inibitore dell'aromatasi e analogo LHRH è anche un'opzione terapeutica per i pazienti di sesso maschile. L'endocrinoterapia senza inibitori di CDK4/6 dovrebbe essere utilizzata solo in casi selezionati, come nelle pazienti con performance status compromesso o comorbidità. Gli inibitori di CDK4/6 sono efficaci anche nella malattia viscerale sintomatica, come evidenziato dagli studi di fase II RIGHT Choice e PADMA, che hanno mostrato un miglioramento significativo nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) e nel tempo di trattamento senza progressione (TTF) rispetto alla chemioterapia. Pertanto, l'uso di chemioterapia in prima linea senza crisi viscerale è da evitare, a meno che non vi siano indicazioni specifiche per una gestione personalizzata,

con la chemioterapia che resta una valida opzione terapeutica in presenza solo di crisi viscerale.

Seconda linea

In caso di progressione dopo trattamento con inibitori di CDK4/6, è fondamentale eseguire una biopsia liquida per cercare mutazioni rilevanti (tramite pannello NGS) e una valutazione per mutazioni germinale di BRCA 1/2, per adattare il trattamento a eventuali mutazioni trovate.

a) Malattia con mutazione a carico di ESR1

In pazienti con carcinoma mammario HR-positivo ESR1m, in caso di progressione della malattia (PD) dopo almeno 12 mesi di trattamento con CDK4/6i, l'Elacestrant, molecola appartenente alla classe dei Selective Estrogen Receptor Degradars (SERD) orali, è una terapia promettente, approvato da AIFA. Nello studio di fase III EMERALD, Elacestrant ha mostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza libera da progressione (PFS), riducendo il rischio di progressione o morte del 59%. Un'altra opzione terapeutica emergente è l'Imlunestrant, un altro serd orale che nello studio EMBER 3 mostrando impotanti risultati che potrebbero a breve cambiare l'attuale pratica clinica.

b) Malattia con mutazione del pathway PI3KCA/AKT/PTEN

Le alterazioni nel pathway PI3KCA-AKT-PTEN sono associate a resistenza endocrina e possono influenzare negativamente la risposta alle terapie convenzionali nel carcinoma mammario HR-positivo. In presenza di mutazioni di PI3KCA, l'Alpelisib, un inibitore selettivo della isoforma alfa di PI3K, ha mostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) quando combinato con Fulvestrant, rispetto alla monoterapia con Fulvestrant, nei pazienti precedentemente trattati con inibitori dell'aromatasi (Studio SOLAR1). Questo beneficio è stato confermato anche nello studio di fase II ByLieve. Si attendono i risultati dello studio randomizzato di fase III Epik B5. Attualmente, l'Alpelisib è approvato in associazione a Fulvestrant per il trattamento di pazienti post-menopausali e uomini con carcinoma mammario avanzato o metastatico HR-positivo, HER2-negativo e mutazione di PI3KCA, che hanno progredito alla sola mono-endocrinoterapia. Un'altra opzione terapeutica in questo setting è rappresentata dal Capivasertib, un inibitore del pathway PI3KCA/AKT/PTEN, che nello studio CAPitello-291 ha raddoppiato la PFS rispetto alla sola monoterapia con Fulvestrant, con un profilo di tossicità limitato. Tuttavia, al momento Capivasertib è approvato dall'EMA ma non ancora rimborsato in Italia e quindi è possibile erogarlo solo in regime di Cnn.

c) Malattia con mutazione germinale di BRCA1/2

Nei pazienti con carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo e con mutazione germinale di BRCA1/2, il trattamento con Talazoparib, un inibitore di PARP, è raccomandato dopo un precedente trattamento con antracicline o taxani e terapia endocrina. Lo studio di fase III EMBRACA ha dimostrato un miglioramento significativo della PFS nel braccio Talazoparib rispetto alla chemioterapia (8,6 mesi vs 5,6 mesi).

d) Malattia senza mutazioni targettabili

Nei pazienti con carcinoma mammario HR-positivo senza mutazioni targettabili, la sequenza ottimale dei trattamenti endocrini dopo la prima linea con inibitori di CDK4/6 è ancora incerta e dipende dalla durata della risposta ottenuta. Nella seconda linea, la combinazione di everolimus ed exemestane è un'opzione terapeutica valida, con un beneficio in PFS documentato negli studi BOLERO-2 e BOLERO-6, anche se questi studi non includevano pazienti trattati con CDK4/6i. In pazienti con mutazioni di ESR1, si può considerare l'uso di fulvestrant al posto di exemestane, in quanto la combinazione con everolimus ha mostrato efficacia. Altra valida opzione terapeutica è rappresentata dal fulvestrant in mono-endocrino sulla base degli studi EFECT e SoFEA che hanno investigato il ruolo di fulvestrant ed exemestane a progressione da una prima linea con inibitori dell'aromatasi non steroidei.

Terza linea e successive

Per le terze linee e successive, la scelta terapeutica dipende dalla risposta ai trattamenti precedenti e dalla biologia del tumore. Nei pazienti sensibili alla terapia endocrina, si può continuare con terapie endocrine non precedentemente utilizzate, mentre, in caso di perdita di sensibilità endocrina, la chemioterapia diventa la terapia di scelta. La monochemioterapia è generalmente preferita rispetto a regimi polichemioterapici, eccetto per pazienti con elevato carico di malattia, che potrebbero beneficiare di combinazioni chemioterapiche. Per i pazienti con resistenza alla chemioterapia, anticorpi farmaco-coniugati (ADC) emergono come opzioni promettenti. Ad esempio, trastuzumab deruxtecan (T-DXd) ha mostrato un vantaggio significativo in PFS e sopravvivenza globale in pazienti con carcinoma HER2-low pretrattati con altre linee terapeutiche, come dimostrato nello studio Destiny Breast 04. Il suo impiego nella prima linea di trattamento in caso di progressione da CDK4/6i ha portato a risultati positivi nello studio Destiny Breast 06. Un altro ADC, Sacituzumab Govitecan, ha dimostrato un miglioramento significativo in PFS e sopravvivenza globale nel trattamento di pazienti HR+/HER2-pretrattati, con risultati favorevoli rispetto alla chemioterapia nello studio TROPiCS-02. Questo farmaco è rimborsato dal SSN a partire dal 4 marzo 2025.

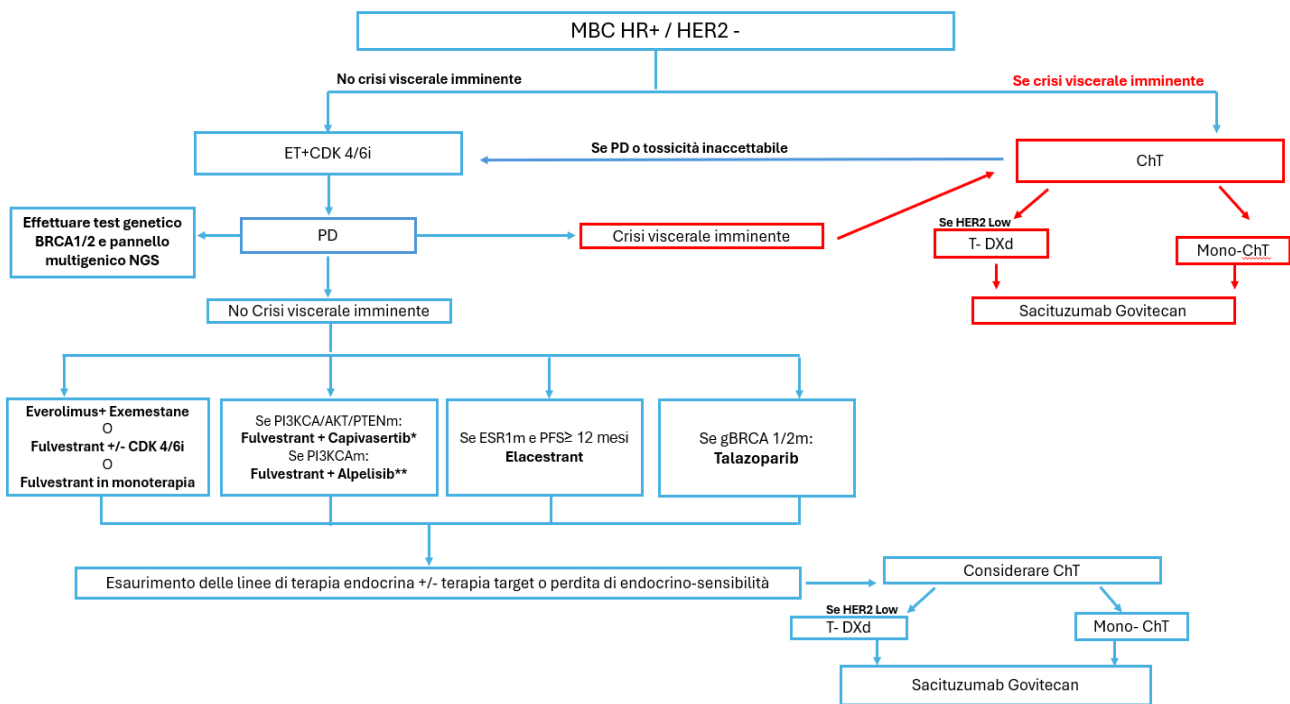


Figura 1C

Note fig. 1C * *Indicato solo a PD da mono-endocrinoterapia; * Attualmente dispensabile in Cnn

Terapia nella malattia triplo negativo

Fino a poco tempo fa, le opzioni terapeutiche per il carcinoma mammario triplo negativo metastatico erano limitate alla chemioterapia. Oggi, invece, la scelta del trattamento più adeguato in questo contesto dipende dalla caratterizzazione molecolare del tumore. La strategia terapeutica per il carcinoma mammario avanzato triplo negativo deve quindi includere la valutazione dello stato di BRCA1/2 e PD-L1.

Prima Linea

Malattia Senza Mutazione Germinale di BRCA1/2 e PD-L1 Negativo:

Il trattamento standard di prima linea per i pazienti con carcinoma mammario metastatico triplo negativo PD-L1-negativo e senza mutazioni di BRCA1/2 è la chemioterapia. La scelta del regime terapeutico dipende dalla terapia precedente, dall'intervallo libero da malattia e dalle caratteristiche cliniche. La polichemioterapia è indicata solo in caso di crisi viscerale, quando è necessaria una risposta rapida. In Italia, le combinazioni di paclitaxel e bevacizumab, così come bevacizumab con capecitabina, sono approvate come trattamenti di prima linea.

