Progetto promosso da

In collaborazione con

CARCINOMA MAMMARIO TRIPLO NEGATIVO | VADEMECUM

PRIMA VERSIONE: LUGLIO 2025

AGGIORNAMENTO: NOVEMBRE 2026

Coordinamento scientifico

Nicla La Verde
Direttore SC Oncologia Medica, PO Luigi Sacco - Polo Universitario ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

Referenti clinici e scientifici

Luisa Brogonzoli
Coordinatrice Centro Studi, Fondazione The Bridge

Maria Silvia Cona
Dirigente medico SC Oncologia Medica, PO Luigi Sacco - Polo Universitario ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

Laura Cortesi
Professore Associato Oncologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Reggio Emilia

Elisabetta Iannelli
Segretario Generale Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO)

Rosaria Iardino
Presidente Fondazione The Bridge, Centro Studi Bridge for Future – Università di Pavia

Nicla La Verde
Direttore SC Oncologia Medica, PO Luigi Sacco - Polo Universitario ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

Pietro Panizza
Primario UO Radiologia Senologica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Maria Carmela Piccirillo
Dirigente Medico Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli

Chiara Pilotti
Area Ricerca e Progettazione della Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO)

Adele Sgarella
Direttore UOC Chirurgia Generale III a indirizzo Senologico, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Supporto Metodologico per la definizione degli Statement

Roberto Papa
Responsabile SOSD Qualità, Rischio Clinico, Innovazione Gestionale e Tecnologica, Responsabile Sistema Qualità Integrato Clinical Risk manager Aziendale, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche

Valerio Mattia Scandali
Dirigente Medico Direzione Medica Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche

Estensori

Luisa Brogonzoli
Coordinatrice Centro Studi, Fondazione The Bridge

Chiara Cassani (sezione gestione menopausa iatrogena)
Dirigente Medico Dip. Materno-infantile: Ostetricia e Ginecologia, Policlinico San Matteo, Pavia

Maria Silvia Cona
Dirigente medico SC Oncologia Medica, PO Luigi Sacco - Polo Universitario ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

Eva Massari
Ricercatrice Centro Studi, Fondazione The Bridge

Laura Valentini
Ricercatrice Junior Centro Studi, Fondazione The Bridge

Roberto Papa (sezione definizione degli Statement)
Responsabile SOSD Qualità, Rischio Clinico, Innovazione Gestionale e Tecnologica, Responsabile Sistema Qualità Integrato Clinical Risk manager Aziendale, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche

Elisabetta Iannelli (sezione 5. diritti di pazienti e caregiver oncologici)
Segretario Generale Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO)

Segreteria organizzativa

Simona Iardino
Project Management e Comunicazione, Fondazione The Bridge

SOMMARIO

INTRODUZIONE 5
1. METODI 6
1.1 Gruppo di lavoro 6
1.2 La definizione degli Statement: costruzione e votazione 7
1.3 La survey 9
1.3.1 Risultati principali 10
2. IL CARCINOMA MAMMARIO TRIPLO NEGATIVO 11
2.1 La mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 12
3. LE FASI DELLA PRESA IN CARICO 15
3.1 PREVENZIONE 15
3.1.1 Screening della popolazione generale 16
3.1.2 Sorveglianza sulla popolazione ad alto rischio 18
3.1.3 Il ruolo del Medico di Medicina Generale (MMG) 22
3.2 DIAGNOSI 23
3.2.1 Statement 26
3.2.2 Annotazioni di base 29
3.2.3 Esame clinico e diagnostica per immagini 29
3.2.4 Istologia, immunoistochimica e test BRCA 30
3.2.5 Stadiazione 32
3.2.6 Tempistiche 32
3.3 PRESA IN CARICO 33
3.3.1 Statement 33
3.3.2 La Breast Unit: composizione e attività 36
3.3.3 Approfondimento: La presa in carico ginecologica 38
3.3.4 Approfondimento: la presa in carico nutrizionale 40
3.3.5 Tra ospedale e territorio 42
3.4 TERAPIA 44
3.4.1 Statement 47
3.4.2 Il percorso chirurgico 52
3.4.3 Il percorso di terapia medica 54
3.4.4 Impatto sulla qualità della vita 56
3.5 FOLLOW-UP 57

3.5.1 Statement 57
3.5.2 Programma di follow-up 58
3.5.3 Le attività di counseling 59
3.5.4 Bisogni della paziente in follow-up 60
3.6 SUPPORTO ALLA QUALITA' DELLA VITA NELLE FASI TERMINALI 61
4. I DIRITTI DI PAZIENTI E CAREGIVER ONCOLOGICI 62
BIBLIOGRAFIA 66
ALLEGATI 71
Allegato 1. Composizione gruppi di lavoro 71
Allegato 2. Statement 73
Allegato 3. Survey indirizzata alle Breast Unit – Progetto carcinoma mammario triplo negativo 91
Analisi survey indirizzata alle Breast Unit – progetto carcinoma mammario triplo negativo 91

INDICE DEI BOX

Box 1. Riferimenti regionali rispetto alla proposta di screening mammografico 17
Box 2. Test BRCA: eleggibilità 19
BOX 3. Aggiornamento LEA 2026: Test BRCA e percorsi di sorveglianza attiva 20
Box 4. Approfondimento familiarità: Emilia-Romagna 21
Box 5. Effetto Jolie 21
Box 5. Test BRCA 30
Box 6. External Breast Unit: Figure necessarie. Nostra elaborazione 37
Box 7. BEST PRACTICE: Centro Tumori Eredo Familiari dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena 40
Box 8. BEST PRACTICE: Il percorso nutrizionale presso l'Istituto Oncologico Veneto 40
Box 9. BEST PRACTICE: l'aspetto nutrizionale nelle Pancreas Unit 41
Box 10. BEST PRACTICE: Regione Veneto, Palestre della Salute 42
Box 11. BEST PRACTICE: Regione Lombardia: "Sviluppo di percorsi oncologici in continuità ospedale-territorio in Regione Lombardia" 42
Box 12. Le tecniche chirurgiche 53
Box 13. DRG e rimborsi per procedure chirurgiche 53

INTRODUZIONE

Il trattamento del tumore alla mammella rappresenta una realtà di cura consolidata nell'ambito delle Breast Unit[1] italiane, grazie all'esistenza di validate linee guida e di specifici Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA). L'ambito di patologia è inoltre caratterizzato dalla presenza di una community di pazienti cospicua ed esperta.

Tra i diversi sottotipi di tumori mammari, il tumore del seno triplo negativo (abbreviato TNBC, dall'inglese Triple - Negative Breast Cancer) rappresenta il più sguarnito in termini di specifici PDTA e percorsi dedicati. Ne consegue che la presa in carico delle pazienti possa avvenire in maniera differente sul territorio nazionale, e che vi sia una certa disomogeneità di approccio rispetto a percorsi preventivi, diagnostici, di cura e follow up.

Il TNBC è per altro il più aggressivo tra i tumori mammari a causa della sua elevata velocità di crescita, del maggior rischio di recidive e della mancanza di terapie mirate. **Il suo nome, infatti, deriva dal fatto che sulle sue cellule non sia presente nessuno dei principali bersagli molecolari[2] per cui a oggi esistono trattamenti specifici, e che permettono di trattare in maniera più efficace gli altri tipi di tumori della mammella.**

Tenendo ben chiare queste premesse si evince l'importanza di tre fattori chiave per riuscire a combattere questa neoplasia: il *tempo,* l'*alta specializzazione clinica* e la *multidisciplinarietà*.

Da qui nasce l'esigenza di realizzare un Vademecum (e, parallelamente, un Patient Journey[3]) che porti alla creazione di un possibile percorso ideale dal punto di vista organizzativo nei diversi setting di cura dei TNBC. Attraverso tale percorso ciascun paziente potrà ricevere l'assistenza specialistica specifica di cui ha bisogno, riducendo i tempi legati all'orientamento nel Sistema, migliorando l'aderenza alla terapia e, di conseguenza, l'efficacia dei trattamenti. In sintesi, il Vademecum vuole essere un documento - diretto principalmente agli operatori sanitari, alle associazioni di pazienti e caregiver e ai policy maker – che ha l'obiettivo di **contribuire all'individuazione di un possibile percorso di presa in carico** tenendo conto tanto dell'evidenza clinica, quanto delle possibili criticità esistenti, e fornendo spunti di miglioramento sulla base dei dati raccolti.

Il Vademecum è stato realizzato da un gruppo di lavoro formato da esperti che, partendo dalla letteratura e dalla pratica clinica, ha individuato il perimetro e le indicazioni che, a oggi, possono rappresentare un eccellente percorso di cura per il TNBC.

Il presente lavoro si propone di:

- evidenziare le criticità attualmente presenti a livello organizzativo;
- riunire le indicazioni provenienti da molteplici fonti (Linee Guida nazionali e internazionali, letteratura scientifica, pareri tecnici e interviste a key stakeholder clinici) con l'obiettivo di poter delineare e presentare indicazioni per la realizzazione di un percorso di cura che possa essere definito e condiviso, anche in chiave di sostenibilità.

[1] Per un approfondimento sulla Breast Unit, si veda la sezione 3.3.2.

[2] I principali bersagli molecolari corrispondono tipicamente al recettore degli estrogeni, al recettore del progesterone e al recettore 2 del fattore di crescita dell'epidermide (HER-2).

[3] Il Patient Journey è disponibile alla pagina https://www.fondazionethebridge.it/work/patient-journey-del-carcinoma-mammario-triplo-negativo/

NOTA

Considerato che, da un punto di vista epidemiologico, il tumore mammario è presente prevalentemente tra i soggetti di sesso femminile e più raramente in quello maschile, in questo documento si farà largamente uso del femminile, pur considerando la presenza di pazienti di sesso maschile.

1. METODI

Per formulare un documento che sia quanto più esaustivo e che prenda anche in considerazione lo stato dell'arte delle Breast Unit italiane, il percorso di lavoro ha previsto il coinvolgimento di vari attori.

Inoltre, per garantire le specificità sia del Vademecum che del Patient Journey, si è scelta la via di una costruzione partecipativa che coniugasse le caratteristiche del rigore scientifico alla facilità d'uso e all'immediatezza della comprensione, tenendo conto delle evidenze scientifiche e delle relative indicazioni rispetto alla presa in carico, e della disomogeneità di servizi e strutture che si rilevano sul territorio nazionale.

Il percorso attuato ha consentito di analizzare i diversi «colli di bottiglia» del processo, individuando con gli stakeholder coinvolti possibili soluzioni, in un'ottica di sanità sempre più partecipata grazie al coinvolgimento di associazioni pazienti e caregiver, sanitari e società scientifiche. Il confronto con gli stakeholder ha permesso, nello specifico, di mettere a fuoco obiettivi, luoghi e modalità d'intervento per ognuna delle principali fasi della presa in carico.

I risultati ottenuti sono confluiti in due documenti idonei ai diversi interlocutori: Vademecum e Patient Journey[4].

Strumento	Caratteristiche	Stakeholder principali
Vademecum	Descrizione del percorso attraverso l'elenco dettagliato di Statement e indicazioni relative possibili criticità e strumenti di miglioramento	• Operatori sanitari • Policy maker • Associazioni di pazienti e caregiver
Patient Journey	• Indicazione miglior percorso basato su rigore scientifico, ma sintetico e chiaro • Inserimento di un glossario • Ampio utilizzo di infografica	• Pazienti, familiari, caregiver

TABELLA 1. GLI OUTPUT DEL PERCORSO

1.1 GRUPPO DI LAVORO

La prima azione fondante dell'intero progetto proposto da Fondazione The Bridge, AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) e FAVO (Federazione Italiana Delle Associazioni Di Volontariato In Oncologia) in collaborazione con Bridge for Future ha riguardato l'individuazione di un gruppo di lavoro tecnico, costituito da specialisti rilevanti per la definizione del percorso di cura per il TNBC, ovvero

[4] Il Patient Journey è disponibile alla pagina https://www.fondazionethebridge.it/work/patient-journey-del-carcinoma-mammario-triplo-negativo/

professionisti operanti nelle Breast Unit a livello nazionale e rappresentanti degli Enti promotori[5], in modo da integrare diversi saperi ed esperienze sul tema[6].

Compiti del gruppo tecnico sono stati:

- co-design progettuale;
- individuazione dei principali Statement[7] considerati fondamentali per la presa in carico di pazienti affetti da TNBC;
- individuazione di altri key-stakeholder, ovvero ulteriori figure coinvolte nel percorso di cura, inclusa la parte associativa che offre assistenza e supporto a pazienti con TNBC, con cui ampliare il confronto[8].

Il gruppo dei Key stakeholder ha contribuito attivamente alla produzione delle conoscenze necessarie per la definizione degli Statement, attraverso una serie di interviste semi-strutturate, e alla loro votazione.

1.2 LA DEFINIZIONE DEGLI STATEMENT: COSTRUZIONE E VOTAZIONE

In ogni sua fase, il processo ha seguito modalità di costruzione partecipativa.

Per la costruzione degli Statement si è partiti da una prima analisi propedeutica che ha permesso di:

- individuare e mettere a sistema Linee Guida, PDTA e materiali informativi ufficiali rivolti alle pazienti a livello nazionale e internazionale sul tumore mammario triplo negativo;
- mappare PDTA e normativa a carattere regionale riguardanti più genericamente il cancro alla mammella;
- mappare le Breast Unit italiane, azione utile per osservare la loro diffusione e poter individuare i centri specializzati nel trattamento del TNBC e i relativi approcci terapeutici.

Tale analisi da una parte ha confermato l'insufficienza di materiale specifico sul tema rispetto all'identificazione di un possibile percorso ideale per la paziente, dall'altra ha permesso l'estrapolazione di Statement che, seppur non specifici, sono ritenuti indispensabili perché comuni ad altri percorsi di cura.

Il successivo confronto interno al gruppo tecnico e le interviste rivolte ai key stakeholder hanno contribuito ad arricchire i punti di vista e le conoscenze precedentemente assunte, facendo emergere differenti esperienze, best practice, criticità, unmet needs e indicazioni di miglioramento rispetto alle fasi del percorso di cura.

Frutto del lavoro sono state la definizione e la selezione di un insieme di Statement già codificati in linee guida e nella pratica clinico assistenziale. Con il termine **Statement**, in questa sede, si fa riferimento a un insieme di affermazioni o dichiarazioni che possono essere riconducibili a due macrocategorie di fonti:

[5] Fondazione The Bridge, Aiom, Favo.
[6] Per la lista completa dei componenti del Gruppo di lavoro tecnico si veda l'Allegato 1.
[7] Gli Statement (o dichiarazioni) possono essere definiti come affermazioni o dichiarazioni volte a descrivere le condizioni, i sintomi o le caratteristiche di un individuo nel contesto di una specifica patologia. Vengono utilizzati per formulare diagnosi, valutare il trattamento adeguato e comunicare informazioni tra i professionisti; inoltre consentono di comunicare in modo chiaro e conciso le informazioni facilitando la collaborazione tra i membri del team di cura e garantendo una valutazione completa del paziente.
[8] Per la lista completa dei componenti del Gruppo di lavoro key stakeholder si veda l'Allegato 1.

- raccomandazioni in senso stretto estrapolate da studi di editoria secondaria riassumibili in Linee guida, revisioni sistematiche con o senza metanalisi, studi di Health Technology Assessment o documenti di consenso di Società scientifiche;
- esperienza portata dai componenti del gruppo di lavoro e dai key stakeholder e introdotti come good practice point (GPP)[9].

Sono stati elaborati 117 Statement[10], che hanno rappresentato il corpo delle fasi successive del lavoro, nonché del presente documento.

Per un confronto sul consenso presente tra i membri dei gruppi di lavoro, gli Statement sono stati oggetto di un processo di votazione in più tempi, basato su criteri di pertinenza e importanza del contenuto e realizzato con il supporto di esperti metodologi[11] seguendo il metodo Delphi RAND/UCLA modificato[12] [13].

Il metodo Delphi fu ideato e utilizzato per la prima volta nel 1948 dalla RAND Corporation, come sistema per orientare i processi decisionali di un gruppo di esperti. Nasce dall'idea antica che "due teste pensanti sono meglio di una", in particolare in ambiti non contraddistinti da conoscenza consolidata e univoca, e si è sviluppato come alternativa alle discussioni faccia-a-faccia, dove spesso, soprattutto in presenza di esperti, possono emergere processi di:

1) influenza da parte di individui dominanti,
2) distrazioni legate al fatto che, in diverse situazioni, è stato dimostrato come l'attenzione dei partecipanti sia più focalizzata sul parlare di interessi personali che sul risolvere il problema e venga esercitata una pressione al conformismo da parte del gruppo (*Encyclopedia of Operations Research & Management Science*)[14].

Ciò è avvenuto in prima battuta tramite l'invio di un modulo nel quale, per ogni Statement individuato, si è richiesto di indicare il grado di rilevanza in una scala da 1 a 9 (1 = sicuramente irrilevante, 9 = sicuramente rilevante, 5 = incerto).

Lo strumento di votazione è stato costruito con domande precompilate, implementato con tecnica CAWI (Computer-Assisted Web Interviewing) e inviato a tutti i membri di entrambi i gruppi, affinché il giudizio risultante rispecchiasse conoscenze ed esperienze delle varie figure coinvolte.

Una volta raccolti i risultati, sono stati evidenziati gli insiemi di Statement per cui:

- vi era un consenso sulla loro rilevanza (da 9 a 7) → Statement "promossi"
- erano ritenuti poco/per nulla rilevanti (da 1 a 3) → Statement "bocciati"

[9] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *A guideline developer's handbook*. Edinburgh: SIGN; 2019. Disponibile alla pagina: http://www.sign.ac.uk

[10] Per la lista completa, corredata dal giudizio risultante dal processo di votazione, si veda l'Allegato 2.

[11] Per il supporto metodologico, sono stati coinvolti:
Roberto Papa, Responsabile SOSD Qualità, Rischio Clinico, Innovazione Gestionale e Tecnologica, Responsabile Sistema Qualità Integrato Clinical Risk manager Aziendale, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche;
Valerio Mattia Scandali, Dirigente Medico, Direzione Medica Ospedaliera Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche.

[12] Fitch K., ed., *The Rand/UCLA Appropriateness Method User's Manual*. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2001

[13] Bilò MB, Corsi A, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Quercia O, Mauro M, Novembre E, Micheletti R and Papa R. *Development of a model care pathway for the management of Hymenoptera venom allergy: evidence-based key interventions and indicators*, in "Clinical and Translational Allergy", Vol. 10, no. 8, 2020.

[14] Ramsey R. *Encyclopedia of Operations Research & Management Science. Reference Reviews, Vol. 17 No. 4, 2003, pp. 22-23.*

- vi era un consenso inferiore ai 2/3 dei votanti nell'indicazione della fascia di rilevanza, o per i quali, esclusi i giudizi estremi, la mediana risultante rientrasse nella fascia di incertezza (da 4 a 6)→ Statement "incerti"

Gli Statement identificati come incerti sono stati oggetto di una seconda votazione finalizzata a escludere eventuali incomprensioni relativamente alla loro formulazione o al loro contenuto. Questa votazione ha assunto la forma di un Consensus Meeting nel quale i membri del gruppo tecnico e i key stakeholder sono stati invitati a partecipare in presenza per la discussione e una nuova votazione di tali Statement. I risultati sono stati elaborati e analizzati seguendo gli stessi criteri del primo passaggio della votazione, e gli Statement nuovamente incerti o per i quali vi era consenso circa la scarsa rilevanza (fascia da 1 a 3) sono stati messi in evidenza e da quel momento considerati a piè di lista rispetto agli altri visto che il metodo non prevede il consenso sulla rilevanza di tutti gli Statement indagati.

Alla fine dei due round di votazione, 2 dei 117 Statement complessivi non hanno soddisfatto i criteri per l'approvazione (vedi Allegato 2).

Ai risultati delle votazioni ha fatto seguito un lavoro congiunto tra Fondazione The Bridge e il gruppo tecnico per l'organizzazione degli Statement nelle diverse fasi del percorso di cura, così come la creazione di un testo più coeso e fruibile per la diffusione.