Malattia PD-L1 Positiva:

Nei pazienti con carcinoma mammario triplo negativo PD-L1-positivo, indipendentemente dalla mutazione di BRCA1/2, il trattamento di prima linea consiste nella combinazione di chemioterapia e inibitori dei checkpoint

immunitari. La combinazione di **atezolizumab** con **nab-paclitaxel** è approvata in Italia per il trattamento di carcinoma mammario triplo negativo metastatico o localmente avanzato non resecabile, con tumori che esprimono PD-L1 (tumor-infiltrating immune cells score $\geq 1\%$). Questo trattamento ha mostrato una riduzione significativa del rischio di progressione e morte nel sottogruppo PD-L1-positivo nello studio IMpassion-130.

Un'alternativa approvata è l'associazione di **pembrolizumab** con chemioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel o carboplatino-gemcitabina), rimborsata dal SSN in Italia, per pazienti con carcinoma triplo negativo che esprimono PD-L1 con un **combined positive score (CPS) ≥ 10** . L'uso di **nab-paclitaxel** è preferibile rispetto a paclitaxel, in quanto i risultati dello studio IMpassion-131 non sono stati favorevoli per paclitaxel. È importante ricordare che i test per la valutazione di PD-L1 (22C3 Dako® per pembrolizumab e SP142 Ventana® per atezolizumab) non sono intercambiabili, pertanto, è raccomandato eseguire entrambi i test.

Malattia con Mutazione Germinale di BRCA1/2 e PD-L1 Negativo

Per i pazienti con carcinoma mammario metastatico triplo negativo, che sono portatori di mutazioni germinali di BRCA1/2 e negativi per l'espressione di PD-L1, è raccomandato l'uso di un inibitore di PARP (preferibilmente) prima della chemioterapia. Gli studi clinici randomizzati di fase III **OlympiAD** ed **EMBRACA** hanno mostrato che gli inibitori di PARP, **olaparib** e **talazoparib**, sono superiori rispetto alla monochemioterapia (ad esempio eribulina, capecitabina, vinorelbina, gemcitabina, ma NON carboplatino) in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS). In Italia, entrambi gli inibitori di PARP sono rimborsati per il trattamento del carcinoma mammario metastatico triplo negativo in pazienti con mutazione germinale di BRCA1/2.

Tuttavia, per la rimborsabilità:

- **Olaparib** richiede un precedente trattamento con antracicline, taxani e sali di platino (con un intervallo libero da malattia di almeno 12 mesi se ricevuti nel contesto (neo)adiuvante), eccetto per i pazienti non idonei a questi trattamenti.
- **Talazoparib** richiede una precedente terapia con antracicline e/o taxani e sali di platino (con un intervallo libero da malattia di almeno 6 mesi se ricevuti nel contesto (neo)adiuvante), eccetto per i pazienti non idonei per tali trattamenti.

Seconda Linea e Successive:

• Sacituzumab Govitecan

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

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

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

• **Trastuzumab-Deruxtecan**

Come precedentemente ricordato, nello studio di fase III DESTINY-Breast04 T-DXd è stato confrontato con chemioterapia a scelta dell'investigatore (capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel) in pazienti con carcinoma mammario metastatico e bassa espressione di HER2 (malattia HER2-low), che avevano ricevuto una o due linee precedenti di chemioterapia. Lo studio, positivo sia in termini di incremento delle risposte obiettive, che di prolungamento della PFS e della OS, includeva un piccolo sottogruppo di pazienti (n=60) con malattia triplo negativa dove il beneficio clinico ottenuto con T-DXd è stato conservato.

Questo trattamento ha ricevuto indicazione e approvazione da parte di AIFA ed è attualmente rimborsato dal SSN e quindi prescrivibile in pazienti con malattia triplo-negativa metastatica her2-low sottoposta ad almeno una linea di chemioterapia

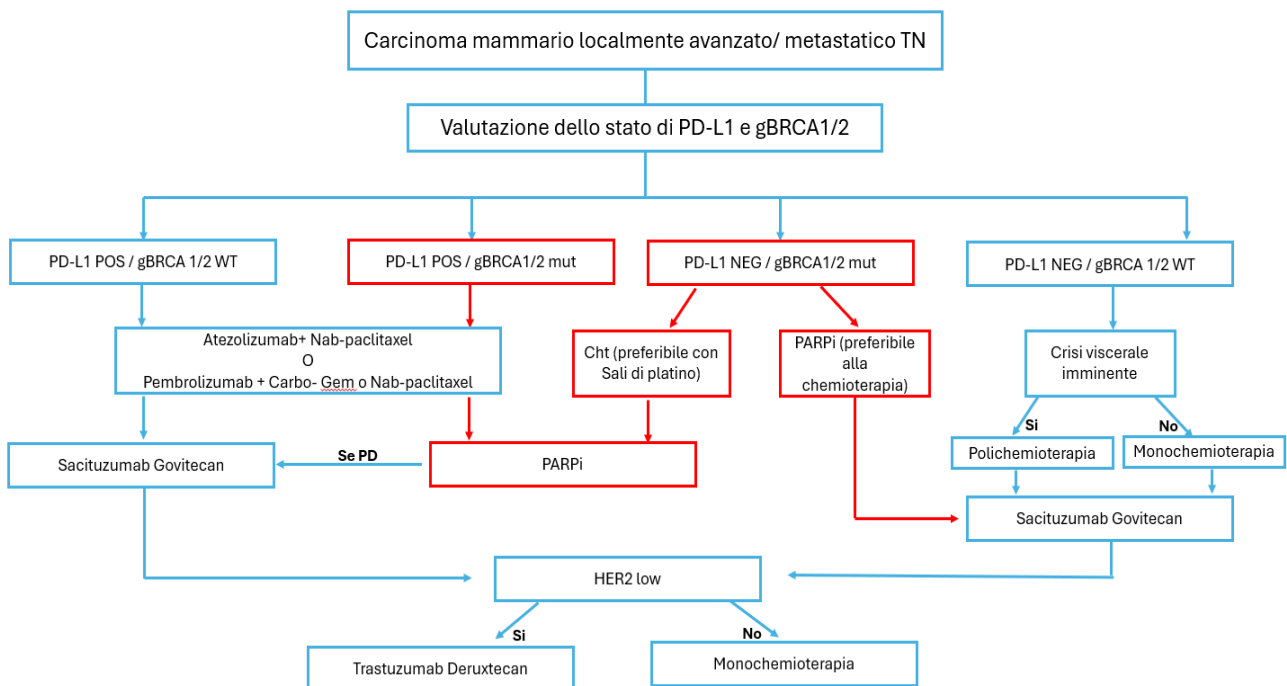


Figura 1D

4.9 Cure Palliative/Fine vita

Le cure palliative sono l'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici ed assistenziali rivolti sia alla persona malata, sia al suo nucleo familiare, erogati da un'equipe multidisciplinare e finalizzati alla cura attiva e globale dei pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione in una prognosi infausta non risponde più a trattamenti specifici.

Importante, soprattutto nei percorsi articolati come quelli che coinvolgono oncologicamente il trattamento delle neoplasie della mammella, l'individuazione dei criteri per l'intervento precoce delle cure palliative, come posto in evidenza dal 2012, attraverso un documento dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ove veniva posta come raccomandazione "un approccio palliativo combinato alle cure antitumorali specifiche, da garantire a tutti i pazienti con malattia metastatica e/o sintomi rilevanti".

Una individuazione precoce di un percorso assistenziale che si integri con la rete di cure palliative, durante il trattamento attivo antineoplastico deve partire dalla considerazione che appartiene alla valutazione strettamente oncologica identificare i benefici ed i rischi della terapia antineoplastica in relazione al Performance Status, alle caratteristiche e alla morbilità del paziente, alla specifica fase della malattia e alle opzioni terapeutiche disponibili, considerando da un lato gli obiettivi di cura, dall'altra gli obiettivi e l'attesa del paziente e dei familiari nei confronti della stessa (linee guida NCCN 2014).

Motivi per attivare il Servizio Specialistico di Cure Palliative (Mayo Clinic -2013):

- ✓ aiuto nei sintomi complessi;
- ✓ cura dei malati ad elevata complessità durante il percorso di malattia;
- ✓ aiuto nei percorsi decisionali e/o per definire gli obiettivi della cura;
- ✓ questioni che riguardano la pianificazione delle cure;

La finalità della consulenza in cure palliative:

- ✓ presa in carico e programmazione del percorso di cure palliative;
- ✓ continuità ospedale-territorio con facilitazione del passaggio dai medici specialisti ai MMG;
- ✓ trattamento di tutti i sintomi somatici;
- ✓ valutazione del livello di consapevolezza del paziente e dei familiari della prognosi della malattia e valutazione dell'opportunità di rendere più consapevole il paziente, quando possibile e richiesto, sulla prognosi;
- ✓ sostegno ed aiuto nelle scelte terapeutiche assistenziali successive per il paziente;

- ✓ accompagnamento del paziente e della famiglia nell'accettazione della fase avanzata di malattia;
- ✓ valutazione dei bisogni psicologici-relazionali del paziente e della famiglia;
- ✓ sostegno all'equipe del reparto nelle strategie terapeutiche comunicative e nelle cure di fine vita, rimodulazione delle terapie sospensione o non attivazione della nutrizione artificiale, procedure di sedazione (secondo linee guida).

In Sicilia è operativa la rete degli Hospice che ha raggiunto il numero di 15² a livello regionale e che integra l'attività dell'assistenza domiciliare ove non possibile, con l'assistenza residenziale.

❖ **Malato da indirizzare alle cure palliative**

Persona affetta da patologia ad andamento cronico evolutivo, per la quale non esistono terapie specifiche sulla malattia o se esse esistono sono inadeguate o sono risultate inefficaci ai fini della stabilizzazione della malattia o di un prolungamento significativo della vita.

❖ **Percorsi assistenziali per le pazienti con neoplasia mammaria non guaribili**

Lo specialista oncologo/radioterapista/chirurgo che segue la paziente durante il trattamento attivo antineoplastico che rileva:

- ✓ la presenza di sintomi non controllati;
- ✓ il distress moderato-severo legato alla diagnosi di tumore e/o alla terapia antineoplastica;
- ✓ la presenza di comorbidità fisiche severe e di condizioni psichiatriche e psicosociali concomitanti;
- ✓ i dubbi della persona malata e dei suoi familiari sul decorso di malattia e sul processo decisionale;
- ✓ l'aspettativa di vita del paziente con prognosi inferiore a 6-12 mesi valutati in base a:
 - a) neoplasia metastatica;
 - b) Utilizzo di indicatori specifici quali: Palliative Performance Scale, Palliative Performance Index, Palliative Prognostic Score;
 - c) Riduzione dell'autonomia (50% del tempo a letto o in poltrona);
 - d) Presenza di malattia metastatica (soprattutto viscerale);
 - e) Performance status limitato (ECOG >3; KPS <50);
 - f) Ipercalcemia;
 - g) Metastasi SNC;
 - h) Delirio;

² Decreto Assessoriale 27.12.2016, <http://www.gurs.regione.sicilia.it/Gazzette/g17-02/g17-02.pdf> aggiornato Febbraio 2023

- i) Sindrome Vena Cava Superiore;
- j) Compressione midollare;
- k) Cachessia;
- l) Insufficienza epatica;
- m) Insufficienza renale;
- n) Versamento di origine neoplastica;
- o) Ulteriori indicatori specifici, per individuare persona malate che hanno la probabilità di morire entro 12 mesi (Gold Standard Framework)

oltre ad informare il paziente e/o i familiari segnala il caso allo specialista della U.O. Cure Palliative e Hospice per l'integrazione precoce delle cure palliative con le cure oncologiche, permettendo la conoscenza precoce del malato con l'equipe multidisciplinare palliative e la precoce presa in carico.

Lo specialista della U.O. Cure Palliative effettuerà entro e non oltre le 48 ore successive alla segnalazione la consulenza coinvolgendo l'equipe di cure palliative.

Effettuata la valutazione multidimensionale viene stilato un piano di intervento che potrà essere coordinato con lo specialista oncologo per un approccio palliativo combinato alle cure antitumorali specifiche, oppure si procederà ad una presa in carico globale da parte della rete delle cure palliative nel caso in cui lo specialista oncologo/radioterapista/chirurgo effettui la dimissione del caso.

PALLIATIVE PERFORMANCE SCALE (PPS)					
Livello PPS	Deambulazione	Attività ed evidenza di malattia	Auto-cura	Alimentazione	Livello di coscienza
100%	Piena	Normale attività e lavoro Nessuna evidenza di malattia	Piena	Normale	Pieno
90%	Piena	Normale attività e lavoro Alcune evidenza di malattia	Piena	Normale	Pieno
80%	Piena	Normale attività con fatica Alcune evidenza di malattia	Piena	Normale o ridotta	Pieno
70%	Ridotta	Impossibile lavorare normalmente Malattia significativa	Occasionalmente necessità di aiuto	Normale o ridotta	Pieno
60%	Ridotta	Incapace a svolgere lavori di casa Malattia significativa	Richiede considerevole assistenza	Normale o ridotta	Pieno o confuso
50%	Principalmente seduto/sdraiato	Incapace di fare qualsiasi lavoro Malattia molto estesa	Principalmente assistenza	Normale o ridotta	Pieno o confuso
40%	Principalmente seduto/sdraiato	Incapace a condurre la maggior parte delle attività Malattia molto estesa	Cura totale	Normale o ridotta	Pieno o sonnolenza ± confuso
30%	Allettato	Incapace a condurre qualsiasi attività Malattia molto estesa	Cura totale	Normale o ridotta	Pieno o sonnolenza ± confuso
20%	Allettato	Incapace a condurre qualsiasi attività Malattia molto estesa	Cura totale	Minima a sorsi	Pieno o sonnolenza ± confuso
10%	Allettato	Incapace a condurre qualsiasi attività Malattia molto estesa	Cura totale	Solo cura della bocca	Pieno o sonnolenza ± confuso
0%	Deceduto	-	-	-	-

Data	/ /	/ /	/ /	/ /
PPS				

PALLIATIVE PROGNOSTIC INDEX (PPI)		
Status delle performance / Sintomi	Punteggio parziale	
Palliative Performance Scale	10 - 20	4
	30 - 50	2,5
	> 60	0
Assunzione per via orale	Piccoli bocconi o meno	2,5
	Ridotta ma più che piccoli bocconi	1
	Normale	0
Edema	Presente	1
	Assente	0
Dispnea a riposo	Presente	1
	Assente	0
Delirio	Presente	4
	Assente	0
Punteggio PPI	> 6 sopravvivenza inferiore a 3 settimane	
	> 4 sopravvivenza inferiore a 6 settimane	
	≤ 4 sopravvivenza maggiore di 6 settimane	

Data	/ /	/ /	/ /	/ /
PPI				

PALLIATIVE PROGNOSTIC SCORE (PPS)		
Status delle performance / Sintomi		Punteggio parziale
Dispnea	No	0
	SI	1
Anoressia	No	0
	Si	1
KPS	≥ 50	0
	30 - 40	0
	10 - 20	2,5
Predizione clinica di sopravvivenza (settimane)	> 12	0
	11 - 12	2
	9 - 10	2,5
	7 - 8	2,5
	5 - 6	4,5
	3 - 4	6
Conteggio globuli bianchi	1 - 2	8,5
	Normale (4,800 - 8,500 cell/mm ³)	0
	Alto (8,501 - 11000 cell/mm ³)	0,5
	Molto alto (> 11000 cell/mm ³)	1,5
Percentuale linfociti	Normale (20.0 - 40.0 %)	0
	Basso (12.0 - 19.9 %)	1,0
	Molto basso (0 - 11.9 %)	2,5

Punteggio totale	GRUPPI A RISCHIO
0 - 5,5	A. Probabilità di sopravvivenza a 30 giorni > 70 %
5,6 - 11,0	B. Probabilità di sopravvivenza a 30 giorni tra il 30 - 70 %
11,1 - 17,5	C. Probabilità di sopravvivenza a 30 giorni < 30 %

Data	/ /	/ /	/ /	/ /
PPS				

5. Umanizzazione delle cure

L'umanizzazione dell'assistenza significa prendere in carico il cittadino nel percorso di cura, curare la relazione tra professionisti sanitari e pazienti e familiari, prestare attenzione al comfort degli ambienti e ai processi organizzativi vicini alle esigenze dei cittadini, assicurarsi la trasparenza e l'accessibilità delle informazioni nonché la partecipazione civica quale contributo al buon andamento della qualità dei servizi e dei processi organizzativi.

A tal fine, la rete dei Centri di senologia deve promuovere campagne di informazione attraverso:

- il coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale;
- la presenza di strumenti informativi sulle modalità di erogazione delle prestazioni e dei servizi offerti tramite il sito web, la redazione di una Carta dei Servizi secondo lo schema di cui all'Allegato 1 dell'Intesa Stato-Regioni n. 185 del 18 dicembre 2014;

deve altresì garantire:

- ✓ la presenza nel core team di senologia, dell'"Infermiere di senologia". L'infermiere di senologia, dal termine inglese *Breast Care Nurse*, rappresenta una figura indispensabile all'interno del gruppo multidisciplinare.

La letteratura ci fornisce una grande quantità di materiale a supporto dell'efficacia e dell'importanza dell'infermiere di senologia in tutto il percorso della paziente dalla diagnosi al follow up, e laddove necessario nel difficile momento della ripresa di malattia.

Deve essere un infermiere che deve possedere una formazione specifica rispetto alla patologia mammaria, dalla diagnosi alla cura del cancro della mammella.

Deve essere altresì il riferimento per la persona, i familiari e i caregiver, facilitando la comunicazione e fornendo informazioni su trattamenti, riabilitazione, counseling e supporto psicologico in ogni fase del percorso. Compito del case manager è assicurare continuità assistenziale e garantire la centralità della persona partecipando al pari delle altre figure professionali, agli incontri multidisciplinari e all'attività scientifica.

- ✓ la presenza di uno psicologo, con competenze in ambito oncologico, all'interno del team o in service;
- ✓ la presenza di fisiatra-fisioterapista, esperto di linfedema, all'interno del team o in service;

- ✓ il coinvolgimento attivo delle associazioni di volontariato per fornire alle pazienti informazioni dettagliate e supporto alle pazienti e ai familiari durante tutto il percorso diagnostico terapeutico nelle forme previste dal Cap. 5 dell'Intesa Stato-Regioni n. 185 del 18/12/2014;
- ✓ i requisiti quali/quantitativi previsti ai punti 3.5, 3.6 e 3.7 dell'Intesa Stato-Regioni n. 185 del 18 dicembre 2014 rispetto alla umanizzazione;
- ✓ la presenza del Data Manager con una formazione adeguata, responsabile della gestione del Database clinico (gestione di dati, misurazione indicatori, audit). Il database clinico è uno strumento essenziale affinché il Centro di Senologia possa raccogliere i dati relativi a tutti i casi trattati in base agli indicatori di qualità sulla *patologia* della mammella. Il database rappresenta lo strumento per controllare l'adesione a tali indicatori, monitorando la qualità degli interventi nella fase diagnostico-terapeutica, permettendo di agire tempestivamente sulle criticità a garanzia di uno standard qualitativo nella cura. I dati registrati nel database si riferiscono a tutte le fasi del percorso diagnostico-clinico della paziente inclusa la modalità di accesso. Il database deve consentire la valutazione della completezza e della congruenza dei dati.

6. Psiconcologia

“La diagnosi di tumore e le sue conseguenze possono avere un forte impatto negativo sulla vita dei malati e delle loro famiglie, ben oltre i sintomi fisici sui quali generalmente si concentra l'attenzione di chi ha in cura i pazienti. La malattia infatti può influire su una vasta gamma di aspetti psicologici, emozionali, sociali, culturali e spirituali della salute. Circa il 20% delle persone con tumore risulta affetto da depressione, il 10% da ansia, e fino al 52% sviluppa disagio psicologico. Il carico per il paziente è ulteriormente appesantito da necessità pratiche e da bisogni di tipo informativo. La presenza di tutti questi bisogni psicosociali può limitare notevolmente l'individuo nelle sue attività, costituendo quindi anche un problema di natura sociale ed economico, può ostacolare la capacità di affrontare la malattia, e ridurre la compliance terapeutica. Questi aspetti sono così rilevanti che alcuni autori suggeriscono di considerare il cancro una malattia bio-psico-sociale.”

Nel contesto del tumore alla mammella, le componenti psicologica e sociale hanno una tale rilevanza da rendere la presa in carico di pazienti e caregivers necessaria, più che accessoria.