Gli Statement definitivi costituiscono il fulcro del presente Vademecum; essi rappresentano infatti la sintesi di un insieme di affermazioni che riuniscono raccomandazioni presenti in Linee Guida italiane e internazionali, così come osservazioni e pareri tecnici finalizzati a identificare buone pratiche applicabili al percorso di cura del TNBC.

1.3 LA SURVEY

Ai fini della produzione di un documento aderente alla realtà dei processi di cura esistenti, Fondazione The Bridge, AIOM e FAVO, con il patrocinio di Senonetwork[15], hanno realizzato un questionario indirizzato ai direttori delle Breast Unit italiane (Allegato 3).

Il questionario è stato costruito attraverso 24 items derivanti dalla lista degli Statement votati, selezionati in base alla rilevanza per l'obiettivo e pensati per i destinatari.

Per ognuno di questi Statement, i votanti sono stati invitati a esprimere un giudizio attraverso l'impiego di una scala Likert (da 1 = Per nulla a 5 = Estremamente) con la quale andare a definire l'importanza dello Statement rispetto al percorso di cura e al livello di reale implementazione presso la Breast Unit, nonché il contesto di pertinenza.

Il questionario è stato costruito con metodo misto, alternando domande auto-compilate a campi aperti, e implementato con tecnica CAWI (Computer-Assisted Web Interviewing), diffuso online e inviato alle direzioni strategiche delle strutture coinvolte, al fine di far pervenire la votazione ai direttori delle Breast Unit precedentemente mappate.

L'indagine così condotta ha potuto offrire una valutazione aggiornata delle aree prioritarie di intervento secondo il punto di vista dei diversi responsabili e individuare eventuali limiti del Servizio Sanitario Nazionale nel rispondere o meno alle richieste e ai bisogni descritti dagli *stakeholder*. Le informazioni emerse sono state dunque integrate nell'esposizione del percorso ottimale di cura per TNBC, al fine di ancorare questo lavoro alle realtà dei centri di cura esistenti.

La survey è stata messa online il 4 dicembre 2024, successivamente diffusa e chiusa il 4 febbraio 2025.

[15] https://www.senonetwork.it/

1.3.1 Risultati principali

Dai risultati della survey **non sembrano emergere particolari criticità rispetto ai livelli di importanza e implementazione attribuiti** dagli intervistati alle buone pratiche di cura considerate. Questo dato indica che all'interno delle diverse Breast Unit italiane sembrerebbe esserci un'adesione e attuazione condivisa riguardo agli aspetti del percorso di cura indagati.

Per quanto riguarda invece i quesiti legati ai servizi sul territorio, emerge un maggiore gap tra le due dimensioni importanza/implementazione: mentre viene riconosciuta la rilevanza della figura del medico di medicina generale nel percorso di cura, il suo coinvolgimento e la sua partecipazione sembrano invece essere inferiori, per fattori che potrebbero essere attribuibili a uno scarso coordinamento con i team multidisciplinari e una non sempre adeguata preparazione su temi specifici riguardanti la prevenzione e cura del TNBC.

Per un'analisi completa delle risultanze si rimanda all'Allegato 3.

2. IL CARCINOMA MAMMARIO TRIPLO NEGATIVO

Il carcinoma della mammella[16] è il tumore più frequentemente diagnosticato nelle donne in Italia, rappresentando circa il 30% del totale[17]. Secondo i dati AIOM, nel 2023 sono state stimate circa 55.900 nuove diagnosi e pur prevedendo un aumento nei prossimi anni[18] con leggera crescita dell'incidenza, soprattutto nelle donne più giovani, è bene sottolineare che la mortalità è, invece, in diminuzione.

Esistono diversi tipi di tumore al seno e vari modi per classificarli[19]. La maggior parte dei tumori al seno sono carcinomi che originano dalle cellule epiteliali. Principalmente è possibile distinguere tra:

- ✓ carcinoma duttale: ha origine dalle cellule dei dotti (condotti che si trovano all'interno della ghiandola mammaria) ed è il più comune, riscontrato tra il 70 e l'80% dei casi;
- ✓ carcinoma lobulare: ha origine nei lobuli (insieme di strutture ghiandolari all'interno del seno) insieme di strutture ghiandolari all'interno del seno) ed è meno frequente, copre infatti il 10-15% dei tumori;
- ✓ carcinoma intraduttale o *in situ*: è una forma non invasiva con una prognosi favorevole;
- ✓ carcinoma tubulare papillare, mucinoso cribriforme: sono forme meno comuni, e hanno una prognosi favorevole.

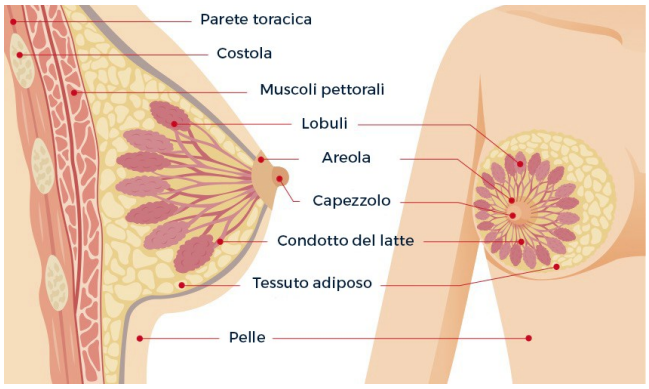


FIGURA 1. ANATOMIA DEL SENO FEMMINILE. FONTE: FREEPIK[20]

Inoltre, i tumori mammari vengono classificati in base all'espressione dei recettori ormonali e di Her2.

Il **tumore "triplo negativo" (TNBC)** deve il suo nome al fatto che le sue cellule sulla loro superficie non presentano recettori per gli estrogeni (ER) né per il progesterone (PgR) né grandi quantità di proteina HER2/neu. In altre parole, con **l'espressione triplo negativo si indica un insieme eterogeneo di tumori mammari, generalmente accomunati dalla negatività dei recettori degli estrogeni, del progesterone e di HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 - recettore 2 per il fattore di**

[16] Questo tipo di tumore può derivare da lesioni che possono interessare la mammella nella sua struttura anatomica, in particolare i dotti lattiferi e i lobuli. Considerando la composizione della ghiandola mammaria, il punto in cui si origina la maggior parte di questi carcinomi sono le cosiddette "unità terminali duttulo-lobulari" (TDLU), che rappresentano le strutture duttali nelle quali si ramificano i dotti galattoferi. Fonte: AIOM (2018). *Il Carcinoma Della Mammella*.

[17] Ministero della Salute, *Il tumore della mammella*, consultato 27 Novembre 2024, https://www.salute.gov.it/portale/tumori

[18] AIOM. *I numeri del cancro in Italia 2024*, disponibile alla pagina: https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/

[19] Fonte: www.airc.it

[20] https://it.freepik.com/vettori-premium/sezione-trasversale-di-anatomia-del-seno-femminile_9070865.htm

crescita epidermico umano). Al contempo, l'assenza di questi target implica l'impossibilità di utilizzare terapie che hanno come bersaglio questi recettori[21].

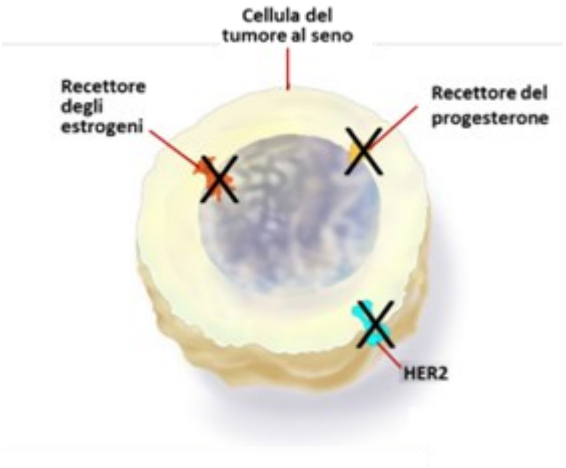


FIGURA 2. CARCINOMA TRIPLO NEGATIVO. NOSTRA TRADUZIONE DA: NIH, NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2024[22]

Il TNBC, che costituisce circa il 15% delle diagnosi di tumore mammario, conta intorno a 8.000 nuovi casi all'anno nel nostro Paese e approssimativamente lo stesso anche a livello globale.

A differenza degli altri tipi, colpisce maggiormente donne giovani, interessando soprattutto le fasce d'età inferiori ai 50 anni, e chi presenta mutazioni nei geni BRCA 1 (probabilità più elevata) e BRCA 2[23].

Il TNBC è ritenuto particolarmente aggressivo ed è caratterizzato da un'elevata capacità di diffusione e alta probabilità di recidiva nei primi 5 anni dalla diagnosi e di presentare metastasi a distanza.

2.1 LA MUTAZIONE DEI GENI BRCA1 E BRCA2[24]

I **geni BRCA (*BReast CAncer*) di tipo 1 e 2**[25] appartengono alla famiglia di geni che controlla la proliferazione cellulare e hanno il compito di regolare i meccanismi per riparare eventuali danni del DNA qualora, in quest'ultimo, si accumulino danni o errori nel corso della replicazione cellulare.

---

[21] Foulkes, W.D., Smith, I.E. and Jorge S. Reis-Filho, *Triple-Negative Breast Cancer* in "The New England Journal of Medicine" vol. 363, no. 20, 2010, pp. 1938–48, disponibile alla pagina https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1001389

[22] https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/triple-negative-breast-cancer

[23] Pankaj, K.; Rupali, A., *An Overview of Triple-Negative Breast Cancer*, in "Archives of Gynecology and Obstetrics" vol. 293, no. 2, 2016, pp.247–69, https://doi.org/10.1007/s00404-015-3859-y.

[24] Fondazione The Bridge, BRCA: dal "gene Jolie" all'appropriatezza preventiva e predittiva, Serie I quaderni di Fondazione The Bridge, 1/2021, scaricabile integralmente alla pagina https://www.fondazionethebridge.it/wp-content/uploads/2019/09/QUADERNO-BRCA-7.pdf

[25] La loro identificazione è avvenuta negli anni '90 grazie alle ricerche della genetista Mary-Claire King, impegnatasi, per due decenni, a scoprire quali ***geni*** fossero responsabili del tumore al seno e all'ovaio nelle donne; attraverso l'individuazione del BRCA1 sul ***cromosoma*** 17, nel 1994 venne trovato il gene BRCA2 sul ***cromosoma*** 13. Per un approfondimento sul tema si vedano, tra gli altri:

- Hall J., Lee M., Newman B., Morrow J., Anderson L., Huey B., King, M., *Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21* in "Science", Vol. 250, no. 4988, 1990, pp. 1684-1689, DOI: 10.1126/science.2270482
- Friedman L. S., Ostermeyer E. A., Szabo C. I., Dowd P., Lynch E D., Rowell S. E. King M., *Confirmation of BRCA1 by analysis of germline mutations linked to breast and ovarian cancer in ten families*, in "Nature Genetics", 1994, DOI: 10.1038/ng1294-399.
- Wooster R., Neuhausen SL., Mangion J., Quirk Y., Ford D., Collins N., et al., *Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13*, in "Science", 1994, DOI: 10.1126/science.8091231.

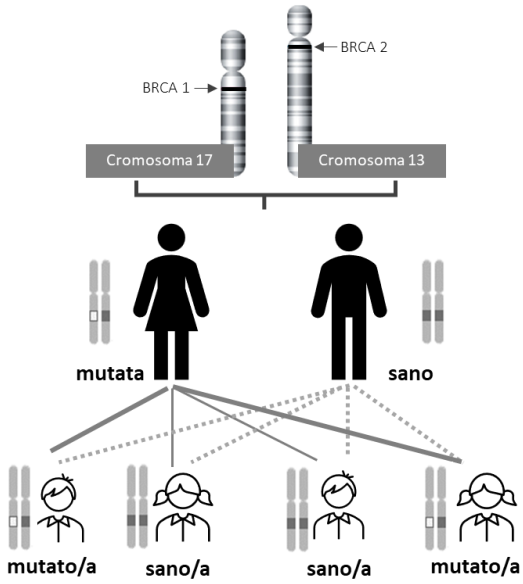
Il gene BRCA1 è localizzato sul cromosoma 17 mentre il gene BRCA2 è localizzato sul cromosoma 13.

I geni BRCA 1 e 2 possono avere delle mutazioni, dette **varianti patogenetiche**, in grado di predisporre il soggetto ad un aumento del rischio di sviluppare un ***cancro (neoplasia maligna)***, soprattutto all'ovaio e alla mammella ma anche – sebbene in percentuale inferiore – alla prostata e al pancreas[26]. Tali mutazioni possono insorgere sia nella popolazione femminile che in quella maschile. I soggetti che presentano una mutazione a carico di uno dei due ***geni*** in oggetto hanno anche più probabilità sviluppare neoplasie in un'età più giovane rispetto alla popolazione generale.

Le **mutazioni BRCA** possono essere sia **ereditarie** che **non ereditarie**.

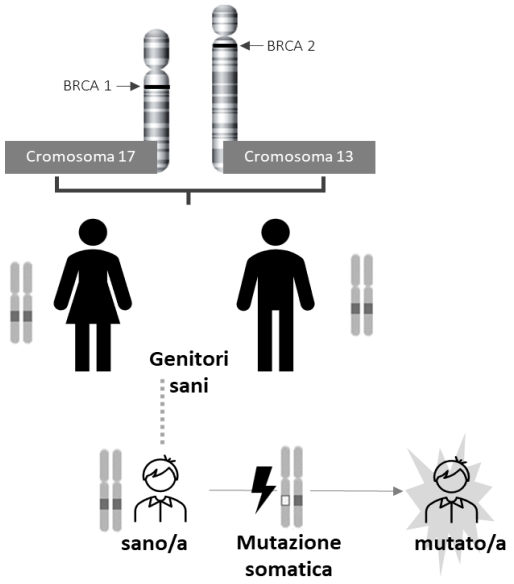
La variante patogenetica può essere ereditata da ambo i genitori, con una probabilità del 50%, sin dalla nascita (c.d. ***mutazione germinale***) ma, allo stesso modo, è ereditata anche la copia normale del gene.

La mutazione può anche essere acquisita, cioè presente come una degenerazione cellulare neoplastica; in questo casosi avrà la cosiddetta ***mutazione somatica***[27], che si ritrova solo nelle cellule tumorali, correlata a fattori acquisiti durante la vita di una persona, indipendente quindi dall'ereditarietà e non trasmissibile ai propri figli (si veda figura seguente, caso 2).



CASO 1: Trasmissione **ereditaria** e la **mutazione germinale**

- l'ereditarietà comporta unicamente la trasmissione della mutazione genetica germinale, indipendentemente dal sesso;
- lo sviluppo di una patologia non si verificherà con certezza, ma con una percentuale di rischio sicuramente più elevata rispetto alla popolazione non mutata (la percentuale varia a seconda del tipo di tumore considerato).



CASO 2: **Mutazione somatica** non ereditaria

La mutazione si presenta come alterazione assimilabile a tutte quelle che si possono evidenziare nello sviluppo di un tumore, indipendentemente dalla familiarità, ovvero come:

- mutazione non ereditaria;
- mutazione somatica dopo mutazione germinale (che determina il cancro in soggetti già predisposti).

FIGURA 3. I GENI BRCA E LE MUTAZIONI EREDITARIE E NON EREDITARIE. NOSTRA ELABORAZIONE

[26] Silvestri V., Leslie G., Barnes D.R., Ottini L., *Characterization of the cancer spectrum in men with germline BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants: Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA)*, in "JAMA Oncology", 2020, DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2134.

[27] NIH, National Cancer Institute, *BRCA Gene Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing*, 2020, disponibile alla pagina: https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet#what-are-brca1-and-brca2

In generale, le tipologie di ***cancro*** dipendenti da mutazione genetica BRCA sono particolarmente aggressive, soprattutto se non diagnosticate in tempo, ma l'ereditarietà ha una bassa incidenza nella genesi delle neoplasie maligne tumorali.

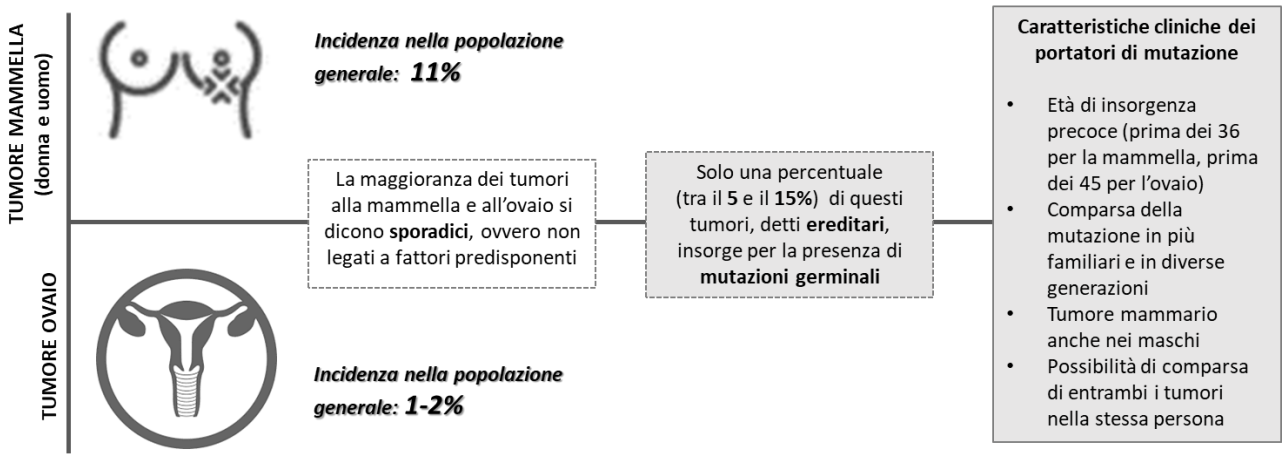


FIGURA 4. L'EREDITARIETÀ NEL TUMORE ALLA MAMMELLA E ALL'OVAIO. INCIDENZA E CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PORTATORI DELLA MUTAZIONE GERMINALE. NOSTRA RIELABORAZIONE DA IEO, ONCOGENETICA[28]

[28] https://www.ieo.it/it/PREVENZIONE/Tumori-ereditari/Oncogenetica/

3. LE FASI DELLA PRESA IN CARICO

Come detto, per la stesura del presente Vademecum e del Patient Journey, sono stati presi in considerazione i 115 Statement approvati in seguito alla votazione, suddivisibili nelle seguenti fasi:

1. Prevenzione
2. Diagnosi
3. Presa in carico
4. Terapia
5. Follow-up.

Di seguito, per ognuna delle fasi identificate, il contenuto degli Statement è sintetizzato in forma tabellare, utilizzando un linguaggio più discorsivo rispetto all'originale e riportando anche gli interventi chiave (o attività core) che ne derivano.

3.1 PREVENZIONE

La fase di prevenzione riguarda i programmi e gli interventi finalizzati al monitoraggio e all'eventuale identificazione precoce del TNBC, che ha come oggetto fasce della popolazione identificate come a rischio, ovvero maggiormente esposte alla probabilità di sviluppare questo tipo di tumore. Ciò avviene generalmente tramite attività di screening, i cui destinatari sono definiti dal Ministero della Salute, ma che ogni regione può estendere a seconda delle risorse disponibili anche a ulteriori fasce di popolazione.