Le Associazioni dei pazienti e le pazienti stesse hanno svolto un ruolo determinante nel sensibilizzare l'opinione pubblica e nel sollecitare un'assistenza tempestiva per i problemi di salute emotiva e mentale, noti come Distress emozionale.

Grazie alla diagnosi precoce e all' oncogenetica, che consentono di personalizzare i trattamenti medici, si configura un nuovo target di pazienti, con aspettative di vita sempre più lunghe, per le quali convivere con diagnosi complesse, effetti collaterali, perdite funzionali, controlli continui, vissuti angoscianti da gestire, sia in giovane età, con figli piccoli da accudire e relazioni di coppia da vivere a pieno, sia in età più avanzata, con necessità di riorientarsi e trovare attività sostitutive o compensative, richiede un intervento specifico e innovativo.

Diverse ricerche scientifiche convergono nel dichiarare che la sola presenza di disagio psicologico può diminuire la sopravvivenza dal 20% al 39%. Alti livelli di distress inducono la persona a seguire meno le prescrizioni terapeutiche, peggiorare la propria risposta alle cure, percepire maggiori effetti collaterali, faticare a portare avanti i diversi aspetti della vita quotidiana.

Per FAVO, la carenza di supporto psiconcologico rimane ancora uno dei maggiori bisogni non corrisposti, riferiti dai pazienti (Collicelli et al 2012; Oncoline AIOM 2023). Tra le motivazioni di tale carenza, vi è la mancanza di una normativa nazionale o regionale specifica.

Nel nostro territorio regionale, la presenza disomogenea di psiconcologi all'interno dei Centri Specialistici, unita alla carenza di Ambulatori dedicati sul Territorio, lascia inevaso l'obiettivo di Integrazione Ospedale-Territorio, capace di garantire la precoce valutazione e la continuità assistenziale del distress e del disagio psichico nelle pazienti, sia con diagnosi di cancro in fase iniziale che di cancro localmente avanzato, compreso il cancro inoperabile e metastatico.

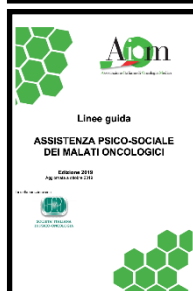
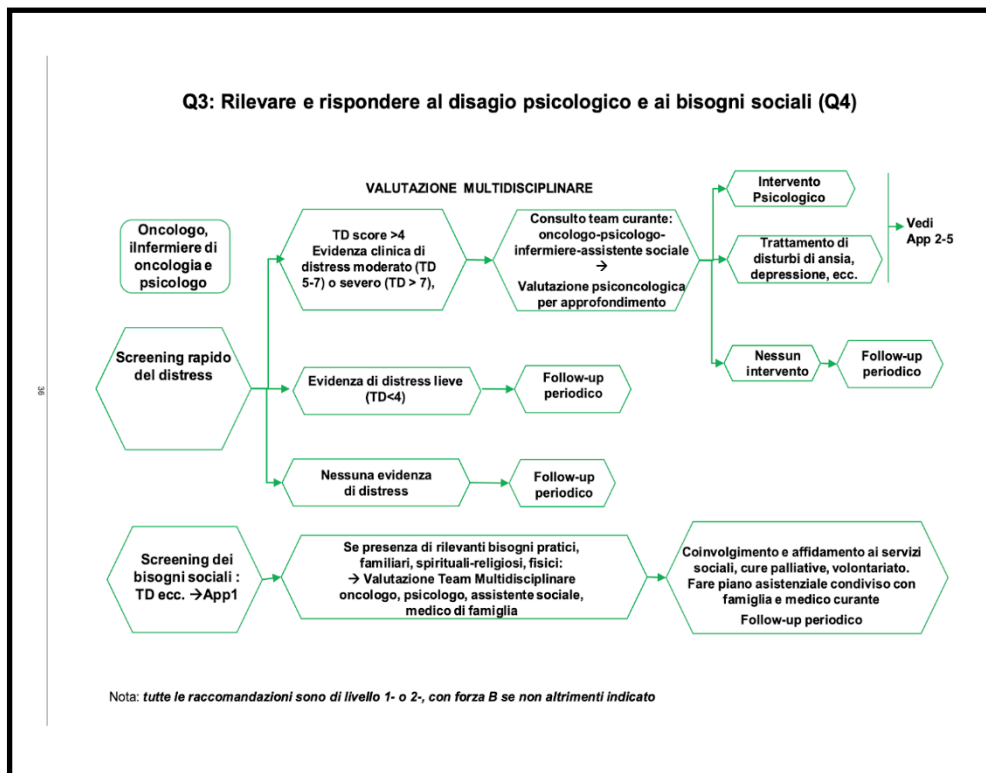
Nel dettaglio, seguendo le Linee Guida previste per la pratica clinica psicologica in oncologia, indicate da Società Nazionali ed Internazionali, lo psiconcologo deve:

- Identificare il grado di distress emozionale nel/nella paziente, in ogni fase della malattia e delle cure (diagnosi, intervento chirurgico, terapia attiva, fase ricostruttiva, off-therapy, cure palliative) o in ogni momento rilevato critico da paziente, famiglia o equipe; valutare l'eventuale presenza di disturbi psichici, da inviare a consulenza psichiatrica; accogliere i bisogni di salute sessuale; promuovere livelli di comunicazione e protocolli di informazione efficaci tra pazienti, familiari ed equipe curante; avviare percorsi di desensibilizzazione al fumo e all'alcol;
- Supportare i caregivers nel processo di adattamento alla patologia e agli effetti collaterali dei trattamenti, suggerendo, ove necessario, l'adozione di strategie più efficaci;
- Collaborare ai percorsi di counselling oncogenetico per paziente e familiari;
- Trattare clinicamente le problematiche psicologiche attraverso terapie individuali, di coppia, familiari e di gruppo, incluse iniziative volte a migliorare lo stile di vita delle pazienti, in

un'ottica di prevenzione terziaria e diminuzione del rischio di recidive, secondo le indicazioni del recente P.O.N. 23/27;

- Realizzare percorsi formativi specifici per il personale sulla comunicazione e sulla relazione terapeutica efficace in Oncologia, e monitorare i livelli di stress lavoro-correlato degli operatori sanitari, come ampiamente riconosciuto in letteratura e nei programmi di formazione sanitaria.

Nel rispetto delle procedure che ciascun professionista ritiene efficaci, sia per formazione teorica, che per esigenze contestuali, allo scopo di rendere più uniforme il protocollo di intervento psiconcologico si indica come momento di screening nell'assistenza ospedaliera la somministrazione del Termometro del Distress, quale strumento univoco e validato, e l'adozione di una specifica Scheda Psico-oncologica Multidimensionale, per la raccolta anamnestica, l'individuazione delle aree di vulnerabilità e la scelta dell'intervento più adatto al singolo caso.



TERMOMETRO DEL DISTRESS

National Comprehensive Cancer Network, *Practice Guidelines in Oncology*, v.1.2007

La preghiamo di cerchiare il numero (da 0 a 10) che meglio descrive la quantità di disagio emotivo che ha provato nell'ultima settimana, oggi compreso.

La preghiamo di indicare con una crocetta quali, tra le seguenti voci, sono state un problema o una causa di disagio nell'ultima settimana, oggi compreso.

10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0



10 = massimo disagio emotivo
(massimo distress)

0 = nessun disagio emotivo
(nessun distress)

PROBLEMI PRATICI

- nella cura dei figli
- di alloggio
- economici
- scolastici/lavorativi
- di trasporto

PROBLEMI RELAZIONALI

- nel rapporto con il partner
- nel rapporto con i figli
- nel rapporto con altri

PROBLEMI EMOZIONALI

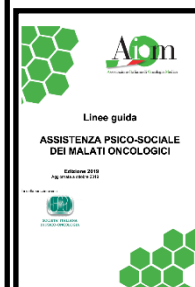
- depressione
- paure
- nervosismo
- tristezza
- preoccupazione
- perdita di interessi nelle usuali attività

ASPETTI SPIRITUALI

- problemi inerenti la propria fede o gli aspetti spirituali (ad es. il senso dell'esistenza)

PROBLEMI FISICI

- problemi di sonno
- dolore
- problemi a lavarsi/vestirsi
- nausea
- senso di fatica e stanchezza
- problemi a muoversi
- problemi respiratori
- ulcere alla bocca
- problemi ad alimentarsi
- difficoltà a digerire
- stipsi
- disturbi della minzione
- febbre
- secchezza della cute, prurito
- naso chiuso, senso di secchezza
- formicolio alle mani o ai piedi
- senso di gonfiore
- problemi sessuali
- diarrea
- problemi di memoria o di concentrazione
- problemi su come ci si vede o come si appare



Scheda Psico-oncologica Multidimensionale

Unità Operativa	Nominativo		
Data di nascita	Luogo di Nascita		
Residenza	Stato civile		
Professione	Scolarità		
Tipo di ricovero	<input type="checkbox"/> Ricoverato dal	<input type="checkbox"/> DS/DH dal	<input type="checkbox"/> Piastra prericovero il
Diagnosi oncologica	Epoca prima diagnosi		

Fase di malattia

- Libero da malattia
- Tumore primario locale
- Localmente avanzato
- Recidiva locale

- Metastatico
- Terminale
- In attesa di esame istologico

- In stadiazione/ristadiazione

Fase di trattamento

- In attesa di diagnosi
- In attesa di trattamento

- Terapia attiva
- Off-therapy

- Cure palliative
- Follow up

Trattamenti effettuati

- Chemioterapia
 Radioterapia

- Chirurgia (specificare)
 Terapia biologica

- Ormonoterapia
 Immunoterapia Altro

AREA BIOLOGICA Indicatori di Complessità	<i>Presenza/Assenza</i>	<i>Impatto sulla vita (Score)</i>	
A. Invalidante mutamento corporeo o deficit secondari alla malattia oncologica		<input type="checkbox"/>	0. Nessun impatto
B. Significative tossicità delle terapie oncologiche		<input type="checkbox"/>	1. Impatto con effetto funzionale lieve
C. Effetti collaterali tardivi o a lungo termine Specificare:		<input type="checkbox"/>	2. Impatto con effetto funzionale moderato
D. Recidiva di malattia		<input type="checkbox"/>	3. Impatto con effetti permanenti e/o invalidanti
E. Progressione di malattia	*		
F. Dolore e sintomi non controllati Specificare:			
G. Fatigue			
H. Necessità di nutrizione artificiale			
I. Scadimento delle condizioni cliniche generali			
L. Gravi comorbidità Specificare:			