Statement (semplificati e/o aggregati)	Attività core
In Italia, i programmi di screening mammografico prevedono l'esecuzione di una mammografia ogni 2 anni nelle donne tra i 50 e i 69 anni. *Si noti che in alcune regioni si effettuano:* *- estensione fino all'età di 74 anni;* *- estensione dello screening a donne tra 45 e 49 anni, con cadenza annuale.*	<u>Aziende Sanitarie locali</u>: Screening mammografico con mammografia ogni 2 anni nelle donne tra i 50 e i 69 anni. NOTA. In alcune regioni si effettuano: - estensione fino all'età di 74 anni; - estensione dello screening a donne tra 45 e 49 anni, con cadenza annuale. (vd BOX. 1)
È utile che il medico di medicina generale (MMG) informi le pazienti sui programmi di screening avviati dalle aziende sanitarie territoriali e verifichi che abbiano ricevuto l'invito e aderito al programma.	<u>MMG:</u> fornisce informazioni alle pazienti sui programmi di screening avviati dalle aziende sanitarie di riferimento e verifica che abbiano ricevuto l'invito e aderito al programma, motivandole a aderire.
La ricostruzione anamnestica e sistematica, effettuata dal Medico di Medicina Generale, a partire dalla storia personale e familiare di ogni soggetto è importante per evidenziare i casi di rischio familiare o ereditario (es. mutazione BRCA) e per indirizzare eventualmente la donna al medico genetista.	<u>MMG:</u> Ricostruzione anamnestica della storia personale e familiare di ogni soggetto per evidenziare i casi a rischio di tumori eredo-familiari (es. mutazione BRCA).
Alle donne che si trovano in una condizione di alto rischio dovuta a un'importante storia familiare di carcinoma mammario o a mutazione dei geni BRCA1 e/o BRCA2, deve essere offerto un programma di	<u>Alle persone</u> • ad alto rischio per importante storia familiare di carcinoma mammario

sorveglianza clinico/strumentale a partire dai 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane, che prevede RM mammaria con mezzo di contrasto annuale, ecografia mammaria annuale o mammografia (dopo i 35 anni) a 6 mesi dalla RM.	• portatrici di mutazione dei geni BRCA deve essere proposto di aderire ad un programma di sorveglianza clinico/strumentale a partire dai 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane.
Alle donne con mutazione genetica BRCA, specie se BRCA1, in alternativa al programma di sorveglianza clinico/strumentale deve essere offerto un intervento chirurgico di mastectomia per riduzione del rischio di contrarre carcinoma mammario.	Alle donne con mutazione di BRCA in alternativa al programma di sorveglianza clinico/strumentale può essere offerto un intervento chirurgico di mastectomia bilaterale profilattica per la riduzione del rischio di sviluppare un carcinoma mammario e ovariectomia, per il rischio relativo al tumore ovarico.
È auspicabile che, nella fase dello screening mammografico, sia messo a disposizione alle donne materiale finalizzato alla sensibilizzazione e informazione su temi quali nutrizione, attività fisica e corretti stili di vita.	Nella fase di screening mammografico, messa a disposizione alle donne di materiale (depliant, opuscoli, promemoria con link a siti affidabili, etc...) finalizzato alla sensibilizzazione e informazione su corretti stili di vita (nutrizione, attività fisica, etc...).

TABELLA 2. PREVENZIONE: TABELLA SINOTTICA

3.1.1 Screening della popolazione generale

Sulla base di evidenze di incidenza ed epidemiologia, così come di efficacia delle attività di screening, in Italia sono previsti programmi di controllo che identificano specifiche fasce di popolazione di riferimento. A livello nazionale, il programma di screening per il carcinoma mammario si rivolge alle donne di età compresa tra i 50 e i 69 anni, e prevede l'esecuzione di una mammografia ogni due anni[29]. La mammografia consiste in un esame radiologico della mammella che può contribuire all'identificazione precoce del tumore tramite il riscontro anche di lesioni difficilmente percepibili al tatto. In caso l'esame identifichi una lesione sospetta, verranno proposti ulteriori accertamenti diagnostici, meglio descritti nella sezione 4.2.

Le aziende sanitarie di appartenenza si occupano di invitare attivamente le donne all'adesione ai controlli previsti, i quali possono essere estesi dalle Regioni ad altre fasce.

Tutte le Regioni assicurano gli standard ministeriali, alcune offendo un servizio di prevenzione che prevede fasce d'età più ampie[30] (vedi BOX 1 nella pagina seguente).

Un altro intervento importante nella fase di prevenzione riguarda l'informazione e la promozione in termini di nutrizione, attività fisica e corretti stili di vita, fattori di prevenzione primaria che possono influire sulla salute e sul benessere delle persone. Ciò potrebbe avvenire tramite la messa a disposizione di opuscoli e materiale informativo al momento dell'appuntamento per lo screening mammografico, così da intercettare le persone già dalla fase inziale del percorso.

[29] Ministero della Salute, 'Screening per il cancro del seno', consultato 28 Novembre 2024, https://www.salute.gov.it/portale/tumori/dettaglioContenutiTumori.jsp?lingua=italiano&id=5542&area=tumori&menu=screening

[30] Come azione di potenziamento del servizio, a titolo di esempio, Regione Lombardia ha inoltre previsto, all'interno del DGR 3720, l'attivazione di percorsi di sviluppo dell'intelligenza artificiale applicata allo screening mammografico, con lo scopo di migliorare l'efficacia e l'efficienza dello screening fornendo un supporto decisionale al radiologo nonché di attivare percorsi di validazione in screening delle mammografie erogate al di fuori del programma di screening validando al contempo l'utilizzo della IA nello screening.

BOX 1. RIFERIMENTI REGIONALI RISPETTO ALLA PROPOSTA DI SCREENING MAMMOGRAFICO	
Abruzzo	• Annuale per donne in età compresa tra 45 e 49 anni • Ogni due anni per le fasce d'età 50-69 e 70-74
Basilicata	• Annuale per donne in età compresa tra 45-49 anni • Ogni due anni per le fasce d'età 50-69 e 70-74
Calabria	• Ogni due anni per donne in età compresa tra 50 e 69 anni
Campania	Ogni due anni per le fasce d'età: • 45- 69 nelle ASL NA1 Centro, NA2 Nord, NA3 Sud, Caserta • 50-69 nelle ASL di Salerno, Benevento, Avellino.
Emilia-Romagna	• Annuale per donne in età compresa tra 45 e 49 anni • Ogni due anni per donne in età compresa tra 50 e 74 anni
Friuli-Venezia Giulia	• Ogni due anni per donne in età compresa tra 45 e 69 anni
Lazio	• Ogni due anni per donne in età compresa tra 50 e 74 anni • Estensione (gratuita) alle donne tra i 45 e i 49 anni con specifica impegnativa del MMG
Liguria	• Ogni due anni per donne in età compresa tra 50 e 74 anni
Lombardia	• Annuale per donne in età compresa tra 45 e 49 anni • Ogni due anni per donne in età compresa tra 50 e 74 anni Le donne con pregresso cancro della mammella che escono dal percorso di follow-up in carico alla Breast Unit sono riassorbite dal programma di screening in accordo agli indirizzi regionali
Marche	• Ogni due anni per donne in età compresa tra 45 e 74 anni
Molise	• Ogni due anni per donne in età compresa tra 50 e 69 anni
Piemonte	• Ogni due anni per donne in età compresa tra 50 e 69 anni • Estensione con accesso spontaneo al programma: annuale per donne in età compresa tra 45 e 49 anni e per donne in età compresa tra 70 e 75 anni
Puglia	• Ogni due anni per donne in età compresa tra 50 e 69 anni
Sardegna	• Ogni due anni per donne in età compresa tra 50 e 69 anni
Sicilia	• Ogni due anni per donne in età compresa tra 50 e 69 anni.
Toscana	• Annuale per donne in età compresa tra 45 e 49 anni • Ogni due anni per donne in età compresa tra 50 e 74 anni
Trentino-Alto Adige	• Ogni due anni per donne in età compresa tra 50 e 74 anni
Umbria	• Ogni due anni per donne in età compresa tra 50 e 74 anni
Val d'Aosta	• Annuale per donne in età compresa tra 45 e 49 anni, con adesione spontanea • Ogni due anni per donne in età compresa tra 50 e 69 anni • Ogni due anni per donne in età compresa tra 70 e 74 anni, con adesione spontanea
Veneto	• Ogni due anni per donne in età compresa tra 50 e 74 anni

3.1.2 Sorveglianza sulla popolazione ad alto rischio

Il TNBC può presentare una maggiore frequenza sulla base di fattori genetici, quali ad esempio mutazioni di BRCA1/2, e familiarità, ossia la presenza di più casi di una stessa patologia all'interno della famiglia. Infatti, se il test BRCA di uno dei genitori risulta positivo, ogni figlio – maschio o femmina - ha una probabilità del 50% di ricevere la mutazione. Tuttavia, questo non implica necessariamente che svilupperanno un tumore al seno, ma che sono maggiormente a rischio per questa patologia. In particolare, le donne con mutazione BRCA hanno un elevato rischio di sviluppare tumore dell'ovaio o della mammella nel corso della vita. Conoscere se si è portatori di una mutazione dei geni BRCA1 o BRCA2 è estremamente importante poiché consente di rivolgersi a centri di riferimento per conoscere i possibili percorsi da intraprendere, ad esempio se sottoporsi a programmi di sorveglianza o di chirurgia per la riduzione del rischio, e di valutare con maggiore consapevolezza l'organizzazione della vita familiare e riproduttiva.

L'**analisi anamnestica** e un **adeguato counseling**[31] sono fondamentali per individuare gli strumenti più opportuni per la gestione del rischio familiare ed ereditario.

La consulenza genetica oncologica (CGO)[32] presenta diversi strumenti e varie fasi, come raffigurato nella figura 5:

- **screening** efficace per attivare una sorveglianza da intraprendere in presenza di una familiarità per la patologia;
- **counseling genetico** per essere informati sulle implicazioni (psicologiche, opzioni medico-chirurgiche e di sorveglianza, eventuale coinvolgimento di familiari) che comporta sottoporsi a tale test;
- **test genetico** per la ricerca di eventuali mutazioni.

Mentre la prima fase, considerato il suo scopo prettamente informativo e di indirizzo, può anche essere appannaggio del medico di medicina generale, le fasi successive richiedono necessariamente la presenza del genetista in collaborazione con uno psicologo, ed eventualmente il successivo coinvolgimento dell'oncologo.

La gestione della familiarità oncologica attraverso il test BRCA, uno dei temi al centro del dibattito relativo alla prevenzione dei tumori, è particolarmente complessa per una molteplicità di ragioni, che spaziano da problematiche di natura etica a motivazioni economiche e organizzative.

[31] Il counseling prevede attività di informazione, educazione e supporto riguardo alle mutazioni BRCA e al relativo test. In seguito a una fase preliminare di prima raccolta dell'anamnesi oncologica personale e familiare e valutazione del soggetto, la fase pre-test prevede l'informazione e l'analisi del grado di comprensione e motivazione del soggetto, la revisione e valutazione del livello di rischio, l'illustrazione dei possibili risultati, discutendone il potenziale impatto psicologico così come le implicazioni in termini di follow-up e di comunicazione agli altri familiari. In caso di test positivo, il risultato viene spiegato durante il counseling illustrando il significato dell'aumentato rischio oncologico, prevedendo la condivisione delle implicazioni clinico-psicologiche, l'offerta delle diverse opzioni medico-chirurgiche e di sorveglianza, e l'eventuale coinvolgimento di altri familiari.

[32] Tra le altre si veda: Collegio Italiano dei Senologi (2019), op.cit., https://www.senologia.it/wp-content/uploads/2019/10/Carcinoma-eredo-familiare-10.19.pdf

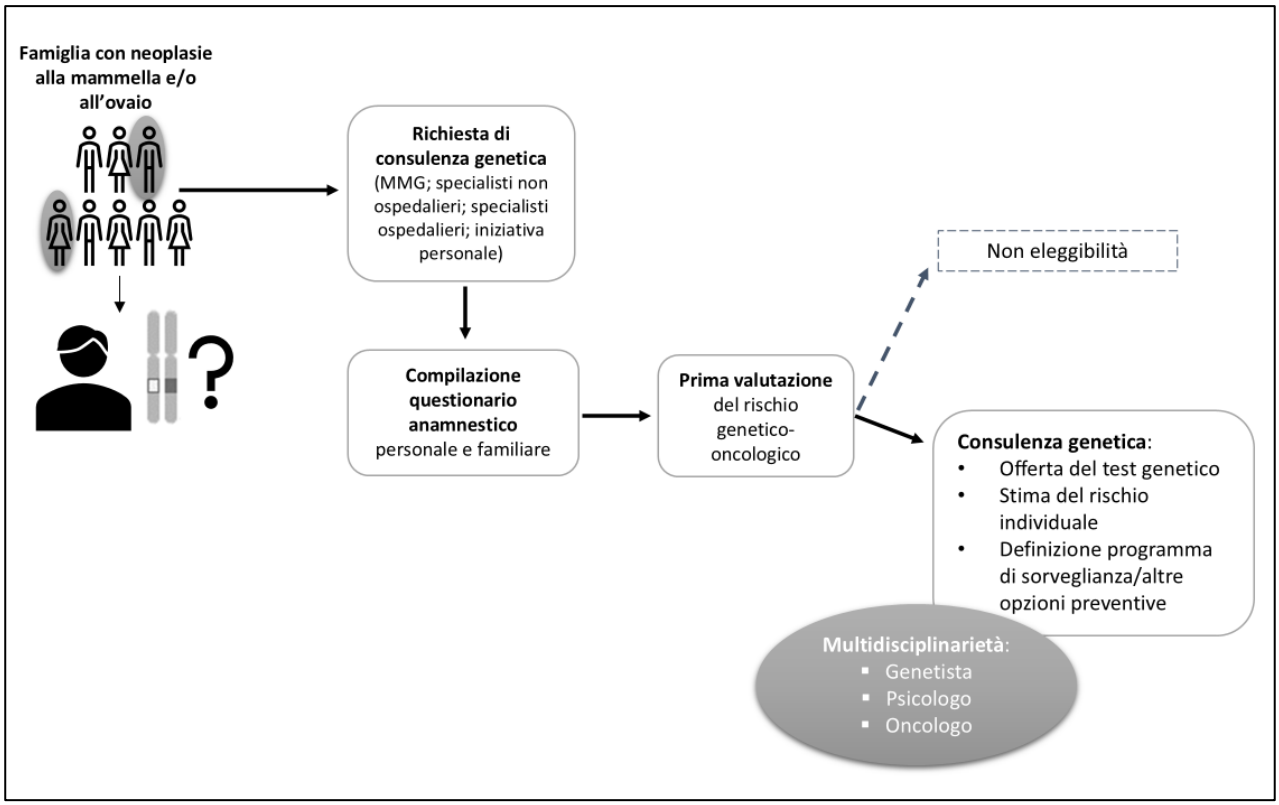


FIGURA 5. UN PERCORSO DI CONSULENZA GENETICA ONCOLOGICA (CGO) OTTIMALE. NOSTRA RIELABORAZIONE DA AZZOLLINI J., DOS SANTOS MASIOLI A.S., SPINA C., ZAFFARONI D., PEISSEL B. E MANOUKIAN S., CARCINOMA MAMMARIO: CONSULENZA GENETICA? IL PERCORSO INT, 2019

BOX 2. TEST BRCA: ELEGGIBILITÀ

Il **test genetico per le mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2** non è raccomandato per tutte le persone, ma **consigliato per individui con determinati fattori di rischio**[33].

Il test è eseguito su soggetti che rispondono a determinati requisiti, rispetto alla tipologia di tumore e alla eventuale ***familiarità***.

Tra coloro che presentano già una neoplasia si annoverano:

- maschi con carcinoma mammario;
- donne con carcinoma mammario e ovarico;
- donne con carcinoma mammario triplo negativo (qualsiasi età);
- donne con carcinoma mammario di età < 40 anni o ≤ 50 anni se presentano carcinoma mammario bilaterale;
- pazienti di 41- 50 anni e familiarità di primo grado con carcinoma mammario < 50 anni, carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età, carcinoma del pancreas, carcinoma della prostata;
- pazienti con storia personale di carcinoma mammario >50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico, pancreatico in 2 o più parenti in primo grado tra loro (di cui uno in primo grado con paziente).
- soggetti con mutazione BRCA già conclamata in un familiare.

Per quanto riguarda coloro che desiderano accedere al test a causa del sospetto di un'ereditarietà, anche a distanza di anni dal momento in cui un familiare ha presentato un tumore ipoteticamente

[33] AIOM, *Linee guida carcinoma mammario in stadio precoce*, 2023.

correlato[34] i parametri di valutazione su persona sana si rifanno tendenzialmente alla presenza di una o più delle seguenti caratteristiche:

- elevato numero di parenti sia di primo che di secondo grado, della stessa linea ereditaria, affetti da patologie neoplastiche a carico della mammella, dell'ovaio o di entrambi;
- storia famigliare di carcinoma esocrino del pancreas in > 2 parenti in primo grado tra di loro (di cui uno in primo grado con il soggetto che dovrebbe sottoporsi al test);
- variante patogenetica nota in un gene predisponente a carico di un familiare.

Le persone che ricadono in questi casi sono infatti considerate ad alto rischio e dovrebbe essere loro proposto un percorso dedicato attraverso:

1. programmi di sorveglianza e di modifica dello stile di vita;
2. interventi di chirurgia profilattica di riduzione del rischio che offrono due considerevoli vantaggi: la sensibile diminuzione del rischio di sviluppare alcuni tipi di neoplasie e il conseguente beneficio psicologico in termini di riduzione dello stato di ansia e preoccupazione che si instaura dei soggetti consapevoli di avere maggiori probabilità di sviluppare un tumore.

BOX 3. AGGIORNAMENTO LEA 2026: TEST BRCA E PERCORSI DI SORVEGLIANZA ATTIVA

L'aggiornamento dei LEA[35] (Livelli Essenziali di Assistenza, ovvero le prestazioni a carico del Sistema Sanitario Nazionale), pubblicato a settembre 2026, stabilisce **la copertura del test BRCA per le donne familiari di casi affetti da tumore della mammella (e/o dell'ovaio) e con mutazione dei geni BRCA1/2**. In caso di positività, rientrano nei LEA anche i percorsi di sorveglianza attiva per la diagnosi precoce del tumore della mammella (e/o dell'ovaio). Tra le prestazioni incluse sono presenti:

- Visita senologica (prima visita e visita di controllo)
- Ecografia bilaterale della mammella, incluso il cavo ascellare
- Mammografia Bilaterale (2 proiezioni)
- RMN della mammella (mono e/o bilaterale; con e senza mezzo di contrasto)
- Ecografia transvaginale
- Antigene Carboidratico 125 (CA 125)
- Visita oncologica (prima visita e visita di controllo)
- Visita ginecologica (prima visita e visita di controllo)
- Colloquio psicologico clinico
- Agoaspirato ecoguidato
- Biopsia mammariaEsame citologico esfoliativo del materiale prelevato della mammella (incluse eventuali

analisi istochimiche e/o immunoistochimiche)

- Esame istocitopatologico della mammella (per ciascun campione)

[34] Si pensi al caso di familiare deceduto o non sottoposto all'indagine BRCA.

[35] Presidente del Consiglio dei ministri, Decreto 7 agosto 2026, Modifiche e integrazioni al decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 12 gennaio 2017, in materia di livelli essenziali di assistenza, in Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 227, 30 settembre 2026

Programmi di sorveglianza

Il programma prevede il coinvolgimento delle donne a partire da 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane e in ogni caso dai 25 anni.

QUALI ESAMI?

I controlli che dovrebbero essere offerti per la sorveglianza possono essere sia di natura clinica che strumentale, e prevedono l'esecuzione di un esame clinico della mammella, da effettuare ogni 6-12 mesi, e una risonanza magnetica mammaria con mezzo di contrasto con cadenza annuale [36] ,da alternare a 6 mesi a ecografia annuale e dai 35 anni a mammografia annuale.

BOX 4. APPROFONDIMENTO FAMILIARITÀ: EMILIA-ROMAGNA

In Emilia-Romagna, ad esempio, dal 2012 è prevista la compilazione di una griglia di valutazione del rischio, sulla base di dati anamnestici dell'interessata e dei suoi familiari, che può essere proposta dal medico di medicina generale o da altri professionisti di primo contatto quali radiologi e oncologi, e che viene somministrata anche in occasione della mammografia prevista dal programma di screening generale[37]. Alla valutazione risultante dalla scheda compilata può fare seguito l'indicazione di un Centro di senologia (Spoke)[38] di riferimento all'esecuzione di eventuali approfondimenti dell'anamnesi familiare e calcolo del rischio individuale, sulla base dei quali vengono proposti percorsi di screening differenziati.

Chirurgia preventiva

Nei soggetti ad alto rischio, vanno considerate anche **opzioni chirurgiche finalizzate alla riduzione del rischio**. È opportuno che le varie tecniche a disposizione vengano esposte alle pazienti per una scelta informata, e che vengano considerati i relativi benefici, limiti, rischi e l'impatto psicosociale di queste procedure. La mastectomia bilaterale è dimostrata come metodo più efficace ai fini della riduzione del rischio nei casi di mutazioni dei geni BRCA1/2, e viene attuata mediante svariate tecniche, dalle mastectomie semplici alle nipple-sparing o skin-reducing, in virtù delle condizioni anatomiche preesistenti (volume, forma, ptosi), per garantire un buon outcome cosmetico e psicologico.

BOX 5. EFFETTO JOLIE

Nel maggio del 2013 l'attrice Angelina Jolie pubblicò un articolo sul New York Times dal titolo My Medical Choice[39], per condividere con il grande pubblico le sue scelte cliniche una volta venuta a conoscenza di essere portatrice di una mutazione a carico del gene BRCA1, condizione che aveva

[36] Sessa, C. et al. *Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline* in "Annals of Oncology", Vol. 34, no. 1, 2023, pp.33–47.

[37] *Rischio eredo-familiare di tumore al seno,* consultato 3 Dicembre 2024, https://salute.regione.emilia-romagna.it/screening/mammografico/rischio-eredo-familiare

[38] Il termine "Spoke" fa riferimento al modello organizzativo chiamato "Hub & Spoke" che, applicato in ambito sanitario, identifica la presenza e interazione tra centri di riferimento specializzati per attività complesse e centri ospedalieri periferici. Si veda anche *Le Reti HUB & SPOKE — E-R Salute*, 2 Agosto 2019, https://web.archive.org/web/20190802112431/https://salute.regione.emilia-romagna.it/assistenza-ospedaliera/le-reti-hub-spoke-1

[39] Jolie A., *My Medical Choice*, in "New York Times", 2013, https://www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html?_r=0

portato alla morte della madre, della nonna e della zia. Una volta apprese le percentuali di aumento del rischio che aveva di sviluppare una neoplasia mammaria e/o ovarica, la Jolie decise di intraprendere la strada della chirurgia profilattica, sottoponendosi alla doppia mastectomia e, due anni dopo, anche all'asportazione di tube e ovaie.

Tale notizia ebbe grande risonanza mediatica: sicuramente ebbe il merito di far parlare con una nuova "forza" del rischio ereditario in ambito oncologico e dell'importanza della prevenzione; tuttavia, ebbe anche la conseguenza di provocare un certo allarmismo. Molte donne, venendo a conoscenza dell'argomento ma a volte solo parzialmente informate e senza essere propriamente accompagnate in un percorso di consulenza genetica, cominciarono a richiedere di essere sottoposte al test. L'onda arrivò in poco tempo anche in Italia, tanto da far crescere la domanda in maniera esorbitante[40].

In Italia alcune associazioni si sono formate proprio con l'intento di produrre documentazione informativa e divulgativa e organizzare campagne di sensibilizzazione[41] rivolte sia alle donne che agli uomini.

Oggi si tende a escludere la necessità di prevedere programmi di screening sulla popolazione generale, soprattutto considerando i dati di prevalenza.

3.1.3 Il ruolo del Medico di Medicina Generale (MMG)

Per la prossimità e il rapporto clinico e personale che possono instaurare con le pazienti, i medici di medicina generale (MMG) possono svolgere un ruolo importante nell'informarle e indirizzarle nel percorso di prevenzione. Queste figure possono infatti contribuire nel comunicare informazioni riguardanti i programmi di screening previsti dall'azienda sanitaria di riferimento, assicurando in questo modo che le donne siano ben informate sui tempi e sulle procedure. Allo stesso modo, i medici di medicina generale possono verificare, secondo le tempistiche previste, se è correttamente pervenuto l'invito all'adesione ai programmi di screening (spesso proposto tramite posta cartacea o telefonicamente) e se le pazienti vi hanno aderito. Inoltre, i medici possono contribuire alle attività di prevenzione svolgendo un'anamnesi della paziente che comprenda anche quella familiare, prendendo in considerazione la presenza di altri casi di tumore, in particolare alla mammella. Sulla base di queste valutazioni, e di ulteriori fattori quali l'età, il MMG può indirizzare le pazienti verso ulteriori attività di prevenzione, siano essi programmi di screening, valutazioni in centri specializzati e/o approfondimento dei fattori di rischio eredo-familiare.

Considerata la rilevanza che questi interventi potrebbero avere nel rafforzare l'aderenza ai programmi di screening e nel fornire supporto alle pazienti durante il percorso di prevenzione e cura, sarebbe opportuno che i medici di medicina generale fossero formati in merito ad aspetti cruciali quali mutazioni BRCA 1/2 e familiarità, per poter consigliare le pazienti nei passi successivi.

[40] De Montis L., *Effetto Angelina Jolie Boom di test genetici per il cancro al seno,* in "Il Giornale.it", 2013, https://www.ilgiornale.it/news/cronache/effetto-angelina-jolie-boom-test-genetici-cancro-seno-921727.html

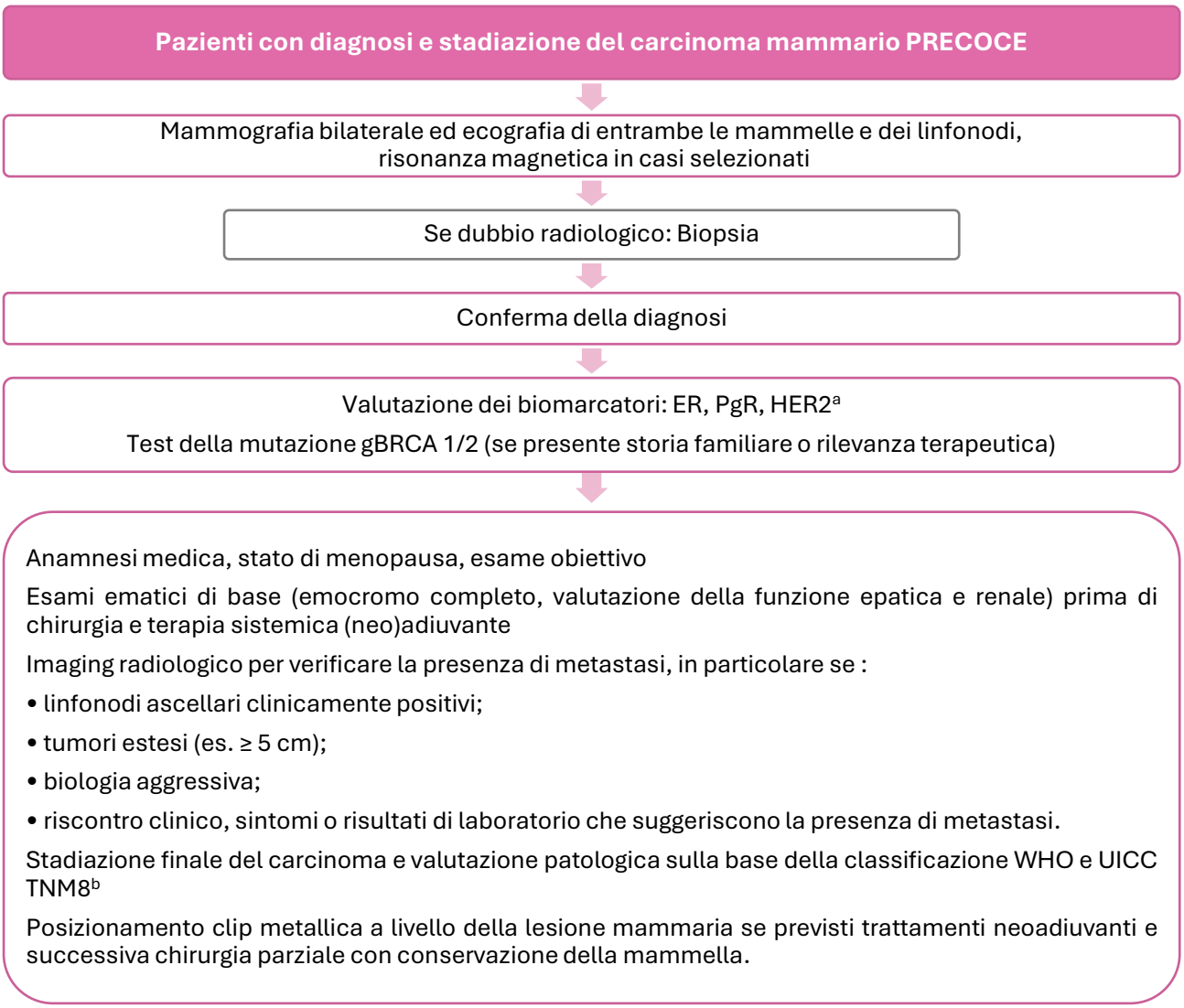
[41] Si pensi all'associazione aBRCAdabra (https://www.abrcadabra.it/) nata nel 2015 e alla sua campagna "Io scelgo di sapere".

3.2 DIAGNOSI

Nel considerare i processi di diagnosi e terapia, il carcinoma mammario può essere definito

- ✓ in stadio **precoce** quando non si è esteso oltre la mammella e i linfonodi ascellari
- ✓ **localmente avanzato** se il tumore ha iniziato ad estendersi ai tessuti o linfonodi vicini
- ✓ **metastatico** quando il tumore ha intaccato organi o sedi distanti dalla mammella[42].

[42] ESMO, *Breast Cancer: A Guide for Patients*, consultato 2 Dicembre 2024, https://www.esmo.org/for-patients/patient-guides/breast-cancer



NOTE

[a] ER: recettore degli estrogeni; PgR: recettore del progesterone; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

[b] Sistemi di classificazione tumorale[43]

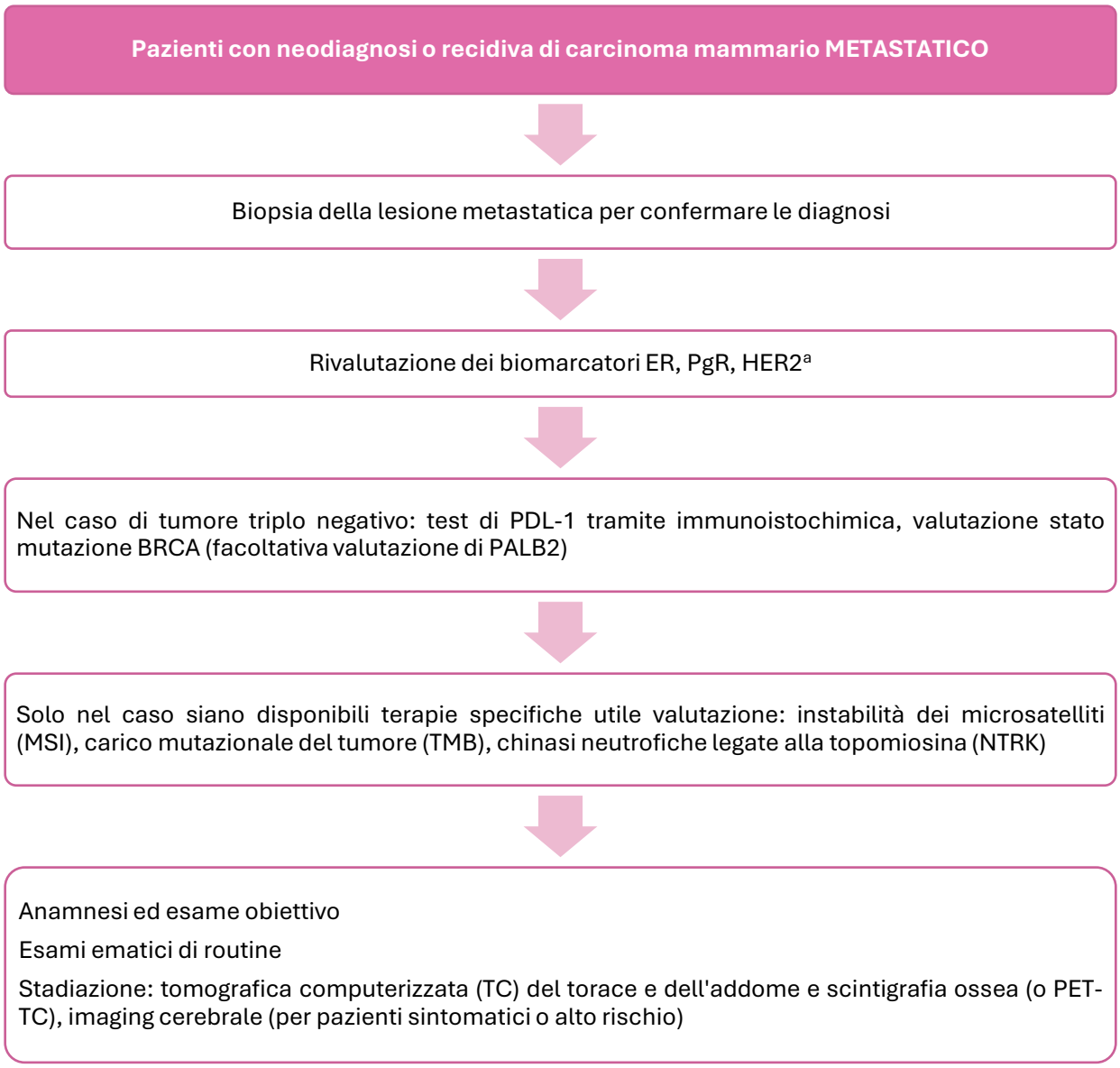
FIGURA 6. DIAGNOSI E STADIAZIONE NEL CARCINOMA MAMMARIO PRECOCE. NOSTRA RIELABORAZIONE DELL'ORIGINALE ESMO, 2024[44].

[43] Per i sistemi di classificazione citati, si veda:

Breast Tumours: WHO Classification of Tumours, ed. WHO Classification of Tumours Editorial Board, 5a edizione, Vol.2, 2019

Brierley D., *TNM Classification of Malignant Tumours*, ed. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., and Wittekind C., 8a edizione, 2016 (Wiley-Blackwell).

[44] Loibl, S. et al., *Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up*, in "Annals of Oncology", Vol. 35, no. 2, 2024, pp. 159–82, https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016.



NOTE

[a] ER: recettore degli estrogeni; PgR: recettore del progesterone; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

FIGURA 7. DIAGNOSI E STADIAZIONE DEL CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO. NOSTRA RIELABORAZIONE DELL'ORIGINALE ESMO, 2023[45].

[45] *ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023*, consultato 4 Dicembre 2024,https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline/diagnosis-and-staging ;

A. Gennari et al., ESMO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Staging and Treatment of Patients with Metastatic Breast Cancer, in "*Annals of Oncology", Vol.* 32, no. 12, 2021, pp. 1475–95, https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019.

3.2.1 Statement

Statement	Attività core
È dimostrato che i casi di tumore triplo negativo individuati tramite i programmi di screening mammografico abbiano fattori prognostici migliori.	
L'identificazione e la stadiazione loco-regionale del tumore triplo negativo avvengono inizialmente con l'esecuzione di mammografia, ecografia (che deve obbligatoriamente comprendere i linfonodi ascellari) e, se ritenuto necessario dalla discussione multidisciplinare della Breast Unit, con l'utilizzo di risonanza magnetica con mezzo di contrasto o mammografia con mezzo di contrasto. In caso di dubbio riguardo all'interessamento secondario dei linfonodi ascellari, è indicato procedere con l'esecuzione di agoaspirato sotto guida ecografica del linfonodo più indicativo e accessibile.	Identificazione e stadiazione loco-regionale del tumore tramite: • mammografia • ecografia che comprenda i linfonodi ascellari • risonanza magnetica (RM) con mezzo di contrasto o mammografia con mezzo di contrasto (CEM) se ritenuto necessario dalla riunione multidisciplinare • agoaspirato eco-guidato di eventuali linfonodi sospetti
È necessario che tutte le biopsie che vengono eseguite abbiano la caratterizzazione biologica.	Esecuzione della caratterizzazione biologica per tutte le biopsie eseguite.
I tumori vengono raggruppati in sottotipi biologici diversi, tra cui vi è il tumore triplo negativo, sulla base della tipizzazione istologica e del profilo immunoistochimico, ottenuti da biopsie delle lesioni.	Raggruppamento dei tumori in sottotipi biologici (tra cui triplo negativo) sulla base dell'istologia e dell'immunoistochimica.
In considerazione del fatto che circa il 25% dei tumori triplo negativo alla mammografia e all' ecografia entra in diagnosi differenziale con lesioni benigne, il radiologo senologo, quando necessario, deve indagare la vascolarizzazione e ricorrere ad altre metodiche di imaging con mezzo di contrasto (RM e/o mammografia). In caso di lesione considerata sospetta dopo l'esame clinico e/o alla diagnostica per immagini è raccomandato effettuare un'agobiopsia guidata da imaging (ecoguidata o stereotassica). Per tutte le lesioni, a maggior ragione se con diametro superiore a 5 mm, si *procede ad agobiopsia per esame istologico completo e profilo immunoistochimico, fondamentali per la definizione del tumore come triplo negativo. Laddove l'agobiopsia non sia eseguibile per motivi tecnici, si può procedere con ago aspirato per esame citologico.*	Per tutte le lesioni sospette, soprattutto se con diametro >5 mm, si procede ad agobiopsia per esame istologico completo. Laddove la biopsia non sia eseguibile per motivi tecnici, si può procedere con ago aspirato per esame citologico.
Al momento della diagnosi si raccomanda l'esecuzione della valutazione patologica pretrattamento, inclusa una valutazione isto-morfologica, immunoistochimica e molecolare completa, se applicabile. La valutazione dovrebbe inoltre includere l'istologia del tumore primario e	Prima di ogni iter terapeutico, è indispensabile una diagnosi completa isto-morfologica, immunoistochimica e molecolare del tumore primitivo e una istologia/citologia dei linfonodi ascellari se sospetti.

l'istologia/citologia del linfonodo ascellare (se vi è sospetto clinico e/o strumentale che sia coinvolto).	
L'osservazione dell'infiltrato linfocitario può fornire ulteriori informazioni prognostiche e predittive, soprattutto nel caso di tumore mammario triplo negativo, anche se, per la scelta della terapia, non sono definiti dei valori soglia della percentuale di linfociti infiltranti.	Valutazione dei linfociti infiltranti il tumore (TILs) per ottenere ulteriori informazioni prognostiche e predittive, *anche se*, ad oggi, non rientrano ufficialmente tra i fattori decisionali per la scelta della terapia.
Il percorso diagnostico per il carcinoma mammario comprende l'iniziale valutazione dello stato di salute generale, la raccolta dell'anamnesi, la visita medica e senologica, la diagnostica per immagini dedicata (mammografia, ecografia, eventuale RM o CEM) e la definizione istologica e immunoistochimica tramite agobiopsia della lesione primitiva e/o esame citologico di eventuale/i linfonodo/i locale/i se ritenuto/i sospetto/i (alla visita e/o all'ecografia). Il caso viene quindi discusso nell'ambito del Gruppo Multidisciplinare Senologico, e viene proposto un programma terapeutico che prevede l'approccio chirurgico o in alcuni casi il trattamento medico farmacologico. In questa seconda ipotesi l'oncologo predispone l'esecuzione di esami ematochimici generali per valutare la funzionalità dei diversi organi e apparati ed esami per la stadiazione a distanza della patologia neoplastica (es TC total body con mezzo di contrasto).	Iter diagnostico iniziale per carcinoma mammario: • valutazione dello stato di salute generale tramite anamnesi e visita medica e senologica, • diagnostica per immagini dedicata (mammografia, ecografia, eventualmente RM o CEM) • definizione istologica e immunoistochimica della lesione primitiva tramite agobiopsia e/o esame citologico di eventuali linfonodi ascellari se ritenuti sospetti (alla visita e/o all'ecografia), • esami ematochimici di routine • valutazione della funzionalità cardiaca (per pazienti che dovranno iniziare un trattamento con antraciclina e/o trastuzumab) • stadiazione sistemica con imaging radiologico (es. TC total body) per verificare l'eventuale presenza di metastasi a distanza.
La ricerca di metastasi a distanza (riguardanti ossa, fegato e polmoni) è raccomandata solo nei casi di carcinoma in stadio pari o superiore a IIb *(specialmente laddove vi sia un esteso coinvolgimento dei linfonodi, di alto rischio di recidiva alla prima diagnosi e/o presenza di sintomi di sospetto).*	Eseguire ricerca di metastasi a distanza (ossa, fegato e polmoni) nei casi di carcinoma stadio ≥ IIb (soprattutto se esteso coinvolgimento dei linfonodi e fattori biologici prognosticamente sfavorevoli) e/o pazienti sintomatici.
Potrebbe essere indicato l'utilizzo della tomografia a emissione di positroni (PET) per pazienti con carcinoma triplo negativo in stadio clinico uguale o superiore a IIb per permettere l'identificazione di metastasi a distanza che possono non essere visibili alle immagini della tomografia computerizzata (TC).	Utilizzo della PET per pazienti in stadio clinico ≥IIb per l'identificazione di metastasi a distanza se TC dubbia o forte sospetto di metastasi ma TC negativa.
Si raccomanda *che,* al momento della diagnosi, *venga proposto il test genetico a tutte le persone con carcinoma mammario triplo negativo. In caso di test positivo e in considerazione della storia familiare, può essere indicata una procedura di chirurgia profilattica per la riduzione del rischio.*	Esecuzione del test BRCA a tutte le persone con diagnosi di TNBC. In caso di test positivo valutare eventuale chirurgia profilattica per la riduzione del rischio.
È opportuno che il test per la valutazione delle mutazioni BRCA sia eseguito attraverso la conduzione del test germinale, accompagnato da un'attività di counseling, finalizzato all'identificazione	Associare attività di counseling all'esecuzione del test BRCA per l'identificazione del rischio in pazienti e familiari e per la possibilità d'impiego di PARP-inibitori in specifici setting di trattamento.