Assessment psicooncologico Presenza/Assenza indicatore

AREA PSICOLOGICA Indicatori di Complessità	<i>Presenza/Assenza</i>	<i>Impatto sulla vita (Score)</i>	
A. Disturbo psicopatologico preesistente alla patologia oncologica (diagnosi pregresse, trattamenti farmacologici e/o psicoterapeutici pregressi, persona in carico al CSM, etc...) Specificare:		<input type="checkbox"/>	0. Nessun impatto
B. Deficit cognitivi		<input type="checkbox"/>	1. Impatto con effetto funzionale lieve
C. Alterazioni dell'emozionalità e del comportamento durante la malattia (riferiti dal paziente o dai familiari) Specificare:	*	<input type="checkbox"/>	2. Impatto con effetto funzionale moderato
D. Sintomi psicologici reattivi (stati di ansia, depressione, reazioni di adattamento, sintomi post-traumatici, etc...)		<input type="checkbox"/>	3. Impatto con effetti permanenti e/o invalidanti

E. Meccanismi di difesa disfunzionali (p.e. negazione eccessiva o protratta) <i>Specificare:</i>			
F. Problemi di coppia/familiari			
G. Disturbi della sessualità			
H. Lutto procreativo conseguente alla patologia			
I. Assunzione di terapia psicofarmacologica (in atto) <i>Specificare:</i>			
L. Anamnesi psicopatologica familiare positiva <i>Specificare:</i>			
M. Esperienze di malattia oncologica intrafamiliare <i>Se si specificare:</i>			
N. Eventi di vita critici/avversi (lutti, traumi, separazioni, malattie, etc..) <i>Specificare:</i>			
O. Richiesta di aiuto del paziente o dei familiari			

AREA ASSISTENZIALE Indicatori di Complessità	<i>Presenza/Assenza</i>	<i>Criticità</i> <i>(Score)</i>
A. Scarsa adherence terapeutica	<input type="checkbox"/>	<i>0. Nessuna criticità</i>
B. Sostegno familiare non adeguato	<input type="checkbox"/>	<i>1. Lieve criticità: monitoraggio, prevenzione</i>
C. Consapevolezza di malattia inadeguata	<input type="checkbox"/>	<i>2. Evidente criticità: bisogno di intervento</i>
D. Informazioni medico-assistenziali non adeguate	<input type="checkbox"/>	<i>3. Grave criticità: bisogno di intervento immediato</i>
E. Difficoltà di relazione con l'equipe curante		

AREA SOCIO-FAMILIARE Indicatori di Complessità	<i>Presenza/Assenza</i>	<i>Vulnerabilità</i> <i>(Score)</i>
A. Persona in carico al Servizio Sociale	<input type="checkbox"/>	<i>0. Nessuna vulnerabilità</i>
B. Famiglia multiproblematica	<input type="checkbox"/>	<i>1. Lieve vulnerabilità: monitoraggio, prevenzione</i>
C. Caregiver assente	<input type="checkbox"/>	<i>2. Evidente vulnerabilità: bisogno di intervento</i>

D. Disabili (psichici/fisici) in famiglia <i>Specificare:</i>		<input type="checkbox"/>	3. Grave vulnerabilità: bisogno di intervento immediato
E. Stato di gravidanza/puerperio <i>Specificare:</i>			
F. Presenza di figli o fratelli minori <i>Specificare:</i>			
G. Interruzione del lavoro in relazione alla patologia <i>Specificare (temporanea o permanente):</i>			
H. Situazione economica critica			
I. Situazione abitativa/logistica critica			
L. Cittadino straniero			

Valutazione della Complessità di Area

<i>Area biologica</i>		<i>Area Psicologica</i>		<i>Area Assistenziale</i>		<i>Area Sociale</i>	
<i>Score</i> <input type="checkbox"/>	0. Nessun impatto	<i>Score</i> <input type="checkbox"/>	0. Nessun impatto	<i>Score</i> <input type="checkbox"/>	0. Nessuna criticità	<i>Score</i> <input type="checkbox"/>	0. Nessuna vulnerabilità
<input type="checkbox"/>	1. Impatto con effetto funzionale lieve	<input type="checkbox"/>	1. Impatto con effetto funzionale lieve	<input type="checkbox"/>	1. Lieve criticità: monitoraggio, prevenzione	<input type="checkbox"/>	1. Lieve vulnerabilità: monitoraggio, prevenzione
<input type="checkbox"/>	2. Impatto con effetto funzionale moderato	<input type="checkbox"/>	2. Impatto con effetto funzionale moderato	<input type="checkbox"/>	2. Evidente criticità: bisogno di intervento	<input type="checkbox"/>	2. Evidente vulnerabilità: bisogno di intervento
<input type="checkbox"/>	3. Impatto con effetti permanenti e invalidanti	<input type="checkbox"/>	3. Impatto con effetti permanenti e invalidanti	<input type="checkbox"/>	3. Grave criticità: bisogno di intervento immediato	<input type="checkbox"/>	3. Grave vulnerabilità: bisogno di intervento immediato

Legenda: 0 assenza di disturbo; 1 disturbo situazionale non interferente con la vita quotidiana; 2 disturbo moderato interferente con la quotidianità; 3. Disturbo non controllato

Valutazione della Complessità Psicooncologica Globale

<input type="checkbox"/>	1	<i>Punteggio 1 nelle quattro aree biologica, psicologica, sociale o assistenziale</i>
<input type="checkbox"/>	2	<i>Punteggio ≥ 2 nell'area psicologica o in almeno due delle aree biologica, sociale o assistenziale</i>

Colloquio clinico-psicologico

Qualità della Vita	Score (Range Score 0-100)	Termometro Distress	Score
EORTC QLQ-C30	Global Health Status-QoL		

Descrizione Clinica

Livello di intervento Psico-oncologico Indicato

Primo livello (assistenza psico-oncologica di base)

Assistenza alla comunicazione e supporto alla relazione medico-paziente
Interventi psico-educazionali (individuali o di gruppo)

Si No

Secondo livello

Sostegno psicologico e counseling individuale
Sostegno psicologico e counseling alla coppia
Sostegno psicologico e counseling familiare
Sostegno psicologico di gruppo
Psicoterapia breve focale (individuale, di coppia e di gruppo)

Si No

Si No

Si No

Si No

Si No

Si No

Invio per terapia psico-farmacologica

Si No

Attivazione dei Servizi Psichiatrici Territoriali

Si No

Attivazione dei Servizi Sociali Territoriali

Si No

Altro

Si No

specificare _____

Firma

7. INDICATORI DI PERFORMANCE DEL PDTA

Gli indicatori di performance del PDTA sono un insieme di informazioni sintetiche utilizzate per monitorare le aree critiche del percorso. Rappresentano il punto di arrivo di un processo di orientamento dei comportamenti e delle decisioni, relative al percorso, finalizzato a restituire in un quadro unitario la capacità di presa in carico dei pazienti.

Le performance del presente PDTA verranno misurate attraverso il gruppo degli indicatori del Programma Nazionale Esiti (PNE):

- 1) Proporzione di interventi per TM della mammella eseguiti in reparti con volume di attività superiore a 135 interventi annui"

Questo indicatore misura la proporzione di reparti ospedalieri che raggiungono la soglia minima di interventi chirurgici annua prevista per i Centri di Senologia (la soglia di 150 interventi diminuita di un margine di tolleranza del 10%).

- 2) Proporzione di nuovi interventi di resezione entro 120 giorni da un intervento chirurgico conservativo per tumore maligno della mammella e Proporzione di nuovi interventi di resezione entro 90 giorni da un intervento chirurgico conservativo per tumore maligno della mammella.

Questi indicatori misurano la necessità di intervenire chirurgicamente successivamente al primo intervento di resezione per tumore maligno della mammella.

- 3) Proporzione di intervento di ricostruzione o inserzione di espansore nel ricovero indice per intervento chirurgico demolitivo per tumore invasivo della mammella.

Questo indicatore valuta il numero di interventi chirurgici nei quali la ricostruzione viene effettuata contestualmente all'intervento di mastectomia.

- 4) Proporzione di interventi chirurgici conservativi per tumore maligno della mammella.

Questo indicatore misura la proporzione di interventi conservativi sul totale dell'attività chirurgica della struttura per tumore maligno della mammella.

- 5) Proporzione di nuovi interventi di resezione entro 90/120 giorni da un intervento chirurgico conservativo per tumore maligno della mammella.

Questo indicatore misura la necessità di intervenire chirurgicamente successivamente al primo intervento di resezione per tumore maligno della mammella.

- 6) Proporzione di intervento di ricostruzione o inserzione di espansore nel ricovero indice per intervento chirurgico demolitivo per tumore invasivo della mammella.

Questo indicatore valuta il numero di interventi chirurgici nei quali la ricostruzione viene effettuata contestualmente all'intervento di resezione.

8. Questionari "Quality of life"

Negli ultimi anni, la diagnosi e il trattamento del cancro alla mammella sono migliorate notevolmente e per la maggior parte dei pazienti l'aspettativa di vita è lunga. Questo rende la qualità della vita (Quality of life, QoL) un tema di crescente importanza per le pazienti con cancro alla mammella (Lemieux et al., 2011).

Le donne affette da cancro devono affrontare sfide fisiche ed emotive dopo aver subito i vari trattamenti (Lopez et al., 2005) e diversi studi hanno documentato che queste sono disposte a modificare il loro stile di vita al fine di aumentare il loro benessere nonché di prevenire le recidive (Monninkhof et al, 2007). Inoltre tali donne risultano anche entusiaste nell'ottenere ulteriori informazioni relative alle scelte alimentari, a integratori alimentari, terapie nutrizionali complementari ed a modificare la loro attività fisica per migliorare la loro qualità di vita (Pinto et al, 2002; Brown et al, 2003)

Una review del 2015 ha analizzato articoli nelle maggiori banche dati (Ovid MEDLINE, OLDMEDLINE, Embase, Embase Classic ed il Cochrane Central Register of Controlled Trials) e giunge alla conclusione che una buona qualità di vita risulta un fattore prognostico positivo e valuta questi questionari utili e funzionali.

Nel 1986, la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ha intrapreso un programma di ricerca per sviluppare un approccio integrato al fine di valutare la qualità di vita dei pazienti inclusi in trial clinici internazionali sul cancro.