del rischio in pazienti e familiari e della possibilità dell'impiego di PARP-inibitori per il trattamento.	
La prescrizione del test BRCA deve pervenire dalla discussione del caso nell'ambito del Gruppo Multidisciplinare Senologico su condivisione tra genetista, oncologo e chirurgo senologo. Il genetista organizza un counseling pre e post-test, informando la paziente dell'entità del rischio; a seguire i clinici definiscono le possibili opzioni terapeutiche o di sorveglianza correlate al risultato del test. *Il Gruppo Multidisciplinare Senologico ha il compito di valutare ogni singolo caso e di condividere le proposte di intervento da sottoporre alla paziente.*	1. Prescrizione del test BRCA da parte del *Gruppo Multidisciplinare*. 2. Il genetista conferma l'indicazione al test e provvede ad informare la paziente riguardo al rischio oncologico associato alla mutazione, al test BRCA e alle implicazioni dei risultati. 3. I clinici definiranno le possibili opzioni terapeutiche o di sorveglianza una volta ottenuti gli esiti del test.
È necessario che il test per la ricerca di mutazioni dei geni BRCA1 e 2 venga richiesto con carattere d'urgenza nel caso di pazienti candidabili direttamente a intervento chirurgico up-front per valutare se procedere ad intervento di chirurgia (mastectomia nipple-sparing terapeutica dal lato affetto e mastectomia controlaterale di riduzione del rischio). Il test è comunque necessario per casi avviati a chemioterapia neoadiuvante per definire la terapia farmacologica, condizionata dallo stato di mutazione germinale, e la strategia chirurgica, dopo la chemioterapia, sulla base della risposta del tumore alla terapia.	Richiesta del test BRCA con carattere d'urgenza, se indicazione ad un intervento di mastectomia bilaterale (terapeutica da un lato e profilattica di riduzione del rischio dall'altro se mutazione BRCA), in elezione, nel caso di chemioterapia neoadiuvante per definire la successiva strategia chirurgica ed eventuali trattamenti medici.
È importante che vengano testati anche altri geni oltre BRCA1 e 2, per ottenere un profilo molecolare completo del tumore al fine di stabilire una corretta prognosi e un trattamento adeguato alle pazienti con tumore triplo negativo.	Testare altri geni oltre a BRCA1 e 2 per definire il profilo molecolare completo delle lesioni per una corretta prognosi e un trattamento adeguato.
Nel caso di positività al test BRCA, è necessaria una discussione multidisciplinare che coinvolga psicologo, oncologo, chirurgo senologo e chirurgo plastico.	Se il test BRCA risulta positivo, occorre un incontro multidisciplinare con la paziente, che coinvolga psicologo, oncologo, chirurgo senologo e chirurgo plastico.
È opportuno che, in caso di test BRCA positivo, le pazienti vengano supportate nel comunicare ai familiari il risultato e le implicazioni che ne conseguono.	Nel caso di test BRCA positivo, aiutare le pazienti nel comunicare il risultato ai familiari.
Nei casi di carcinoma triplo negativo metastatico è necessaria l'effettuazione del test PDL-1.	Il test PDL-1 è necessario nel caso di TNBC metastatico.
Nei casi di carcinoma triplo negativo, caratterizzati da rapida progressione della malattia, i tempi di attesa per l'esecuzione degli esami non dovrebbero superare le due settimane.	Data l'aggressività dei TNBC, l'esecuzione degli esami dovrebbe essere garantita entro le due settimane.

TABELLA 3. DIAGNOSI: TABELLA SINOTTICA

3.2.2 Annotazioni di base

A seconda che la neoplasia sia limitata ai dotti o ai lobuli o che si sia estesa oltre queste strutture, può essere definita non invasiva (o *in situ*) oppure invasiva, e da questi fattori possono derivare implicazione sullo sviluppo della malattia e scelte di trattamento.

Durante il processo di diagnosi, il tumore alla mammella può essere ulteriormente caratterizzato tramite procedure di **stadiazione**, il cui esito considera la dimensione del tumore, il grado di coinvolgimento dei linfonodi e l'eventuale diffusione in altre parti del corpo. La stadiazione contribuisce alla determinazione dei fattori prognostici e alla scelta dell'approccio medico/chirurgico più opportuno.

Il processo di stadiazione è definito da una precisa categorizzazione mediante sistemi di classificazione come ad esempio il **TNM**[46], dove T si riferisce alla dimensione del tumore, N al coinvolgimento dei linfonodi ascellari e M alla presenza di metastasi.

Il carcinoma triplo negativo è identificabile tramite la tipizzazione istologica e la determinazione del profilo immunoistochimico del tumore, che rappresentano un passaggio ulteriore rispetto alla stadiazione descritta. Questo tipo di analisi considera i biomarcatori presenti nelle cellule tumorali, da cui possono derivare implicazioni prognostiche e predittive[47]. In particolare, la tipizzazione biologica prende in considerazione la presenza o meno sulle cellule tumorali di recettori, ovvero specifiche proteine che possono contribuire alla proliferazione del tumore e che possono rappresentare target per specifiche terapie. I tre principali biomarcatori analizzati sono i recettori per gli estrogeni (ER), i recettori per il progesterone (PgR) e HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 - recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano).

3.2.3 Esame clinico e diagnostica per immagini

Il percorso diagnostico del carcinoma mammario può iniziare dall'**esame clinico**, nel quale il medico effettua una prima valutazione delle mammelle e dei linfonodi ascellari tramite ispezione e palpazione, così da poter evidenziare la presenza di noduli mammari e/o linfonodi sospetti. L'esame obiettivo generale a completamento può suggerire la presenza di malattia anche in altre sedi. Durante la visita, il medico prende in considerazioni anche altri fattori anamnestici della paziente quale lo stato menopausale e l'eventuale presenza di casi di carcinoma della mammella in famiglia. Questo contribuisce a costruire un quadro più completo della situazione della paziente, che comprenda anche una prima considerazione dei fattori di rischio. Se dall'esame clinico emerge la necessità di un approfondimento, il medico può indirizzare la paziente ad eseguire degli esami radiologici al fine di definire meglio le eventuali lesioni presenti e, se necessario, avviare il percorso di definizione del trattamento più opportuno.

Come evidenziato in precedenza, l'individuazione del carcinoma può anche scaturire dalle attività di screening mammografico, le quali permettono di evidenziare la presenza di carcinomi anche in una fase più precoce e potenzialmente avere una prognosi migliore.

Dopo l'esame clinico, la paziente può essere indirizzata verso un **percorso di diagnostica per immagini**, che comprende, in prima battuta, l'esecuzione di **mammografia bilaterale** ed **ecografia di entrambe le mammelle e dei linfonodi ascellari**[48].

---

[46] Amin M. D., Mahul B. et al., *AJCC Cancer Staging Manual*, 8° edizione. Chicago, IL: Springer Nature, 2017.
[47] AIOM, *Linee Guida NEOPLASIE DELLA MAMMELLA*, 2021.
[48] Loibl et al. (2024), op.cit.

Circa il 25% dei TNBC identificati alla mammografia/ecografia può entrare in diagnosi differenziale con lesioni benigne, per cui è necessaria un'attenta valutazione anche della vascolarizzazione e della consistenza della lesione.

Per questo motivo, infatti, in casi selezionati, può essere necessario procedere con ulteriori accertamenti tramite mezzo di contrasto.

Se sono evidenziate lesioni sospette all'esame clinico e/o alla diagnostica per immagini, si effettua un'**agobiopsia guidata da imaging** per poter caratterizzare le lesioni.

In caso di dubbio riguardo all'interessamento dei linfonodi ascellari, è indicato procedere con l'esecuzione di **prelievo cito/istologico sotto guida ecografica** del linfonodo più indicativo e accessibile.

3.2.4 Istologia, immunoistochimica e test BRCA

In seguito all'esecuzione della biopsia, il materiale prelevato viene sottoposto a **esame istologico**, fondamentale per la definizione dell'invasività del carcinoma e la determinazione del grado istologico, che indica l'aggressività delle cellule tumorali.

Un altro passaggio rilevante per la definizione del carcinoma è l'**immunoistochimica**, una tecnica che permette di osservare la presenza o assenza di biomarcatori quali i recettori ormonali ed HER2. Come visto inizialmente, la valutazione di questi recettori è imprescindibile per la definizione del sottotipo di carcinoma: in particolare, i tumori triplo negativi si caratterizzano per l'assenza di espressione dei recettori ormonali e di Her2. Se ritenuto necessario, in questa fase possono essere indagati ulteriori elementi utili al fine di determinare la scelta del trattamento.

Nel caso di TNBC metastatico, è necessario effettuare la valutazione dell'espressione, mediante immunoistochimica, di **PDL-1 (Programmed death-ligand 1)**, una proteina che può favorire l'espansione del carcinoma e per la quale possono essere utilizzate terapie specifiche (immunoterapia).

Può essere utile eseguire anche la valutazione dei **linfociti infiltranti il tumore (TILs)**, che può offrire ulteriori informazioni ai fini della scelta terapeutica, anche se ad oggi non rappresentano un fattore validato.

In presenza di TNBC o familiarità suggestiva, è necessario che alle pazienti venga effettuato il **test per l'identificazione della presenza della mutazione dei geni BRCA 1/2**. Questo esame, come già discusso in precedenza, può fornire informazioni rilevanti per le scelte terapeutiche e in ottica di riduzione del rischio di seconde neoplasie.

BOX 6. TEST BRCA

Il test BRCA[49] è finalizzato all'identificazione di mutazioni nei geni BRCA1 e/o BRCA2.

La prescrizione del test BRCA deve pervenire dalla discussione del caso nell'ambito del gruppo multidisciplinare senologico su condivisione tra genetista, oncologo e chirurgo senologo. Il genetista produce un counseling pre e post-test, informando la paziente dell'entità del rischio, mentre i clinici forniscono le possibili opzioni terapeutiche o di sorveglianza correlate al risultato.

[49] Per approfondimenti sul tema, si vedano le Linee Guida AIOM e Linee Guida ASCO/CAP.

È buona prassi che i soggetti che si sottopongono vadano accompagnati e informati riguardo alle implicazioni genetiche di una possibile positività.

Il test può avere finalità preventive di scoperta e prevenzione del rischio di sviluppare un carcinoma, ma anche predittive di risposta alla terapia.

Per individuare la mutazione a carico dei ***geni*** BRCA esistono due tipologie di test: GERMINALE e SOMATICO.

Il ***test germinale*** è utile al fine di evidenziare le mutazioni ereditarie che, ad esempio, nel caso di pazienti con tumore ovarico, sono presenti in circa il 17% dei casi.

Il ***test somatico*** consente, invece, di individuare contemporaneamente sia le mutazioni ereditarie sopra descritte, sia un'addizionale 7% di mutazioni acquisite che avvengono nei ***geni*** BRCA 1 e 2 a livello del tumore.

	Test Costituzionale o Germinale	**Test Somatico**
Come	Eseguito • su sangue periferico (ottenuto da semplice prelievo) • o su campioni salivari	Eseguito direttamente **su tessuto tumorale**, tramite **biopsia** (asportazione di parte dello stesso)
Obiettivo	**Mutazione ereditaria** Si valuta la presenza di una mutazione germinale, quindi presente in tutte le cellule→ la mutazione ereditata dai genitori è trasmissibile ai figli	**Mutazione ereditaria + acquisita** Consente di individuare contemporaneamente sia le mutazioni ereditarie sia un'addizionale di mutazioni acquisite che avvengono nei ***geni*** BRCA 1 e 2 a livello del tumore. NOTA. Non è possibile stabilire a priori se la mutazione è stata ereditata o acquisita nel tempo, ma è necessario un confronto con il DNA di un tessuto normale non tumorale. Infatti, una mutazione acquisita nel tempo è presente solo nelle cellule tumorali.

In entrambi i casi, l'analisi viene compiuta attraverso sequenziamento di nuova generazione NGS (Next Generation Sequencing), procedimento che comprende l'insieme delle tecnologie usate per il sequenziamento dei frammenti di DNA.

Considerando le implicazioni dei risultati di questo test a livello terapeutico e preventivo sia per la paziente che per i familiari, è opportuno che l'esame si effettui congiuntamente a un'attività di counseling, che dovrebbe prevedere la presenza di psicologo, oncologo, chirurgo senologo e chirurgo plastico.

Per lo stesso motivo, in caso di positività, le pazienti devono essere aiutate a informare i parenti dell'esito del test.

3.2.5 Stadiazione

La **stadiazione** è una procedura finalizzata a definire le dimensioni, la localizzazione e l'eventuale diffusione in altri siti rispetto alla sede di origine del carcinoma. Conoscere lo stadio del carcinoma è fondamentale per definire le l'iter terapeutico successivo.

Per la stadiazione sono previsti una serie di accertamenti, tra i quali:

- esame obiettivo
- diagnostica per immagini senologica
- per l'individuazione di eventuali metastasi, può essere indicato l'utilizzo di: tomografia computerizzata (TC) o Rx del torace, TC addome (sostituibile con ecografia e/o risonanza magnetica dell'addome), scintigrafia ossea o tomografia a emissione di positroni (PET)
- la valutazione di metastasi a distanza (ad es. ossa, fegato e polmoni) è raccomandata nei casi di carcinoma in stadio ≥ IIb, specialmente laddove vi sia un esteso coinvolgimento dei linfonodi ascellari, in presenza di esami laboratoristici o segni/sintomi di sospetto e nel caso sia un elemento rilevante ai fini della scelta terapeutica.

La stadiazione, seguendo il cosiddetto sistema TMN[50], nel suo complesso considera la dimensione del tumore, l'eventuale diffusione del carcinoma ai linfonodi e la presenza di metastasi a distanza.

3.2.6 Tempistiche

Considerando la rapidità di progressione che contraddistingue il TNBC, è importante che i tempi di attesa per l'esecuzione degli esami diagnostici, necessari per la definizione dell'iter terapeutico, non superino le due settimane.

[50] Sistema di stadiazione che segue le linee guida OMS e il modello TNM8 come definito in: Brierley,, D. *TNM Classification of Malignant Tumours*, ed. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., and Wittekind C., 8a edizione, 2016 (Wiley-Blackwell).

3.3 PRESA IN CARICO

3.3.1 Statement

Statement	Attività core
Può essere utile, al momento della presa in carico, reinquadrare il caso tramite ulteriori esami se proveniente da centri esterni alla Breast Unit.	Reinquadrare il caso tramite ulteriori esami al momento della presa in carico se proveniente da centri esterni alla Breast Unit.
Dopo la diagnosi da biopsia e dopo aver completato l'imaging (mammografia, ecografia, eventuale RM di mammelle e ascella), è opportuno procedere con la richiesta di TC total body (tomografia computerizzata di tutto il corpo) per la stadiazione del tumore. *Il caso viene poi presentato alla riunione multidisciplinare per decidere il trattamento primario opportuno (chirurgia o chemioterapia).*	Con diagnosi istologica, caratterizzazione biologica, imaging completato per mammella e linfonodi ed esami radiologici di stadiazione se necessari, procedere alla discussione del caso nell'ambito della riunione multidisciplinare per definire il trattamento primario (chirurgia up-front o chemioterapia neoadiuvante).
È opportuno che il team multidisciplinare si riunisca settimanalmente o bisettimanalmente, a seconda del numero di pazienti, per garantire un coordinamento costante tra i suoi componenti.	Il team multidisciplinare deve riunirsi settimanalmente o bisettimanalmente, a seconda del numero di pazienti in carico.
Ogni equipe multidisciplinare deve avere la figura del case manager, che ha la funzione di coordinare il percorso assistenziale gestendo il collegamento tra ospedale e territorio e, su indicazione clinica, attivando l'assistenza domiciliare integrata.	Presenza del case manager in ogni equipe multidisciplinare, per coordinare il percorso assistenziale, gestendo il collegamento tra ospedale e territorio e, su indicazione clinica, attivando l'assistenza domiciliare integrata.
Gli infermieri di senologia gestiscono le pazienti con patologie mammarie dalla diagnosi al follow-up, garantendo la centralità della persona nel percorso di cura attraverso supporto emotivo, informazioni sui trattamenti e assicurando la continuità assistenziale. *Dato il loro ruolo, gli infermieri di senologia dovrebbero sempre essere formati secondo linee guida europee e conoscere le procedure diagnostiche, chirurgiche e ricostruttive, nonché i trattamenti medici e radioterapici.*	L'infermiere garantisce la centralità della persona nell'assistenza oncologica fornendo supporto emotivo, informazioni sui trattamenti e assicurando la continuità assistenziale.
È fondamentale, all'interno della Breast Unit, la presenza del radiologo e del medico nucleare per l'ottimizzazione del percorso diagnostico e la riduzione dei tempi di attesa per gli esami.	Presenza di radiologo e medico nucleare all'interno della Breast Unit per evitare la ripetizione di esami.
È fondamentale, all'interno della Breast Unit, la presenza della figura dello psicologo/psico-oncologo per il supporto alle pazienti. In particolare, sarebbe utile che questo avvenisse anche tramite: *- somministrazione di test per una valutazione psicologica al fine di rilevare ansia e depressione, per poter fornire indicazioni all'infermiere o all'oncologo e intervenire tempestivamente*	Presenza dello psicologo/psico-oncologo all'interno della Breast Unit per: • garantire supporto alle pazienti • fornire indicazioni all'infermiere o all'oncologo curante e poter intervenire tempestivamente in caso di necessità • rivalutazione di pazienti con mutazione BRCA per comprendere quanto il soggetto percepisca la

- rivalutazione di pazienti con mutazione BRCA 1/BRCA2 per comprendere quanto il soggetto percepisca la condizione e quanto sia stata efficace la comunicazione.	condizione e quanto sia stata efficace la comunicazione.
È fondamentale che il chirurgo senologo e il chirurgo plastico lavorino congiuntamente a partire dalla fase di presa in carico, sia in caso di chirurgia up-front che di chemioterapia neoadiuvante.	Effettuare approccio chirurgico congiunto (chirurgo senologo e chirurgo plastico).
È fondamentale l'intervento del cardiologo sin dall'inizio del percorso di cura per una migliore gestione complessiva della paziente, che preveda la valutazione e ottimizzazione di fattori di rischio cardiovascolare e un miglioramento nella risposta alla terapia antitumorale.	Intervento del cardiologo dall'inizio del percorso di cura per la valutazione e l'ottimizzazione di fattori di rischio cardiovascolare.
È centrale la presenza di un ambulatorio di cardio-oncologia all'interno della Breast Unit per la sorveglianza della cardiotossicità e per un supporto continuo nel follow-up a lungo termine.	Presenza di un ambulatorio di cardio-oncologia all'interno della Breast Unit per la sorveglianza della cardiotossicità indotta dai farmaci antitumorali e come supporto nel follow-up a lungo termine.
È necessario che l'equipe multidisciplinare consideri la gestione degli effetti collaterali e delle ripercussioni sulla salute dei vari trattamenti, ponendo attenzione sulla preservazione della fertilità nelle donne giovani.	Attenzione da parte dell'equipe multidisciplinare alla gestione degli effetti collaterali e delle ripercussioni sulla salute dei vari trattamenti, prendendo in considerazione anche la fertilità nelle donne giovani.
È importante che il ginecologo valuti la paziente in merito a maternità, sessualità e menopausa preventiva.	Valutazione della paziente da parte del ginecologo in merito a maternità, sessualità e menopausa preventiva.
È fondamentale proporre la valutazione ginecologica per la preservazione ovarica nelle donne in età fertile desiderose di gravidanza, poiché la paziente potrebbe andare incontro a ovariectomia profilattica al momento della chirurgia mammaria.	Proporre valutazione ginecologica per la preservazione della funzione ovarica nelle donne in età fertile desiderose di gravidanza.
Sarebbe auspicabile che le liste d'attesa per questi servizi non superassero le 72 ore, per garantire l'inizio dei trattamenti di preservazione della fertilità nel minor tempo possibile dopo la diagnosi.	Garantire l'inizio dei trattamenti di preservazione della fertilità nel minor tempo possibile, preferibilmente entro le 72 ore.
Le donne con mutazioni genetiche a rischio di sviluppare tumori tripli negativi possono optare per il social egg freezing per preservare la fertilità (sarebbe ottimale che ciò avvenisse tra i 30 e i 32 anni, quando la qualità e la quantità degli ovociti sono ancora sufficienti per garantire buone possibilità di successo in futuri trattamenti di fertilità), perciò devono essere correttamente informate sulle modalità di attuazione della procedura.	Informare le donne con mutazioni genetiche a rischio di sviluppare TNBC della possibilità di optare per tecniche di preservazione della fertilità e sulle modalità di attuazione della procedura.
Le donne in premenopausa che intendono iniziare una gravidanza dopo il trattamento devono essere informate che la sua sicurezza sembra sostenuta dalle evidenze disponibili.	Informare le donne sul fatto che avere una gravidanza dopo il trattamento oncologico appare sicuro, come da recenti evidenze scientifiche.

In aggiunta alle attività relative alla preservazione della fertilità, sarebbe importante che gli ambulatori offrissero sempre anche servizi di ostetricia per offrire supporto alle pazienti durante tutte le fasi del percorso.	Includere l'offerta di servizi di ostetricia ambulatoriale.
È sempre opportuno l'avvio, alla diagnosi di tumore triplo negativo, di un percorso di counseling relativo alla programmazione di interventi di chirurgia ginecologica preventiva, poiché non esistono misure di sorveglianza efficaci per il carcinoma ovarico, tubarico o peritoneale.	Avvio, alla diagnosi di TNBC, di un percorso di counseling relativo alla programmazione di interventi di chirurgia ginecologica preventiva.
È necessaria la presenza dell'esperto dell'osso sin dalla diagnosi del carcinoma triplo negativo a causa del rischio aumentato di osteoporosi, osteopenia e fratture morfometriche asintomatiche anche prima dell'inizio della terapia.	Presenza dell'esperto dell'osso per il controllo del rischio di osteoporosi, osteopenia e fratture asintomatiche.
È fondamentale la presenza del palliativista per la gestione della tossicità dei trattamenti, del dolore intenso e dei sintomi in fase di transizione.	Presenza del palliativista, il quale contribuisce alla gestione della tossicità dei trattamenti, e dei sintomi quali il dolore.
È utile che venga instaurata una relazione continua tra il palliativista e i familiari per garantire il monitoraggio del caso.	Creazione di una relazione costante tra palliativista e familiari per garantire un monitoraggio più attento della paziente.
È auspicabile che i/le pazienti, nel contesto della Breast Unit, siano correttamente sensibilizzate e informate su nutrizione, attività fisica e corretti stili di vita tramite la diffusione di materiale ad hoc.	Sensibilizzazione e informazione da parte della Breast Unit in merito a corretti stili di vita (es: nutrizione, attività fisica) tramite la diffusione di materiale ad hoc.
Il caso deve essere valutato per l'invio al percorso nutrizionale dall'equipe multidisciplinare.	Valutazione del caso da parte dell'equipe multidisciplinare per eventuale invio al percorso nutrizionale.
Per facilitare l'invio delle/dei pazienti a una presa in carico nutrizionale e fisiatrica, è importante che tra i componenti della Breast Unit siano promossi strumenti di collaborazione e di informazione/sensibilizzazione, e che venga identificato un set codificato e condiviso di criteri riguardanti sovrappeso, obesità, eccesso/calo ponderale e malnutrizione.	Promozione all'interno della Breast Unit di strumenti di informazione/sensibilizzazione in merito a peso corporeo e stato nutrizionale e identificazione di un set codificato e condiviso di criteri basali o range di variazioni tali da giustificare l'invio del paziente al nutrizionista/fisiatra mediante canali dedicati.
È fondamentale che ci sia coordinamento tra i vari servizi ospedalieri e del territorio in tutte le fasi di cura per migliorare l'esperienza di chi è affetto da tumore triplo negativo, il quale richiede controlli frequenti e tempestivi.	Coordinamento tra servizi ospedalieri e del territorio in tutte le fasi di cura del TNBC per garantire i controlli con la corretta cadenza.
Sarebbe auspicabile la promozione di protocolli specifici di collaborazione tra ospedale e territorio e di nuovi modelli di assistenza condivisa che includano specialisti oncologi, medici di medicina generale e infermieri senologici, con il coinvolgimento, ove opportuno, di professionisti territoriali per garantire la continuità assistenziale.	Promozione di protocolli specifici di collaborazione tra ospedale e territorio e di nuovi modelli di assistenza condivisa che includano specialisti oncologi, medici di medicina generale e infermieri, con il coinvolgimento anche di professionisti territoriali per garantire la continuità assistenziale.

È fondamentale un coordinamento tra l'equipe multidisciplinare e il medico di medicina generale, tramite l'accesso ai referti e un canale di comunicazione aperto che preveda anche la partecipazione diretta di quest'ultimo al fine di condividere informazioni sui trattamenti oncologici e i loro effetti indesiderati, rispondere alle domande del/della paziente e gestire eventuali complicazioni.	Il medico di medicina generale potrà avere accesso ai referti, ricevere informazioni e partecipare attivamente alla gestione della paziente attraverso un canale di comunicazione aperto con l'équipe multidisciplinare.
In caso di mutazione BRCA, il medico di medicina generale supporta le indicazioni degli specialisti e invita e offre sostegno nell'informare i familiari della possibile ereditarietà.	In caso di mutazioni BRCA, supporto da parte del medico di medicina generale alle indicazioni fornite degli specialisti e sostegno nell'informare i familiari.
È utile che le Regioni pubblichino annualmente o biennalmente le liste dei luoghi di cura specializzati a favore di medici e pazienti, e rendano noti i centri che corrispondono ai criteri stabiliti dalle delibere regionali. È fondamentale l'accesso a queste informazioni da parte dei medici di medicina generale, i quali possono impiegarle per informare e assistere le/i pazienti, unitamente a referti e informazioni informali.	Pubblicazione annuale o biennale da parte delle Regioni di liste dei luoghi di cura specializzati e di informazioni relative ai centri che corrispondono ai criteri stabiliti dalle delibere regionali, alle quali devono avere accesso i medici di medicina generale.
Il medico di medicina generale può essere di supporto per l'assistenza per questioni amministrative quali invalidità e malattia.	Supporto da parte del medico di medicina generale per l'assistenza in questioni amministrative quali invalidità e malattia.
È opportuno che i centri di cura sostengano e informino i/le pazienti in tutte le fasi di cura sugli strumenti e le tutele esistenti per la gestione della partecipazione alla vita sociale e del lavoro, prevedendo anche l'intervento degli assistenti sociali e delle associazioni di pazienti.	Azione di sostegno e informazione da parte dei centri di cura riguardo agli strumenti e le tutele esistenti per la gestione della partecipazione alla vita sociale e del lavoro, anche con richiesta di intervento di associazioni pazienti e assistenti sociali.
Le associazioni dovrebbero agire in sinergia ed essere sempre coinvolte nei processi decisionali per migliorare il supporto fornito alle persone con tumore triplo negativo e i percorsi di cura offerti, grazie alla loro esperienza e ai dati che raccolgono.	Azione sinergica delle associazioni e loro coinvolgimento nei processi decisionali per migliorare i percorsi di cura e il supporto fornito ai pazienti.

TABELLA 4. PRESA IN CARICO: TABELLA SINOTTICA

3.3.2 La Breast Unit: composizione e attività

La paziente deve essere seguita in tutto il suo percorso, dalla diagnosi alla definizione dell'iter terapeutico, da un team multidisciplinare specializzato, che coinvolga le figure direttamente necessarie per fornire le competenze e l'assistenza di cui ha bisogno.

Sebbene nella pratica esistano diversi modelli di equipe multidisciplinari in ambito senologico, pare utile fare riferimento al modello organizzativo definito dall'atto n. 185/CSR del 18/12/2014, che identifica la Breast Unit come il soggetto che "riunisce funzionalmente tutte le Unità operative, semplici, complesse o dipartimentali, e i servizi che sono coinvolti nella diagnosi e cura della patologia mammaria". La Breast Unit si deve quindi occupare delle varie fasi del percorso della paziente, dalla prevenzione al follow-up, e per garantire la presenza di servizi, strumenti e professionalità necessari.

Un altro riferimento importante per fare chiarezza sul tema deriva dalle Linee guida di Eusoma[51], che descrivono la Breast Unit come un **team multidisciplinare** che, nella sua **composizione essenziale** (o ***core team***), comprende:

- **oncologo**
- **chirurgo senologo**
- **chirurgo plastico**
- **radiologo**
- **patologo**
- **oncologo radioterapista**
- **tecnico di radiologia**
- **case manager**
- **infermiere dedicato**
- **psico-oncologo**
- **data manager**.

Le pazienti devono essere accompagnate lungo tutto il loro percorso dagli infermieri con esperienza nella gestione di pazienti affette da tumore mammario, che forniscono supporto emotivo oltre alle informazioni sui trattamenti e contribuiscono ad assicurare la continuità assistenziale. Data la centralità del loro ruolo, è opportuno che queste figure siano formate secondo le linee guida esistenti e che conoscano le procedure diagnostiche, chirurgiche e terapeutiche. Vi è poi una figura di coordinamento, che può essere il case manager o l'infermiere specializzato di riferimento, che si occupa della gestione della paziente e l'ottimizzazione del processo di cura.

La composizione delle Breast Unit può in parte variare tra i vari centri. A seconda dei casi, possono essere presenti ulteriori specialisti utili a fornire alla paziente l'assistenza e il percorso di cura più completi. La seguente tabella rappresenta esempi di queste figure e dei contributi che apportano.

BOX 7. EXTERNAL BREAST UNIT: FIGURE NECESSARIE. NOSTRA ELABORAZIONE

Chi	Cosa
Cardiologo	• Valutazione iniziale dei possibili fattori di rischio cardiologico e ottimizzazione degli stessi • Monitoraggio cardiologico durante le terapie • Gestione di eventuali effetti collaterali dei trattamenti antitumorali
Dermatologo	• Prevenzione e gestione degli eventuali effetti collaterali causati da alcuni farmaci oncologici su pelle, unghie e capelli, quali: secchezza della pelle, dermatiti e reazioni cutanee, alopecia, alterazione delle unghie
Esperto dell'osso	• Prevenzione e gestione di eventuali effetti dei trattamenti oncologici sulle ossa • Gestione della terapia ricalcificante ossea, se necessaria
Fisiatra	• Valutazione della paziente in termini di mobilità effettiva ed indicazioni in merito a possibilità di attività fisica • Monitoraggio e riabilitazione della mobilità della paziente, al fine di contrastare possibili effetti dovuti al tumore e ai trattamenti, quali: dolori

[51] Biganzoli, L. et al., *The Requirements of a Specialist Breast Centre*, in "The Breast", Vol. 51, 2020, pp. 65–84, https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.02.003., per un aggiornamento si veda anche European Commission: Joint Research Centre, *European quality assurance scheme for breast cancer services*, Publications Office of the European Union, 2025.

	e limitazioni articolari, affaticamento, problemi di postura e mobilità legati alla rimozione del seno e/o dei linfonodi ascellari
Ginecologo	• Valutazione della paziente per esaminarne la salute ginecologica e l'eventuale stato di pre- o menopausa • Valutazione per eventuali interventi di preservazione della fertilità per le donne in età fertile desiderose di gravidanza, in vista dei possibili effetti tossici dei trattamenti antitumorali o di eventuali interventi ginecologici • Counseling ed eventuali interventi di chirurgia ginecologica preventiva nel caso di mutazione BRCA, per la diminuzione del rischio di sviluppare tumore all'ovaio
Medico nucleare	• Esecuzione di esami di stadiazione di secondo livello che prevedono la somministrazione di sostanze radioattive (es. PET, scintigrafia ossea…)
Nutrizionista	• Indicazioni nutrizionali per informare la paziente sull'alimentazione più corretta da seguire in relazione alla patologia oncologica e ai possibili effetti collaterali dei trattamenti farmacologici previsti • Monitoraggio e adeguamento del peso corporeo, che può variare durante il percorso di cura a causa del cambio di stile di vita o del tono dell'umore (che può impattare sull'alimentazione e sulla propensione ad effettuare attività fisica), e dei farmaci assunti • Creazione di un percorso nutrizionale per la paziente
Palliativista	• Supporto e collaborazione con pazienti e caregiver al fine di valutare e gestire il dolore e altri sintomi dovuti alla malattia e gli effetti collaterali legati alle terapie mediche • Presa in carico nel fine vita

La discussione dei casi e delle decisioni relative al trattamento avvengono durante il meeting multidisciplinare, che riunisce un gruppo principale di specialisti al quale si possono affiancare altre figure in base alle necessità e alla specificità dei casi da affrontare. Anche in considerazione del numero di pazienti in cura, sarebbe opportuno che questa riunione avvenisse con regolarità, settimanalmente o bisettimanalmente, per favorire il coordinamento tra i vari partecipanti e predisporre un percorso di cura il più possibile integrato.

Per garantire la presa in carico completa della paziente, l'equipe multidisciplinare può anche valutare, se necessario per pazienti provenienti da centri esterni, l'ulteriore esecuzione di esami per un inquadramento più puntuale del caso.

3.3.3 Approfondimento: La presa in carico ginecologica

La presa in carico ginecologica è fondamentale nell'intero percorso di cura per diversi motivi, legati agli effetti diretti della patologia sulla salute ginecologica, alle necessità di prevenzione e gestione delle complicanze a lungo termine e alla preservazione della fertilità.

Al momento della diagnosi, soprattutto nelle pazienti giovani, si pone il problema della preservazione della fertilità prima dell'avvio di trattamenti che potrebbero comprometterla. Le due misure di preservazione della fertilità che oggi si hanno a disposizione sono la crioconservazione ovocitaria e l'utilizzo di farmaci specifici che vengono somministrati al fine di proteggere la funzione riproduttiva e anche endocrina delle ovaie nelle giovani donne che devono sottoporsi a un trattamento oncologico.

Le mutazioni genetiche che sono responsabili dei TNBC sono anche responsabili di un aumentato rischio di sviluppo di neoplasie ginecologiche. L'esempio più noto è quello delle mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2, ma non solo. Il ruolo del ginecologo diventa fondamentale per la gestione del rischio oncologico correlato alla presenza di queste mutazioni genetiche, nonché per la gestione delle problematiche legate alla menopausa iatrogena quale conseguenza dei trattamenti chemioterapici o di interventi chirurgici profilattici. L'insorgenza di una menopausa precoce iatrogena porta con sé tutta una serie di conseguenze in termini di ripercussioni sulla qualità di vita di una paziente rispetto alla salute sessuale, quindi del benessere urogenitale, ma anche problematiche relative alla salute a lungo termine e quindi al rischio di osteoporosi, di patologie cardiovascolari, di problematiche di natura neurodegenerative.

L'arrivo in pratica clinica di una nuova classe di farmaci (antagonisti selettivi dei recettori delle neurochinine) per il trattamento delle vampate di calore legate alla menopausa, efficaci e sicuri anche nelle pazienti affette da tumore della mammella, rappresenta un'opzione importante per la gestione della menopausa oncologica. Gli studi che hanno portato all'approvazione di questi farmaci hanno incluso esclusivamente una popolazione di pazienti affette da tumore mammario ormonopositivo. Ad oggi queste terapie sono prescrivibili solo in fascia C, per cui il costo è a carico delle pazienti.

3.3.3.1 Gap e proposte

La crioconservazione ovocitaria viene eseguita esclusivamente in centri di medicina della riproduzione che nel nostro Paese sono, tra pubblici e privati, circa 350. Per le donne portatrici di mutazione, c'è l'opzione di prevenzione consentita dalla PGT (Preimplantation Genetic Testing)[52], ovvero un test genetico eseguito sugli embrioni durante un trattamento di fecondazione assistita (FIVET o ICSI) che serve a individuare eventuali anomalie genetiche o cromosomiche prima dell'impianto nell'utero, aumentando così le probabilità di una gravidanza sana. Benché tale tecnica non sia ancora ufficialmente normata, rientra nella consulenza genetica che un genetista specializzato in riproduzione può suggerire. A oggi, però, salvo poche eccezioni, non è rimborsabile da Servizio Sanitario Nazionale.

In Italia, l'esenzione 048 permette alle pazienti affette da patologia tumorale di accedere gratuitamente alle prestazioni mediche e sanitarie (presso strutture pubbliche o convenzionate) e ai farmaci correlati. Queste pazienti, inoltre, possono accedere ai percorsi di crioconservazione ovocitaria in maniera completamente rimborsata dal sistema sanitario nazionale.

Il codice di esenzione D99, che però non è adottato in tutte le Regioni e crea dunque una disparità nell'accesso, garantisce invece alle donne con mutazioni BRCA1 e BRCA2 senza diagnosi di tumore l'esenzione per alcuni esami di sorveglianza preventiva; le prestazioni possono variare a seconda delle disposizioni regionali, ma solitamente includono: esame clinico senologico, risonanza magnetica mammaria, mammografia, ecografia mammaria, ecografia transvaginale e dosaggio del CA125 (Cancer Antigen 125) nel sangue, che viene utilizzato principalmente come marcatore tumorale.

Queste donne però, nonostante la mutazione BRCA e quindi alto rischio di sviluppare un tumore al seno che con molte probabilità potrebbe essere un triplo negativo, soprattutto in presenza di una mutazione BRCA1, per mettere al sicuro la loro fertilità devono rientrare in percorsi di solvenza.

In generale, anche in caso di pazienti affette da patologia tumorale, i percorsi per la crioconservazione ovocitaria non sono sgombri da intoppi che rendono complessa la gestione del percorso.

I diversi centri possono differenziarsi per la possibilità di offrire trattamenti innovativi all'interno di specifici studi clinici per cui è opportuno:

[52] Per approfondimenti https://nidoitalia.it/

Per le pazienti portatrici di mutazioni BRCA ma senza diagnosi di tumore:

- destinare risorse economiche specifiche per coprire i costi della crioconservazione;
- includere nei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) la crioconservazione degli ovociti per le portatrici di mutazioni BRCA come prestazione gratuita.

In generale:

- adeguare le linee guida ministeriali sulla preservazione della fertilità per includere esplicitamente le donne con mutazione BRCA;
- stimolare la collaborazione e lo scambio di informazioni tra figure analoghe per poter inviare la paziente in Centri che offrano ciò di cui necessita la paziente;
- destinare risorse economiche specifiche per coprire i costi della crioconservazione;
- attivare percorsi che semplifichino l'accesso ai Centri di medicina della riproduzione;
- stabilire criteri chiari per l'accesso alla crioconservazione gratuita, evitando ostacoli burocratici;
- attivare specifici studi clinici.