La ricerca ha portato allo sviluppo di un questionario, l'EORTC QLQ-C30 composto da 9 scale multi-item: cinque scale funzionali (Fisica, Ruolo, Cognitiva, Emotiva e Funzione sociale); tre scale sintomatiche (Fatica, Dolore e Nausea/Vomito); e una scala Stato di salute globale/qualità di vita.

A questo si sono associati altri moduli di questionari cancro-specifici, come quello per il cancro alla mammella (QLQBR23).

I questionari sono già stati utilizzati da un gruppo interdisciplinare siciliano con interessanti risultati. La ricerca è stata coordinata presso l'Università degli Studi di Catania, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Tecnologie avanzate "G.F. Ingrassia", Responsabile scientifico la Prof.ssa Antonella Agodi,

che è stata già autorizzata da EORTC all'uso dei questionari a fini scientifici, in collaborazione con ANDOS.

L'introduzione nel PDTA di sistemi di rilevazione della QoL costituisce uno straordinario strumento di valutazione dell'efficacia dell'organizzazione della rete senologica regionale e del suo valore per la popolazione siciliana.

Pertanto i Centri di Senologia e i professionisti coinvolti dal presente PDTA, anche con il coinvolgimento delle associazioni di volontariato, avranno cura di consegnare alle pazienti in modo anonimo, per l'autosomministrazione, i questionari:

- Questionari EORTC QLQ-BR23 e EORTC QLQ-C30 scaricabili attraverso la registrazione al sito per visualizzare la copia SAMPLE e richiedere l'autorizzazione a utilizzare i questionari EORTC allo scopo:
<https://qol.eortc.org/questionnaires/>
- Questionari Breast-Q per la valutazione della qualità della vita pre-post operatoria e/o radioterapia, scaricabili attraverso la registrazione al sito da parte dei professionisti coinvolti dal presente PDTA: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/breast-q>
- Questionario per la valutazione del risultato estetico dopo trattamento conservativo scaricabile attraverso la registrazione al sito da parte dei professionisti coinvolti dal presente PDTA:
<http://medicalresearch.inescporto.pt/breastresearch/index.php/BCCT.core>

9. Il ruolo del volontariato

Le Associazioni di volontariato operano all'interno della Breast Unit, nell'ottica del massimo rispetto, a sostegno di ogni singola donna che viva l'esperienza del carcinoma mammario, fornendo il proprio sostegno durante tutto il percorso diagnostico terapeutico di follow-up ed eventuale ripresa di malattia. Le Associazioni attraverso una presenza costante organizzata e strutturata diventano punto di riferimento, ascolto e informazione per favorire la partecipazione consapevole alle cure e la loro conseguente umanizzazione, creando un ambiente entro il quale le donne si sentono libere di esprimere i propri disagi, timori e le ansie che la malattia induce.

La presenza delle volontarie, che spesso hanno vissuto le stesse difficoltà, facilita l'instaurarsi di una relazione empatica (basata anche sulla personale testimonianza), che ha come primo obiettivo il benessere psicofisico della donna che sta vivendo l'esperienza traumatizzante del carcinoma mammario e tende al recupero della qualità di vita e all'inserimento attivo nella realtà sociale.

Sarà necessario per L'Associazione accreditarsi presso la direzione generale e i responsabili della Breast Unit ed impegnarsi per il rispetto della privacy della paziente, e per la formazione continua delle volontarie.

La Direzione provvederà a disporre uno spazio all'interno della struttura ove aprire il "centro di ascolto", un luogo dove le donne che lo vorranno, possano trovarsi a loro agio, con la garanzia di riservatezza;

L'associazione, nel massimo rispetto del sistema organizzativo della Breast Unit, instaura validi rapporti di sinergia con tutti i professionisti presenti, riferendo le esigenze prioritarie delle donne, le criticità riscontrate ed il gradimento delle pazienti, facilitando così il dialogo tra le donne e i professionisti.

10. La telemedicina

La telemedicina è definita dal Ministero della Salute come "l'insieme di tecniche mediche ed informatiche che permettono la cura di un paziente a distanza o più in generale di fornire servizi sanitari da remoto" La telemedicina, rivolta a persone dotate di strumenti informatici e adeguate capacità di gestirli, può trovare applicazione in campo senologico nei seguenti punti:

1. Televisita per il monitoraggio della fase pre, post-operatoria e follow-up con valutazione di alcuni aspetti come evoluzione della neoplasia, stato della ferita, comparsa di lesioni visibili;
2. Telemonitoraggio con invio/scambio di dati e /o di documenti e scambio di informazioni anche per favorire l'aderenza ai percorsi di cura;
3. Teleassistenza domiciliare, dove necessario, a cura dell'infermiera di senologia e/o dell'oncologo
4. Teleconsulto attraverso il coordinamento e la gestione dei meeting multidisciplinari per la discussione dei casi clinici nell'ambito dell'Unità Senologica con centri hub e spoke.

11. Bibliografia

1. Linee guida AIOM. - Edizione 2023;
2. Biganzoli Laura et al., The requirements of a specialist breast centre, *The Breast*, Volume 51, 65 - 84;
3. M.Biondi, A. Costantini, Thomas N. Wise - *Psiconcologia* - Raffaello Cortina Editore 2013;
4. Burgess Caroline, et al. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *Bmj*, 2005, 330.7493: 702;
5. Di Giacomo Dina, a cura di, *Psiconcologia innovativa per giovani donne con cancro al seno*, Franco Angeli Ed. 2019;
6. Grassi, L., Johansen, C., Annunziata, M. A., et al. - Screening for Distress in Cancer Patients - A multi center, nationwide study in Italy - *American Cancer Society* 2013;119:1714-21;
7. Hegel Mark T., et al. Distress, sindromi psichiatriche e compromissione della funzionalità nelle donne con tumore al seno di recente diagnosi. *Cancer* , 2006, 107.12: 2924-2931;
8. Holland, J. C., Andersen, B., Breitbart, W.S., et al. - Distress management - *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:448-485;

9. Magnon, C., Hondermarck, H. La dipendenza neurale del cancro. *Nat Rev Cancer* 23 , 317-334 (2023);
10. NCCN Guidelines version 2.2018 Distress Management. 2018;
11. OKAMURA Masako, et al. Psychiatric disorders following first breast cancer recurrence: prevalence, associated factors and relationship to quality of life. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2005, 35.6: 302-309;
12. Zabora James, et al. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psycho-oncology: journal of the psychological, social and behavioral dimensions of Cancer*, 2001, 10.1: 19-28;
13. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2023/11/28/23A06496/sg>
14. https://www.huffingtonpost.it/blog/2025/02/28/news/psiche_tumori_e_malattie_croniche_dati_che_e_difficile_sottovalutare-18543238/;
15. <https://osservatorio.favo.it/sedicesimo-rapporto/indice/>.
- 16 SNR-SAGO-SIRM: Modello di riferimento per la determinazione della produttività dei servizi radiologici. *Il Radiologo* n. 3, 1998.
17. Conoley PM: Productivity of radiologists in 1997: estimates based on analysis of resource-based relative value units. *AJR* 175:591-595,2000.
18. Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, et al: Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: A systematic review. *Breast* 11:228-235, 2002.
19. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO
20. Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (S5): v8-v30.
21. Warner E, Hill K, Causer P, et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2011;29:1664-1669.
22. Huang C, Fann C, Hsu G, et al. A population-based cross-over randomized controlled trial of breast cancer screening with mammography and ultrasound for women aged 40 to 49 years in Taiwan. *Cancer Res* 2009; 69 (24 Supplement):abstract 73.
23. Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, et al. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years. *Cancer* 2011;117:414-722.
24. AIOM, Neoplasie della mammella. Linee Guida 2017
25. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, et al. EUROSCREEN Working Group.
26. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 1:42-56.
27. Shin HC, Han W, Moon HG, et al: Limited Value and Utility of Breast MRI in Patients Undergoing Breast- Conserving Cancer Surgery *Ann Surg Oncol* 2012: 19:2572-2579.
28. Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, et al. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): a population-based prospective study. *Lancet Oncol*. 2016 Jun 23.
29. Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, et al. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol*. 2008;18:1307-1318.

- 30.Schnall M, Orel S. Breast MR imaging in the diagnostic setting. *MagnReson Imaging Clin N Am.* 2006;14:329-337.
- 31.Solin LJ, Orel SG, Hwang WT, et al. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J ClinOncol* 2008;26:386-391.
- 32.Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J ClinOncol* 2008; 26:3248-3258.
- 33.Chandwani S, George PA, Azu M, et al. Role of Preoperative Magnetic Resonance Imaging in the Surgical Management of Early-Stage Breast Cancer *AnnSurgOncol* 2014: 21:3473-3480.
34. Shin HC, Han W, Moon HG, et al: Limited Value and Utility of Breast MRI in Patients Undergoing Breast- Conserving Cancer Surgery *Ann Surg Oncol* 2012: 19:2572-2579.
35. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57:75-89.
- 36.Documento Ministeriale 27 Maggio 2014 - Documento del gruppo di lavoro per la definizione di specifiche modalità organizzative ed assistenziali della rete dei Centri di Senologia.
- 37.EUREF Certification Protocol. European Reference Organization for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services, 2001.
- 38.UREF European guidelines for quality assurance in mammography screening and diagnosis. Fourth Edition 2006.
- NCCN 2018
40. I numeri del cancro in Italia 2024
- 41.La Radioterapia dei tumori della mammella: Indicazioni e criteri di guida. 2013 - Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO) Gruppo di lavoro AIRO per la patologia mammaria
- 42.Consensus per l'irradiazione delle stazioni linfonodali mammarie - Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO) - Gruppo di lavoro AIRO per la patologia mammaria 2016
- 43.La Radioterapia nel carcinoma della mammella - Collegio Italiano dei Senologi - Indicazioni per la migliore pratica clinica - 2023
- 44.AIRO Breast Cancer Group Best Clinical Practices 2022 Update - *Tumori Journal* 2022 Jul; 108: 1-144
45. Indicatori di qualità Senonetwork per la cura del tumore della mammella - Associazione Italiana di Epidemiologia - 2023 I
- 43.Audit clinico su indicatori di qualità in radioterapia selezionati per patologia - Rapporto ISTISAN 05/36
- 44.Documento AIOM-SICP Cure palliative precoci e simultanee
Zimmermann C, Swami N, Kryzanowska M et al.: Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet* 2014; 383: 1721-1730
- 45.Gomes B. Palliative Care: if It Makes a Difference, Why Wait? *J Clin Oncol* 2015; 33; 1-2.