BOX 8. BEST PRACTICE: CENTRO TUMORI EREDO FAMILIARI DELL'AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA DI MODENA

Il Centro Tumori Eredo Familiari dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena dispone di un team di ginecologi dedicati che affianca senologi e radiologi. Il Centro presta particolare attenzione all'aspetto endocrinologico in ottica di *quality of life* della paziente, valutando caso per caso le diverse opzioni terapeutiche a seconda delle diverse variabili. Il Centro si aggiorna sulle possibili terapie utilizzabili in chiave innovativa, senza preclusione per esempio verso terapie che un tempo non venivano utilizzate e attualmente si rivelano invece sicure, quali quelle ormonali.

3.3.4 Approfondimento: la presa in carico nutrizionale

La considerazione di fattori quali nutrizione e attività fisica è un aspetto rilevante del percorso di cura, e sembrano esserci evidenze a favore del loro impatto sul benessere e sulla sopravvivenza di pazienti con TNBC[53] [54].

BOX 9. BEST PRACTICE: IL PERCORSO NUTRIZIONALE PRESSO L'ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO

L'Istituto Oncologico Veneto (**IOV**) di Padova rappresenta un esempio virtuoso per quanto riguarda l'attenzione verso la nutrizione nel percorso di cura. L'attività di sensibilizzazione e informazione sul tema è realizzata, oltre che dal personale che sottolinea alle pazienti l'importanza del tema, tramite un **opuscolo informativo**. Il documento è scaricabile dal sito dell'Istituto[55], e contiene le risposte alle principali FAQ, divise per fasi della presa in carico, dalla prevenzione secondaria alla recidiva. L'opuscolo include una sitografia, per fornire alle persone una lista di fonti scientificamente valide da cui poter reperire autonomamente approfondimenti e aggiornamenti su varie tematiche.

[53] Chlebowski, R.T. et al., *Dietary Modification and Breast Cancer Mortality: Long-Term Follow-Up of the Women's Health Initiative Randomized Trial*, in "Journal of Clinical Oncology", Vol. 38, no. 13, 2020, pp. 1419–28, https://doi.org/10.1200/JCO.19.00435.

[54] Schmid, D. and Leitzmann, M.F., *Association between Physical Activity and Mortality among Breast Cancer and Colorectal Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis*, in "Annals of Oncology", Vol. 25, no. 7, 2014, pp. 1293–1311, https://doi.org/10.1093/annonc/mdu012.

[55] *UOS Dietetica e Nutrizione Clinica - Istituto Oncologico Veneto*, consultato 10 Dicembre 2024, https://www.ioveneto.it/unit/servizio-di-dietetica-e-nutrizione-clinica/.

L'Istituto dispone inoltre di un **ambulatorio nutrizionale**, con sede a Padova e Castelfranco, al quale, per ragioni di risorse disponibili, hanno al momento accesso solo le pazienti già in carico agli oncologi della struttura. Il servizio è rilevante ai fini della gestione nutrizionale di problematiche legate all'alimentazione e al peso (quali eccesso/calo ponderale e malnutrizione), e si sta valutando il percorso ottimale per fornire alle pazienti un servizio che sia efficiente e che risponda alle necessità delle diverse situazioni.

3.3.4.1 Gap e proposte

L'invio alla presa in carico verso l'ambulatorio nutrizionale è generalmente valutato dalla Breast Unit e dagli specialisti che hanno in cura la paziente, e può svolgersi all'interno della struttura se dispone della figura del nutrizionista e/o della presenza di un ambulatorio dedicato, oppure i centri possono riferire la paziente a strutture esterne. La figura del nutrizionista, infatti, non è solitamente inclusa all'interno del team delle Breast Unit, come invece può avvenire nel caso di altri tumori, poiché la fase del percorso di cura e i requisiti per l'invio possono variare, dato che al momento mancano criteri e procedure codificate e condivise per questo fine.

In tal senso, il Policy Act[56], rileva utile l'inserimento della presa in carico nutrizionale in tutti i PDTA per il carcinoma mammario, nonché il vincolo di questo elemento nelle Breast Unit. È stata inoltre sottolineata[57] l'opportunità di:

- Individuare un percorso chiaro e condiviso tra specialisti rispetto alle condizioni per la presa in carico nutrizionale
- Individuare un percorso formativo specifico nell'ambito della nutrizione in oncologia che porti all'inquadramento professionale del personale preposto
- Inserire counseling nutrizionale nei PDTA del paziente oncologico
- Prevedere la presenza nella stessa struttura della Breast Unit, soprattutto nel caso degli Hub, dell'unità di nutrizione clinica
- Produrre e diffondere opuscoli informativi su corretti stili di vita, nutrizione e l'attività fisica da consegnare nella fase dello screening mammografico
- Proporre l'introduzione di detrazioni fiscali per favorire l'attività fisica e per l'acquisto di Alimenti a Fini Medici Speciali (AFMS) per i pazienti oncologici.

Le iniziative e i percorsi relativi al tema nutrizione in ambito di carcinoma mammario presentano ancora dei divari a livello di riconoscimento e implementazione a livello nazionale.

BOX 10. BEST PRACTICE: L'ASPETTO NUTRIZIONALE NELLE PANCREAS UNIT

Tra gli esempi di integrazione dell'ambito della nutrizione all'interno dei percorsi di cura sul territorio nazionale vi sono:

- La delibera per la creazione delle **Pancreas Unit**[58] in Regione Lombardia, che stabilisce la presenza del nutrizionista nelle unità di cura multidisciplinari per il tumore del pancreas

[56] Documento presentato alla Camera dei deputati da un gruppo di specialisti in occasione della Prima Consensus - Innovation in Breast Cancer (Roma, 28 marzo 2024). Per un approfondimento, è possibile far riferimento al sito istituzionale https://comunicazione.camera.it/archivio-prima-pagina/19-39019

[57] I contenuti presentati di seguito sono stati esposti in R. Caccialanza, *Nutrizione in oncologia*, all'interno dell'evento.

[58] Il 4 aprile 2022 (Delibera n.1802- Rete regionale dei centri di diagnosi e cura dei tumori del pancreas - (Pancreas Unit): determinazioni in merito all'attuazione della DGR n. Xi/6241 del 04/04/2022) la giunta della Regione Lombardia ha approvato la delibera per la creazione delle Pancreas Unit, unità di cura multidisciplinari per il tumore del pancreas, basate sul modello organizzato a rete hub&spoke. Queste strutture collaborano e vengono misurate secondo degli indicatori e un protocollo di attività definite nel PDTA, Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale. composizione i criteri per le Pancreas Unit.

https://www.regione.lombardia.it/wps/wcm/connect/2437409b-27fc-448c-a6dc-84eb05ec3de4/DGR1802_2024.pdf?MOD=AJPERES

come prerequisito per il riconoscimento di un centro come Hub all'interno della Rete regionale dedicata

- **Il R.L. DGR n. 1812 del 29/01/2024**, che stabilisce l'attivazione sistematica dello screening nutrizionale nei percorsi di presa in carico per i pazienti in Regione Lombardia, previsto come requisito organizzativo delle strutture ospedaliere, tramite la presenza della scheda dello screening nutrizionale nella documentazione sanitaria/sociosanitaria dei pazienti.

BOX 11. BEST PRACTICE: REGIONE VENETO, PALESTRE DELLA SALUTE

Con l'art. 21 della L.R. 8/2015 e successive modifiche, la regione Veneto ha istituito le cosiddette "**Palestre della Salute**", ovvero strutture preposte ad ospitare, oltre alle normali attività di palestra, anche lo svolgimento di programmi di esercizio fisico dietro prescrizione medica per persone con fragilità. I requisiti per il riconoscimento di queste strutture, definiti dal DGR n. 280/2018, sono finalizzati a garantire la possibilità di ottimizzarne i benefici dell'attività fisica in termini di salute, minimizzando i possibili rischi. Il servizio permette poi una continuità nella cura e nell'attenzione riservata ai pazienti, con la creazione di una rete di collaborazione tra il personale formato di queste strutture e il personale sanitario che ha prescritto l'invio al servizio e che ha in cura i soggetti.

3.3.5 Tra ospedale e territorio

La componente 1 della Missione 6 del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR)[59], *Reti di prossimità, strutture e telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale* ha l'obiettivo di rafforzare le prestazioni sanitarie e sociosanitarie erogate sul territorio attraverso l'attivazione e il potenziamento di strutture e presidi territoriali, rafforzando al contempo l'assistenza domiciliare integrata, la telemedicina e la domotica. A fornire questi standard è il DM 77 del 23 maggio 2022[60], *Regolamento recante la definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio sanitario nazionale*, che introduce modelli organizzativi e assistenziali precisi, e definisce il contesto organizzativo e professionale che perimetra gli investimenti del PNRR. Al fine di favorire la continuità assistenziale di pazienti con carcinoma mammario triplo negativo, è dunque fondamentale che il percorso di cura coinvolga ospedali e servizi territoriali, anche attraverso la promozione di protocolli specifici di collaborazione e di modelli di assistenza condivisa che includano le diverse professionalità coinvolte nella cura della paziente. L'esistenza di prassi e sistemi di coordinamento del percorso di cura tra i Centri e il territorio è particolarmente rilevante nel caso di pazienti con carcinoma mammario triplo negativo, in quanto necessitano di essere seguite con esami e controlli frequenti.

BOX 12. BEST PRACTICE: REGIONE LOMBARDIA: "SVILUPPO DI PERCORSI ONCOLOGICI IN CONTINUITÀ OSPEDALE-TERRITORIO IN REGIONE LOMBARDIA"

La deliberazione N° XII / 3720 di Regione Lombardia, Determinazioni in ordine agli indirizzi di programmazione del SSR per l'anno 2025, del 30/12/2024, prevede lo sviluppo di "percorsi – pilota integrati tra ospedale e territorio, con particolare riguardo all'ambito oncologico, con l'obiettivo di integrare i percorsi terapeutico-assistenziali del setting ospedaliero con quelli del setting territoriale, nelle case di comunità, più prossime al cittadino anche con la collaborazione del terzo settore. In particolare, verrà avviato un progetto pilota "Sviluppo di percorsi oncologici in continuità ospedale-territorio in Regione Lombardia" a cui hanno aderito ASST Lodi, ASST

[59] Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, https://www.governo.it/sites/governo.it/files/PNRR.pdf

[60] DM 77/2022, https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2022/06/22/22G00085/SG

Fatebenefratelli Sacco, ASST Lecco, ASST Pavia e ASST Brianza e IRCCS San Matteo di Pavia". Il progetto pilota prevede che vengano gestiti sul territorio, tra gli altri, pazienti con neoplasia mammaria rispondenti a precisi criteri di eleggibilità di cui al documento omonimo al progetto pilota.

Come considerato anche riguardo alle precedenti fasi della presa in carico, i Medici di Medicina Generale (MMG) sono una figura rilevante per il loro ruolo nel garantire la prossimità e la continuità dell'assistenza delle pazienti.

A questo fine, sarebbe quindi utile che venissero coinvolti nei percorsi di cura e che fosse stabilito un canale di comunicazione formalizzato e continuativo tra medici ed equipe multidisciplinare che preveda uno scambio di informazioni e l'accessibilità ai referti, e che potrebbe ad arrivare anche a un'inclusione attiva della figura del MMG all'interno delle riunioni multidisciplinari[61]. Questo garantisce lo scambio mutuale di informazioni utili per la cura delle pazienti, contribuendo a fornire al medico gli strumenti necessari per conoscere le procedure e i trattamenti svolti o previsti e per poter identificare e monitorare i possibili effetti sul soggetto.

Il MMG può inoltre rinforzare e condividere le informazioni relative ai diversi passaggi del percorso di cura, contribuendo a guidare le pazienti fin dalle prime fasi. Il medico può fornire un importante contributo nella ricostruzione dell'anamnesi familiare per la ricerca di fattori di rischio o di familiarità per neoplasie che possono rappresentare motivo di invio a valutazione genetica. Nel caso di test genetico positivo, il MMG può fornire sostegno alla paziente supportando le indicazioni degli specialisti e contribuendo alla comunicazione dell'esito e delle implicazioni ai familiari. I medici possono poi consigliare e indirizzare la paziente verso centri specializzati per effettuare gli accertamenti e, dove necessario, le opportune cure. A questo fine, sarebbe utile che le Regioni aggiornassero e pubblicassero gli elenchi delle Breast Unit riconosciute, per fornire informazioni necessarie ai fini della scelta del centro di cura. I medici di medicina generale possono anche fornire servizi e assistenza alla paziente per aspetti di carattere amministrativo quali le richieste di prestazioni previdenziali legate a malattia e condizioni di invalidità.

Al sostegno delle pazienti contribuisce inoltre il settore delle **associazioni di pazienti e caregiver oncologici**, che si occupa in primis dell'ancoramento delle voci e dei bisogni dei pazienti all'interno degli ospedali, nelle politiche sanitarie e sociali e in tutti gli ambienti e i processi che interagiscono nell'esperienza di vita e di cura delle persone con TNBC. Il loro lavoro fornisce supporto laddove sembri mancare da parte degli altri attori coinvolti, dalle fasi di cura alla partecipazione attiva alla vita sociale e al lavoro. Per questo motivo, l'inclusione di questi attori all'interno degli ospedali e nei processi decisionali può contribuire a una maggiore rappresentazione delle istanze delle pazienti, alla quale contribuiscono anche l'esperienza e le informazioni che le associazioni raccolgono sul tema.

[61] Questa possibilità è già stata sperimentata, come ad esempio nell'ATS di Bergamo.

3.4 TERAPIA

Le decisioni relative al trattamento del TNBC dipendono principalmente dallo stadio del tumore e da fattori legati alla condizione generale della paziente (comorbidità, fragilità clinica, etc...). Le scelte terapeutiche vengono discusse all'interno del team multidisciplinare, per permettere il coordinamento e la partecipazione dei vari specialisti coinvolti, e devono prevedere l'informazione e la discussione delle procedure con la paziente, la quale deve essere inclusa nel processo decisionale che la riguarda direttamente.

Di seguito, vengono affrontate principalmente le possibilità relative alla terapia oncologica sistemica e alla chirurgia, che possono caratterizzare il percorso delle pazienti con TNBC.

Inoltre, sempre in ottica multidisciplinare, è importante che anche le cosiddette terapie di supporto siano incluse nel percorso di cura e affrontate sin dalla fase precoce; queste possono prevedere la valutazione e l'intervento su vari aspetti quali la nutrizione e la terapia antalgica, e includere l'azione di vari specialisti, tra cui psicologo, ginecologo, osteopata, e così via.

Il percorso terapeutico del TNBC viene deciso a seguito degli esami diagnostici che permettono innanzitutto di distinguere tra tumore in stadio precoce o metastatico. È valutato congiuntamente da oncologo, oncologo radioterapista e chirurgo, che considerano la specificità del caso.

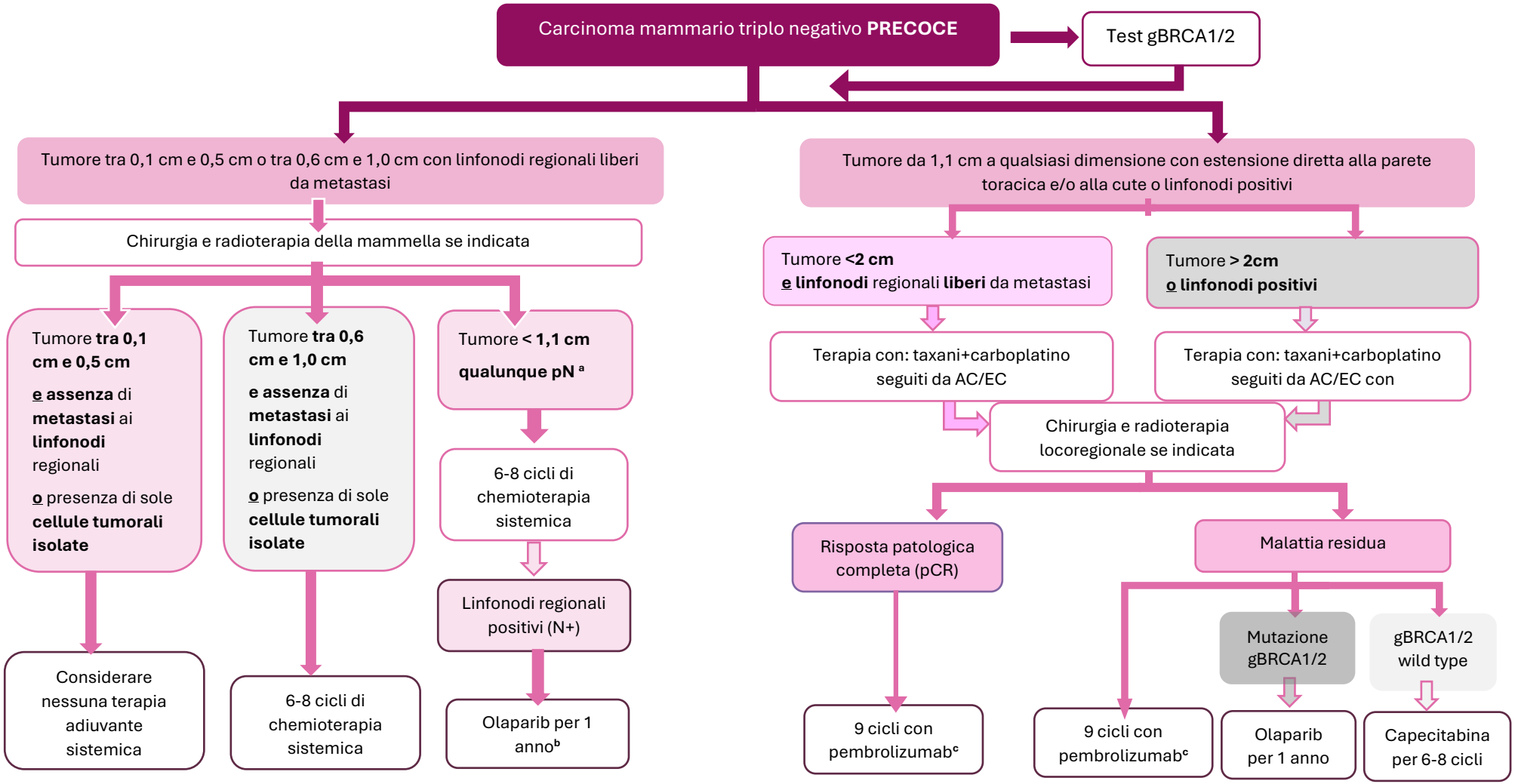
Il trattamento delle diverse forme di TNBC può variare già dalle prime fasi, e presentare diverse possibilità a seconda dei diversi fattori prognostici e predittivi che il caso presenta.

In caso di carcinoma mammario **PRECOCE**

☛ presa in carico per intervento chirurgico up front OPPURE terapia neo-adiuvante

In caso di carcinoma mammario **METASTATICO**

☛ avvio a terapia sistemica, previa valutazione PD-L1 e stato mutazionale BRCA1/2.



NOTE

[a] pN: numero di linfonodi regionali positivi all'esame istologico dopo chirurgia

[b] Olaparib è indicato per la terapia adiuvante nel caso di pazienti con mutazione gBRCA in assenza di risposta patologica completa o con tumori > 2 cm o con linfonodi positivi dopo chirurgia primaria.