46. Smith TJ, Temin S, Alesi ER et al.: American Society Of Clinical Oncology provisional clinical opinion: The integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012; 30: 880-887
47. Worldwide Palliative Care Alliance: Global atlas of palliative care at the end of life. London, United Kingdom, Worldwide Palliative Care Alliance, 2014 <http://www.who.int/nmh/Global Atlas of Palliative Care.pdf>
48. Howlader N, Noone A, Krapcho M et al.: (eds): SEER Cancer Statistic Review, 1975-2010. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 2013.
49. Yabro KR, Kim Y: Time costs associated with informal caregiving for cancer survivor. *Cancer* 2009; 115: 4362-4373 (suppl).
50. Bee P, Barnes P, Luker K: A systematic review of informal caregivers' need in providing home-based end-of-life care to people with cancer. *J Clin Nurs* 18: 1379-1393, 2008.
51. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z et al.: Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 23. pii: JCO.2014.58.6362. [Epub ahead of print].
52. Dionne-Odom JN, Azuero A, Lyons KD, et al.: Benefits of early versus delayed palliative care to informal family caregivers of persons with advanced cancer: Outcomes from the ENABLE III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* doi: 10.1200/JCO.2014.58.782.
53. Strengthening of palliative care as a component of integrated treatment throughout the life course. WHO. Executive Board 134th session, Provisional agenda item 9.4. 20 December 2013.
54. "How many people are in need of palliative care worldwide?" In: Global atlas of palliative care at the end of life.
55. Geneva: World Health Organization and Worldwide Palliative Care Alliance; 2014.
56. NCCN Palliative Care 2014
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf
57. "GSF Prognostic Indicator Guidance" - The National GSF Centre's guidance for clinicians to support earlier recognition of patients nearing the end of life. September 2011
<http://www.goldstandardsframework.org.uk/Resources/Gold%20Standards%20Framework/General/Prognostic%20Indicator%20Guidance%20October%202011.pdf> (last accessed January 2013).
58. Grandi Insufficienze d'Organo "End Stage": Cure intensive o cure palliative? "Documento Condiviso per una pianificazione delle scelte di cura."
[http://www.personaedanno.it/attachments/article/43202/INSUFFICIENZE CRONICHE END STAGE.pdf](http://www.personaedanno.it/attachments/article/43202/INSUFFICIENZE_CRONICHE_END_STAGE.pdf)).
59. Masso M, Allingham SF, Banfield M et al.: Palliative Care Phase: Inter-rater reliability and acceptability in a national study. *Palliat Med* 2015; 29: 22-30.
60. Quill TE and Abernethy AP.: Generalist plus Specialist Palliative Care - Creating a More Sustainable Model. *N Engl J Med* 2013; 28: 1173-5.
61. Mayo Clin Proc. August 2013; 88(8):859-865
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.020>

www.mayoclinicproceedings.org.

63. Agenas Glossario - link per la consultazione on-line: <http://agenas-buonepratiche-cp.it/survey/glossario.faces>.

64. Greer JA, Jackson VA, Meier DE et al.: Early Integration of Palliative Care Services With Standard Oncology Care for Patients With Advanced Cancer, *CA Cancer J Clin* 2013; 63:349-363.

65. Murtagh F: Can palliative care teams relieve some of the pressure on acute services? All the evidence points that way; commissioners take note - *BMJ* 2014;348:g3693 doi: 10.1136/bmj.g3693 (Published 6 June 2014).

66. Gamondi C, Larkin P and Payne S: Core competencies in palliative care: an EAPC White Paper on palliative care education - part 1. *Eur J Palliat Care* 2013; 20: 140-5.

67. Smith TJ, Hillner BE: Bending the cost curve in cancer care. *N Engl J Med* 2011;364; 2060-65.

68. Hui D, Kim SH, Kwon JH, et al: Access to palliative care among patients treated at a comprehensive cancer center.

69. *Oncologist* 17:1574-1580, 2012

70. Zagonel V, Galliano A: *Il sistema oncologia a cura di Luisa Fioretto e Giampiero Fasola Edizioni Giovanni Fioriti s.r.l.* 2015

71. Astrow AB, Popp B: The palliative care information act in real life. *N Engl J Med* 2011;364(20):

72. Brinkman-Stoppelenburg A, Rietjens JAC, and van der Heide A: The effects of advance care planning on end-of-life care: A systematic review. *Pall Med* 2014; 28: 1000-1025.

73. Gori S, Greco MT, Catania C et al.: AIOM Group for the Informed Consent in Medical Oncology- A new informed consent form model for cancer patients: Preliminary results of a prospective study by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM) IN Patient Education and Counseling journal homepage: www.elsevier.co/locate/pateducou.

74. Kotronoulas G, Kearney N, Maguire R et al.: What is the value of the routine use of patient-reported outcome measures toward improvement of patient outcomes, processes of care, and health service outcome in cancer care? A systematic review of controlled trials. *J Clin Oncol.* 2014 May 10;32(14):1480-501.

75. Sigurdardottir KR, Kaasa S, Rosland JH et al.: The European Association for Palliative Care basic dataset to describe a palliative care cancer population: Results from an international Delphi process *Palliat Med.* 2014 Feb 6;28(6):463-473.

76. Harding R, Simon ST, Benalia H et al.: The PRISMA Symposium 1: outcome tool use. Disharmony in European outcomes research for palliative and advanced disease care: too many tools in practice. *J Pain Symptom Manage.* 2011 Oct;42(4):493-500.

77. Bausewein C, Le Grice C, Simon S et al.: The use of two common palliative outcome measures in clinical care and research: a systematic review of POS and STAS. *Palliat Med.* 2011 Jun;25(4):304-13.

78. Parikh RB, Kirch RA, Brawley OW Advancing a quality of life agenda in cancer advocacy. Beyond the war metaphor *JAMA Oncology* 2015 1: 423

79. Hui D, Kim YJ, Park JC, et al: Integration of Oncology and Palliative

Care: A Systematic Review. *Oncologist* 20:77-83, 2015

80. Hui D, Bansal S, Strasser F et al.: Indicators of Integration of Oncology and Palliative Care Programs: An International Consensus. *Ann Oncol.* 2015 Jun 18. pii: mdv269.

81. Linee guida AIOM. Assistenza psico-sociale dei malati oncologici. Edizione 2019.

82. Dina Di Giacomo, a cura di - Psiconcologia innovativa per giovani donne con cancro al seno - Franco Angeli 2019

83. NCCN Guidelines version 2.2018 Distress Management. 2018

84. M. Biondi, A. Costantini, Thomas N. Wise - Psiconcologia - Raffaello Cortina Editore 2013.

85. Modello di Engagement: G. Graffigna & S. Barello - Engagement: un nuovo modello di partecipazione in sanità - Pensiero scientifico Editore 2018

86. Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida Roma, 15 marzo 2024

87. Statement sull'uso della Mammografia con MdC (CEM) in Italia A cura della Sezione di Studio di Senologia della Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica Massimo Calabrese, Stefania Montemezzi, Gianfranco Paride Scaperrotta, Valentina Iotti, Maria Adele Marino, Giuseppe Di Giulio, Marco Moschetta, Giulia Bicchierai Approvato dal CD della SIRM in data 14 giugno 2022

88. European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO, Rubio et al, *European Journal of Surgical Oncology, European Journal of Surgical Oncology* 50 (2024) 107292.

89. European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO Isabel T. Rubio a,c,v,* , Lynda Wyld b,w, Lorenza Marotti c , Alexandra Athanasiou d , Peter Regitnig e , Giuseppe Catanuto f,g , Jan W. Schoones h , Marzia Zamboni i, Julia Camps j , Donatella Santini k , Jill Dietz l , Francesco Sardanelli m,n , Zsuzsanna Varga o , Marjolein Smidt p,q , Nisha Sharma r , Abeer M. Shaaban s,t , Fiona Gilbert- *European Journal of Surgical Oncology- Jan. 2024*

90. (Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group Mosele, F. et al. *Annals of Oncology, Volume 31, Issue 11, 1491 - 1505.*

91. PATINA: A randomized, open label, phase III trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib + Anti-HER2 therapy + endocrine therapy (ET) vs. anti-HER2 therapy + ET after

92. induction treatment for hormone receptor positive (HR+)/HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) Loibl, S. et al.

93. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, Chiu JW, Xu B, Hamilton E, Madhusudan S, Iwata H, Altintas S, Henning JW, Curigliano G, Perez-Garcia JM, Kim SB, Petry

94. V, Huang CS, Li W, Frenel JS, Antolin S, Yeo W, Bianchini G, Loi S, Tsurutani J, Egorov A, Liu Y, Cathcart J, Ashfaq S, Cortés J. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with

HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jan 14;401(10371):105-117.

95. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, Müller V, Niikura N, Viale G, Bartsch R, Kurzedder C, Higgins MJ, Connolly RM, Baron-Hay S, Gión M, Guarneri V, Bianchini G, Wildiers H, Escrivá-de-Romaní S, Prahlanan M, Bridge H, Kuptsova-Clarkson N, Scotto N, Verma S, Lin NU; DESTINY-Breast12 study group. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nat Med*. 2024 Dec;30(12):3717-3727. doi:10.1038/s41591-024-03261-7. Epub 2024 Sep 13. Erratum in: *Nat Med*. 2024 Dec;30(12):3780. doi:10.1038/s41591-024-03349-0. PMID: 39271844; PMCID: PMC11645283.

96. 328TiP Phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) with or without pertuzumab vs ataxane, trastuzumab and pertuzumab in first-line (1L), human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC): DESTINY-Breast09 Tolaney, S.M et al., *Annals of Oncology*, Volume 32, S507 - S508

97. Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, Murthy R, Okines A, Paplomata E, Cameron D, Carey LA, Gelmon K, Hortobagyi GN, Krop I, Loibl S, Pegram M, Slamon D, Ramos J, Feng W, Winer E. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2022 Mar;33(3):321-32doi:10.1016/j.annonc.2021.12.005. Epub 2021 Dec 23. Erratum in: *Ann Oncol*. 2023 Jul;34(7):630. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.005. PMID: 34954044.

98. Lu YS, Mahidin EIBM, Azim H, Eralp Y, Yap YS, Im SA, Rihani J, Gokmen E, El Bastawisy A, Karadurmus N, Lim YN, Lim CS, Duc LT, Chung WP, Babu KG, Penkov K, Bowles J, Alfaro TD, Wu J, Gao M, Slimane K, El Saghir NS. Final Results of RIGHT Choice: Ribociclib Plus Endocrine Therapy Versus Combination Chemotherapy in Premenopausal Women With Clinically Aggressive Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2024 Aug 10;42(23):2812-2821. doi: 10.1200/JCO.24.00144. Epub 2024 May 21. PMID: 38771995; PMCID: PMC11315404.

99. [https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029\(23\)00695-6/pdf](https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029(23)00695-6/pdf)

100. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, Mouret-Reynier MA, Sohn JH, Taylor D, Harnden KK, Khong H, Kocsis J, Dalenc F, Dillon PM, Babu S, Waters S, Deleu I, García Sáenz JA, Bria E, Cazzaniga M, Lu J, Aftimos P, Cortés J, Liu S, Tonini G, Laurent D, Habboubi N, Conlan MG, Bardia A. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol*. 2022 Oct 1;40(28):3246-3256. doi:10.1200/JCO.22.00338. Epub 2022 May 18. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2023 Aug 10;41(23):3962. doi: 10.1200/JCO.23.01239. PMID: 35584336; PMCID: PMC9553388.

101. Jhaveri KL, Lim E, Jeselsohn R, Ma CX, Hamilton EP, Osborne C, Bhawe M, Kaufman PA, Beck JT, Manso Sanchez L, Parajuli R, Wang HC, Tao JJ, Im SA, Harnden K, Yonemori K, Dhakal A, Neven P, Aftimos P, Pierga JY, Lu YS, Larson T, Jerez Y, Sideras K, Sohn J, Kim SB, Saura C, Bardia A, Sammons SL, Bacchion F, Li Y, Yuen E, Estrem ST, Rodrik-Outmezguine V, Nguyen B, Ismail-Khan R, Smyth L, Beeram M. Imlunestrant, an Oral Selective Estrogen Receptor Degradar, as Monotherapy and in Combination With Targeted Therapy in Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Phase Ia/Ib EMBER Study. *J Clin Oncol*. 2024 Dec 10;42(35):4173-4186. doi: 10.1200/JCO.23.02733. Epub 2024 Sep 6. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2025 Jan;43(1):114. doi: 10.1200/JCO-24-02470. PMID: 39241211; PMCID: PMC11637582.
102. Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, Hu X, Toi M, Jhaveri K, Krivorotko P, Loibl S, Morales Murillo S, Okera M, Nowecki Z, Park YH, Sohn JH, Tokunaga E, Yousef S, Zhukova L, Fulford M, Andrews H, Wadsworth I, D'Cruz C, Turner NC; CAPItello-291 study group. Capiwasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (CAPItello-291): patient-reported outcomes from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2024 Sep;25(9):1231-1244. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00373-5. PMID: 39214106.
103. Turner NC, Im SA, Saura C, Juric D, Loibl S, Kalinsky K, Schmid P, Loi S, Sunpaweravong P, Musolino A, Li H, Zhang Q, Nowecki Z, Leung R, Thanopoulou E, Shankar N, Lei G, Stout TJ, Hutchinson KE, Schutzman JL, Song C, Jhaveri KL. Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Oct 31;391(17):1584-1596. doi:10.1056/NEJMoa2404625. PMID: 39476340.
104. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, Diab S, Woodward N, Goodwin A, Yerushalmi R, Roché H, Im YH, Eiermann W, Quek RGW, Usari T, Lanzalone S, Czibere A, B.L, Martin M, Ettl J. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol*. 2020 Nov;31(11):1526-1535. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2098.
105. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, Tsurutani J, Ueno NT, Prat A, Chae YS, Lee KS, Niikura N, Park YH, Xu B, Wang X, Gil-Gil M, Li W, Pierga JY, Im SA, Moore HCF, Rugo HS, Yerushalmi R, Zagouri F, Gombos A, Kim SB, Liu Q, Luo T, Saura C, Schmid P, Sun T, Gambhire D, Yung L, Wang Y, Singh J, Vitazka P, Meinhardt G, Harbeck N, Cameron DA; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690. Epub 2022 Jun 5. PMID: 35665782; PMCID: PMC10561652.
106. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs physician's choice of chemotherapy (TPC) in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer (mBC) with prior endocrine therapy

- (ET): Primary results from DESTINY-Breast06 (DB-06). Journal of Clinical Oncology Volume 42, Number 17_suppl
107. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA10
108. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, Trédan O, Ciruelos E, Dalenc F, Gómez Pardo P, Jhaveri KL, Delaney R, Valdez T, Wang H, Motwani M, Yoon OK, Verret W, Tolaney SM. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Oct 21;402(10411):1423-1433. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01245-X. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37633306.
109. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer Authors: Peter Schmid, M.D.h.D., Sylvia Adams, M.D., Hope S. Rugo, M.D., Andreas Schneeweiss, M.D., Carlos H. Barrios, M.D., Hir oji Iwata, M.D., Ph.D., Véronique Diéras, M.D., N Engl J Med 2018;379:2108-2121 DOI: 10.1056/NEJMoA1809615
110. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Holgado E, Iwata H, Masuda N, Otero MT, Gokmen E, Loi S, Guo Z, Zhao J, Aktan G, Karantza V, Schmid P; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9. PMID: 33278935.
111. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019 April 1;30(4):558-566. doi: 10.1093/annonc/mdz012. PMID: 30689707; PMCID: PMC6503629.
112. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Brufsky A, Sardesai SD, Kalinsky K, Zelnak AB, Weaver R, Traina T, Dalenc F, Aftimos P, Lynce F, Diab S, Cortés J, Shaughnessy J, Diéras V, Ferrario C, Schmid P, Carey LA, Gianni L, Piccart MJ, Loibl S, Goldenberg DM, Hong Q, Olivo MS, Itri LM, Rugo HS; ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541. doi: 10.1056/NEJMoA2028485. PMID: 33882206.
- 113 https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG_C008_AIOM_Ca-mammario-avanzato-TTT2.pdf
- 114 Linee guida GIPAM 2021 - Soc. italiana di A. Patologica , citologia e diagnostica - divisione italiana della International Academy of Pathology
- 115 Loibl S, André F, Bachelot T, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann*

Oncol. 2024 Feb;35(2):159-182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38101773.

16 AIOM Linee Guida Carcinoma mammario in stadio precoce 2023.

117 Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014; 384:164-172.

118 Spring LM, Fell G, Arfe A et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. Clin Cancer Res 2020; 26:2838-2848.

119 Conforti F, Pala L, Sala I et al. Evaluation of pathological complete response as surrogate endpoint in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ 2021; 375:e066381.

120. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet. 2010 Jan 30;375(9712):377-84. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4. PMID: 20113825.

121. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):25-32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9. Epub 2011 Dec 6. PMID: 22153890.

122. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):791-800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7. Epub 2016 May 11. PMID: 27179402.

123 Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol. 2013 Sep;24(9):2278-84. doi: 10.1093/annonc/mdt182. Epub 2013 May 22. PMID: 23704196.

124. Minckwitz G von, Huang C-S, Mano MS et al. Trastuzumab Emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2019; 380:617-628.

125. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. N Engl J Med 2017; 376:2147-2159

126. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1 - or BRCA2-mutated breast cancer. N Engl J Med 2021; 384:2394-2405.

127. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic

variants in BRCA1/2 and high risk, early breast cancer. *Ann Oncol* 2022. doi:10.1016/j.annonc.2022.09.159.

128. Barnes LL, Chew J, Lem M, Park C, Yang JC, Prionas N, Piper M. Modifiable Postmastectomy Radiation Therapy Factors and Impact on Implant-Based Breast Reconstruction Outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2024 May;153(5):1000-1009. doi: 10.1097/PRS.0000000000010824. PMID: 37335545.

129. Sinnott CJ, Persing SM, Pronovost M, et al. Impact of Postmastectomy Radiation Therapy in Prepectoral Versus Subpectoral Implant-Based Breast Reconstruction. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(10):2899-2908. doi: 10.1245/s10434-018-6600-4. PMID: 29978367.

130. Zheng X, Liu J, Wen S, Lin S, Han Y, Xu Z. A Systematic Review and Meta-Analysis of Postmastectomy Radiation Therapy in Prepectoral Versus Subpectoral Implant-Based Breast Reconstruction. *Front Surg*. 2022;9:1019950. doi: 10.3389/fsurg.2022.1019950. PMID: 36439518;PMCID:PMC9681297.

131. Karami RA, Abou Ghanem O, Ibrahim AE. Radiotherapy and Breast Reconstruction: A Narrative Review. *Ann Breast Surg*. 2018;2:12. doi: 10.21037/abs.2018.06.01.

132. Cordeiro PG, Pusic AL, Disa JJ, McCormick B, Van Zee KJ. Postmastectomy Radiation Therapy and Two-Stage Implant-Based Breast Reconstruction: A Systematic Review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017 Dec;70(12):1630-1640. doi: 10.1016/j.bjps.2017.07.007. PMID: 28826784.

133. Jagsi R, Momoh AO, Qi J, et al. Impact of Radiotherapy on Complications and Patient-Reported Outcomes After Breast Reconstruction. *JAMA Surg*. 2018;153(10):90109. doi:10.1001/jamasurg.2018.1681. PMID:30003207.

134. Sadok N, Krabbe-Timmerman IS, van der Veen AJ, et al. Short-Term Quality of Life After Autologous Compared with Alloplastic Breast Reconstruction: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Plast Reconstr Surg*. 2023 Oct;152(4):62S-70S. doi: 10.1097/PRS.0000000000009999. PMID:37713579.

135. Augustin A, Morandi EM, Winkelmann S, et al. Long-Term Results After Autologous Breast Reconstruction with DIEP Versus PAP Flaps Based on Quality of Life and Aesthetic Outcome Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(3):737. doi: 10.3390/jcm12030737. PMID: 36770000.

136. Pusic AL, Matros E, Fine N, et al. Patient-Reported Outcomes 1 Year After Immediate Breast Reconstruction: Results of the Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2499-2506. doi:10.1200/JCO.2016.71.4111. PMID:28489576.

137. Liu Y, Wang Y, Wang Y, et al. Quality-of-Life Outcomes in Autologous and Implant-Based Breast Reconstruction After Postmastectomy Radiation Therapy. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023 Jul;11(7):e5065. doi: 10.1097/GOX.0000000000005065. PMID: 37509988; PMCID: PMC10390648.

139. Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA predittivo e preventivo nei tumori della mammella, dell'ovaio, del pancreas e della prostata AIOM 2021

140. PDTA per la presa in carico della persona con carcinoma mammario in Friuli Venezia Giulia