[c] se eseguito in neoadiuvante

FIGURA 8. PERCORSO TERAPEUTICO DEL CARCINOMA MAMMARIO TRIPLO NEGATIVO PRECOCE. NOSTRA ELABORAZIONE DELL'ORIGINALE LOIBL, S. ET AL., *EARLY BREAST CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP*, IN "ANNALS OF ONCOLOGY", VOL. 35, NO. 2, 2024, PP.159 – 182

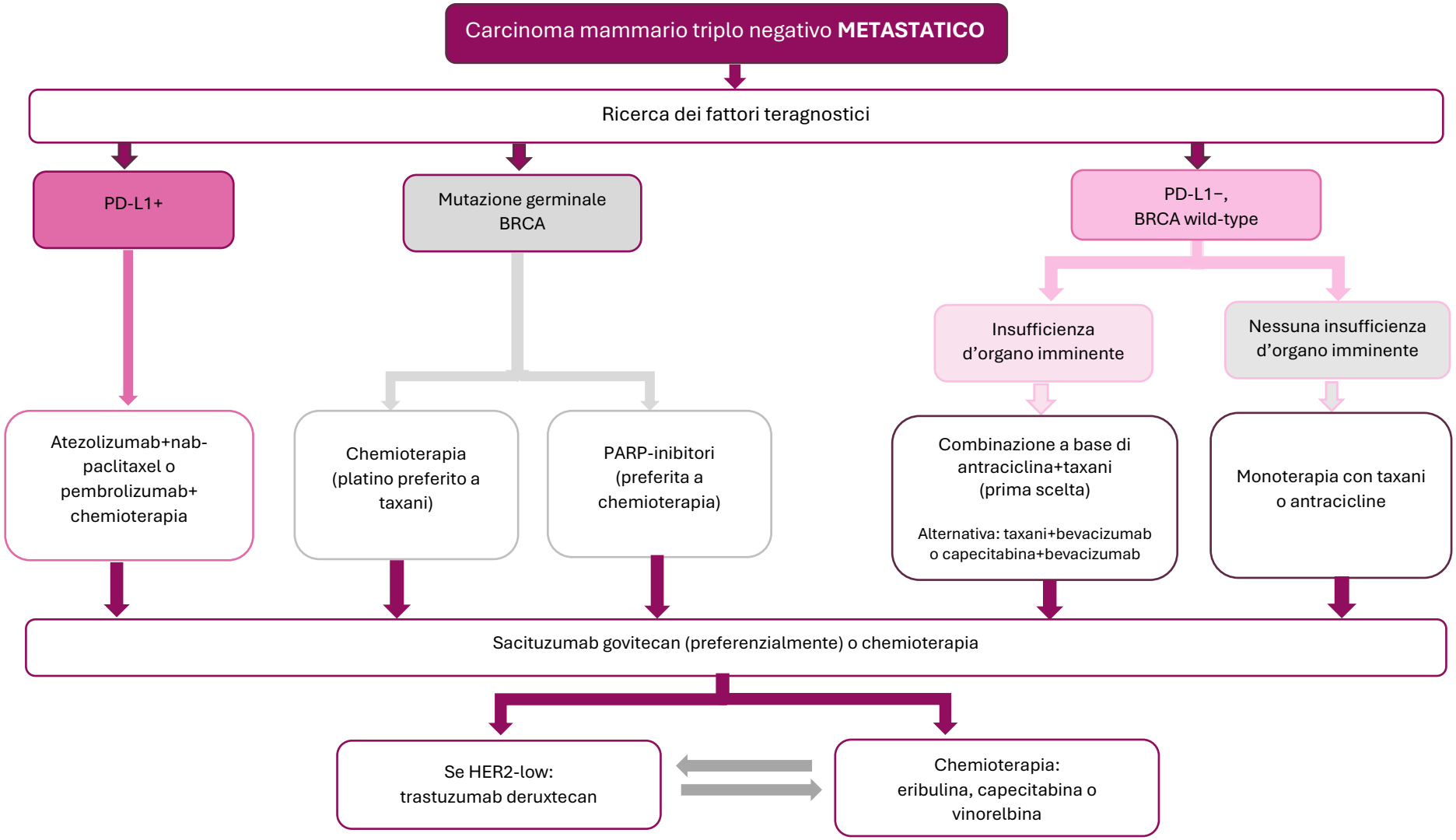


FIGURA 9. PERCORSO TERAPEUTICO DEL CARCINOMA MAMMARIO TRIPLO NEGATIVO PRECOCE. NOSTRA ELABORAZIONE DELL'ORIGINALE C. CURIGLIANO ET AL. *ESMO METASTATIC BREAST CANCER LIVING GUIDELINES, V1.1 MAY 2023*, CONSULTATO 4 DICEMBRE 2024; GENNARI, A. ET AL., *ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE DIAGNOSIS, STAGING AND TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC BREAST CANCER*, IN "ANNALS OF ONCOLOGY", VOL. 32, NO. 12, 2021, PP. 1475–95

3.4.1 Statement

Statement (semplificati e/o aggregati)	Attività core
Le terapie di supporto al carcinoma triplo negativo devono essere affrontate anche in fase precoce, prevedendo valutazione e interventi legati alla nutrizione, a figure quali psicologo, ginecologo, osteopata, all'esecuzione della terapia antalgica, e così via.	Valutare sin dalla fase precoce l'attivazione di terapie di supporto e il coinvolgimento tempestivo di figure quali psicologo, ginecologo, nutrizionista, etc.
Dopo valutazione se precoce o metastatico, una biopsia linfonodale, solo associata alla chemioterapia, fornisce informazioni utili per facilitare la scelta della strategia terapeutica ottimale. *Dopo la presa in carico alla consegna della diagnosi, il caso viene presentato nell'ambito del team multidisciplinare e valutato congiuntamente da oncologo, chirurgo e radiologo dopo stadiazione total body.*	Valutazione congiunta di oncologo, chirurgo e radiologo all'interno della Breast Unit post stadiazione per valutare se TNBC precoce o metastatico.
Dal punto di vista chirurgico, si potranno presentare diverse possibilità: *1) In caso di carcinoma mammario PRECOCE:* *presa in carico per intervento chirurgico up front* *1a) se paziente con mutazione BRCA1/2: mastectomia nipple-sparing (bilaterale o monolaterale).* *1b) se paziente senza mutazione BRCA (no BRCA): chirurgia conservativa o mastectomia nipple-sparing (in caso di carcinoma multicentrico).* *2) In caso di carcinoma avanzato: dopo chemioterapia neoadiuvante, discussione collegiale:* *in caso di buona risposta clinica e all'imaging:* *2a) se paziente con mutazione BRCA: mastectomia nipple-sparing (da considerare in base a fattori quali tipo di mutazione ed età)* *2b) se paziente no BRCA: chirurgia conservativa o mastectomia nipple-sparing del lato affetto.*	Opzioni chirurgiche per TNBC precoce: 1) Intervento chirurgico up front: a) se paziente con mutazione BRCA1/2: mastectomia nipple-sparing bilaterale o monolaterale; b) se paziente no BRCA: chirurgia conservativa o mastectomia nipple-sparing (se carcinoma multicentrico). 2) Se chemioterapia neoadiuvante: in base alla risposta clinica-strumentale e in base ai fattori prognostici, il team multidisciplinare valuterà se eseguire chirurgia conservativa o mastectomia. Nelle pazienti con mutazione BRCA considerare mastectomia nipple-sparing
In caso di pazienti con mutazioni BRCA 1/2: - *Se il tumore ha dimensioni > 1 cm proporre chemioterapia neoadiuvante e al termine mastectomia bilaterale profilattica.* *In assenza di risposta patologica completa, proporre olaparib.* - *Se il tumore ha dimensioni ≤ 1 cm proporre mastectomia bilaterale profilattica.* - *Se linfonodi positivi proporre chemioterapia seguita da olaparib. Nelle pazienti con carcinoma mammario triplo negativo con*	In caso di pazienti con mutazioni BRCA 1/2, proporre: • se tumore di dimensioni > 1 cm o linfonodi positivi ➲ terapia neoadiuvante e al termine mastectomia bilaterale di riduzione del rischio. Olaparib se non risposta patologica completa (pCR); • se tumore di dimensioni ≤ 1 cm ➲ mastectomia bilaterale di riduzione del rischio.

chirurgia primaria il test BRCA va richiesto con modalità urgenti.	Richiedere test BRCA con modalità urgenti per pazienti con TNBC per cui è prevista chirurgia up-front.
Nelle pazienti con carcinoma mammario operato e mutazione BRCA la mastectomia controlaterale profilattica potrebbe essere effettuata.	Proporre mastectomia controlaterale di riduzione del rischio per pazienti con TNBC e mutazione BRCA.
A una donna con neoplasia mammaria triplo negativo in fase iniziale, senza coinvolgimento linfonodale ascellare, non avviata alla chemioterapia neoadiuvante, può essere proposta chirurgia conservativa della mammella (quadrantectomia) e dell'ascella.	
In una paziente che ha una mutazione BRCA1/2 e un carcinoma triplo negativo, anche se si è ottenuta un'ottima risposta alla chemioterapia neoadiuvante, si può prendere in considerazione una chirurgia demolitiva nell'ottica della prevenzione di un secondo tumore.	
Dopo chemioterapia neoadiuvante in una donna con mutazione BRCA2 con età inferiore ai 60 anni e ottima risposta clinica/imaging deve essere proposta mastectomia nipple-sparing e biopsia del linfonodo sentinella e mastectomia di riduzione di rischio controlaterale.	
La radioterapia è indicata nelle pazienti che hanno effettuato un intervento conservativo o nelle pazienti che hanno effettuato una mastectomia. Queste pazienti ricevono la radioterapia della parete toracica se il tumore operato aveva dimensioni >5 cm (pT ≥3), o infiltrava la cute e/o il muscolo pettorale e/o la parete toracica, e nel caso di interessamento metastatico di 4 o più linfonodi ascellari.	Radioterapia per pazienti che hanno effettuato un intervento conservativo o nelle pazienti che hanno effettuato una mastectomia ma con tumore >5 cm (pT ≥3), o infiltrazione della cute e/o del muscolo pettorale e/o della parete toracica, e nel caso di interessamento metastatico di 4 o più linfonodi ascellari.
Se il tumore è di dimensioni > 1cm, utile avviare la paziente alla chemioterapia neoadiuvante, a meno che non abbia delle controindicazioni. *Se la paziente ha un tumore di dimensioni >1 cm oppure se ha linfonodi ascellari positivi, appare inoltre utile una chemioterapia adiuvante.*	Se tumore di dimensioni > 1 cm oppure se linfonodi ascellari positivi ➲ valutare chemioterapia neoadiuvante e/o adiuvante (in assenza di controindicazioni).
Nelle donne con carcinoma mammario triplo negativo candidate a ricevere chemioterapia primaria/neoadiuvante, l'aggiunta del platino ad uno schema standard con antracicline e taxani può essere presa in considerazione.	
In caso si opti per il trattamento neoadiuvante, le tecniche che, ad oggi, hanno dato i migliori risultati nella valutazione della risposta alla terapia, seppur con dei limiti, sono la RM con mezzo di contrasto e la mammografia con mezzo di contrasto. Prima di iniziare o nelle fasi iniziali della terapia neoadiuvante	

si raccomanda di posizionare una clip metallica amagnetica nella lesione, così da consentire al chirurgo di localizzare e rimuovere il letto tumorale in caso di risposta radiologica completa al termine della terapia. Per quanto riguarda l'identificazione post terapia neoadiuvante dei linfonodi ascellari patologici alla diagnosi non c'è accordo: alcuni autori posizionano clip metallica all'inizio del trattamento, alcuni utilizzano la biopsia del linfonodo sentinella con tecnezio, altri utilizzano il doppio tracciante, altri ancora utilizzano clip e biopsia del linfonodo sentinella.	
Nel caso di pazienti con carcinoma mammario triplo negativo ad alto rischio (tumore di dimensioni comprese tra 1,1 e 2 cm e linfonodi ascellari da metastatici e mobili a metastasi clinicamente rilevabili nei linfonodi mammari interni omolaterali; tumore di dimensioni superiori a 2,0 cm e linfonodi regionali da liberi da metastasi a metastasi clinicamente rilevabili nei linfonodi mammari interni omolaterali), un trattamento neoadiuvante con pembrolizumab può essere utilizzato rispetto a sola chemioterapia.	Trattamento neoadiuvante con pembrolizumab nel caso di pazienti con TNBC ad alto rischio: • tumore di dimensioni comprese *tra* 1,1 *e* 2 cm e linfonodi ascellari positivi o della catena mammaria interna rilevabili; • tumore di dimensioni superiori a 2 cm con o senza linfonodi locoregionali palpabili.
Nelle pazienti che sono portatrici di una mutazione BRCA1/2 operate per tumori di dimensioni superiori ai 2 cm o con linfonodi positivi, si propone come terapia adiuvante un PARP-inibitore quale olaparib, per un anno, da iniziare al termine della chemioterapia, o al termine della radioterapia, se effettuata.	Proporre PARP-inibitore adiuvante (olaparib) per la durata di un anno, da iniziare al termine della chemioterapia, o al termine della radioterapia (se effettuata) in presenza di mutazione BRCA e • tumore di dimensioni > 2 cm; • linfonodi positivi.
La chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione anche nelle pazienti con tumori inferiori a 5 mm se G3 o Ki67 elevato.	Possibilità di chemioterapia adiuvante in tumori di < 5 mm se G3 o Ki67 elevato.
Per quanto riguarda il trattamento adiuvante delle pazienti BRCA wild-type (ovvero senza mutazione) che hanno ricevuto una terapia neoadiuvante, se sono in risposta patologica completa possono continuare l'immunoterapia per 9 cicli se l'hanno ricevuta in neoadiuvante oppure possono non effettuare altra chemioterapia se hanno ricevuto solo chemioterapia in neoadiuvante. Se non hanno raggiunto la risposta patologica completa, possono proseguire l'immunoterapia se l'hanno ricevuta in neoadiuvante o possono ricevere chemioterapia adiuvante con capecitabina per 6-8 cicli.	
Un trattamento adiuvante con pembrolizumab vs nessun trattamento in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo con risposta patologica completa dopo terapia neoadiuvante con chemioterapia e pembrolizumab può essere preso in considerazione come prima opzione.	
In pazienti con carcinoma mammario HER2-negativo ad alto rischio e mutazione germinale BRCA (che abbiano completato chemioterapia [neo]adiuvante),	

un trattamento adiuvante con olaparib dovrebbe essere utilizzato rispetto a nessun trattamento.	
Nel caso sia proponibile la chirurgia conservativa della mammella, devono essere illustrate alla paziente la tecnica oncoplastica e la chirurgia conservativa dell'ascella (biopsia del linfonodo sentinella).	
Nel caso di chirurgia demolitiva della mammella si dovrà motivare e illustrare la scelta - nel singolo caso - del tipo di mastectomia tra le svariate tecniche di mastectomia (semplice, skin-reducing, mastectomia nipple-sparing) in relazione alla sede della neoplasia (unifocale o multicentrica).	
Prima dell'intervento va assicurato un percorso di supporto per accompagnare le pazienti a una decisione consapevole in relazione alla fase chirurgica demolitiva e/o ricostruttiva per evitare possibili trascuratezze post-operatorie.	
È importante che la valutazione del piano chirurgico comprenda la ricostruzione immediata contestuale all'intervento demolitivo.	
Il tempo ricostruttivo sincrono va effettuato in uno o più tempi, in base alle condizioni anatomiche locali o generali (a titolo di esempio: età, fattori di rischio, pregressa chirurgia senologica o del torace).	
Il sincronismo dei due tempi e l'eventuale necessità di successivi e ulteriori tempi ricostruttivi dovranno essere particolarmente stressati nella comunicazione alla paziente.	
È fondamentale illustrare alla paziente le motivazioni della tecnica scelta e personalizzata.	
Durante gli incontri con la paziente si suggeriscono sistemi di interazione quali la presentazione dei device, disegni, fotografie o filmati.	
I device utilizzati nella fase ricostruttiva plastica (espansore sottomuscolare, espansore ad aria prepettorale, protesi prepettorale, protesi e rete prepettorale) e gli eventuali prevedibili tempi ricostruttivi devono essere illustrati con semplicità e chiarezza durante una visita congiunta tra chirurgo senologo e chirurgo plastico.	
Nelle pazienti con carcinoma invasivo della mammella trattate con chirurgia conservativa oncoplastica e successiva radioterapia, un margine di resezione con "no ink on tumor", rispetto a margini di resezione più ampi, dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione, perché garantisce un buon controllo locale, diminuisce l'incidenza di ri-escissioni e contribuisce a migliorare l'outcome estetico.	
La mastectomia controlaterale può essere considerata per: pazienti con un alto rischio di	Possibilità di mastectomia controlaterale per pazienti con un alto rischio di carcinoma mammario

carcinoma mammario controlaterale a causa di una mutazione germinale, precedente irradiazione toracica, o una forte storia familiare.	controlaterale a causa di una mutazione germinale, precedente irradiazione toracica, o una forte storia familiare.
La mastectomia controlaterale è controindicata per: pazienti con comorbidità nei quali l'aumentato rischio di complicazioni chirurgiche e/o il tempo prolungato sotto anestesia totale può essere dannoso per la loro salute.	
Possono esserci casi in cui una mastectomia controlaterale ritardata può essere appropriata in base a fattori oncologici legati ad un carcinoma primario e/o metastatico e a fattori legati al paziente. In tali situazioni, i chirurghi dovrebbero partecipare a un processo decisionale multidisciplinare condiviso con il paziente per considerare i rischi e i benefici della procedura.	
In pazienti con carcinoma mammario triplo negativo, metastatico o non resecabile, che abbiano ricevuto in precedenza due o più terapie sistemiche, di cui almeno una per malattia avanzata, un trattamento con sacituzumab govitecan dovrebbe essere preso in considerazione rispetto a una chemioterapia standard.	In pazienti con TNBC, metastatico o non resecabile (per malattia avanzata), pretrattato ➲ prendere in considerazione trattamento con sacituzumab govitecan
Nelle pazienti TNBC con mutazione è ad oggi controindicato l'utilizzo di qualsiasi tipo di contraccettivo ormonale, perché abbiamo a disposizione altri metodi di contraccezione efficaci non ormonali, anche a lunga durata d'azione. *Nelle pazienti TNBC con mutazione, in caso di sintomatologia climaterica invalidante, sarebbe invece da prendere in considerazione l'utilizzo di una terapia ormonale sostitutiva in menopausa.*	Nelle pazienti TNBC con mutazione BRCA è ad oggi controindicato l'utilizzo di qualsiasi tipo di contraccettivo ormonale. In caso di sintomatologia climaterica invalidante, si può prendere in considerazione l'utilizzo di una terapia ormonale sostitutiva in menopausa.
Laddove se ne conosca l'esistenza, è importante indirizzare le/i pazienti verso studi clinici in modo da offrire loro opzioni di trattamento aggiuntive.	Offrire la possibilità ai pazienti di partecipare a studi clinici se disponibili.
La presenza del palliativista deve essere garantita nella fase avanzata della malattia non più suscettibile di terapia anticancro, come indicano le linee guida.	Garantire la presenza del palliativista nella fase avanzata della malattia non più suscettibile di trattamenti oncologici attivi.

TABELLA 5. TERAPIA: TABELLA SINOTTICA

3.4.2 Il percorso chirurgico

L'intervento chirurgico up-front finalizzato all'asportazione del tumore mammario e alla stadiazione dei linfonodi ascellari può essere considerato un'opzione terapeutica **per tutti i tipi di carcinoma mammario precoce** o in fase iniziale. Nel caso di paziente con TNBC in fase iniziale che non abbia indicazione a un trattamento neoadiuvante, può essere proposta la chirurgia della mammella e dei linfonodi ascellari up-front.

- ✓ Se la paziente non presenta una mutazione BRCA, può essere consigliata una procedura **di chirurgia conservativa o in alternativa una mastectomia nipple-sparing** (da effettuare comunque in caso di carcinoma multicentrico).
- ✓ Se la paziente è portatrice di **mutazione BRCA**, può essere proposta l'esecuzione di una **mastectomia nipple-sparing**, mono o anche bilaterale di riduzione del rischio.

Al fine di scegliere la procedura più opportuna, nei casi in cui sia previsto l'intervento chirurgico come primo atto terapeutico, sarebbe auspicabile che la richiesta di effettuazione del **test genetico** per verificare la mutazione avvenisse con modalità urgenti.

Per le pazienti che hanno effettuato un intervento conservativo è indicata la **radioterapia**. La radioterapia della parete toracica dopo mastectomia è indicata se:

- il tumore operato aveva dimensioni >5 cm (pT ≥3),
- il tumore operato infiltrava la cute e/o il muscolo pettorale e/o la parete toracica,
- vi è interessamento metastatico di quattro o più linfonodi ascellari.

L'intervento chirurgico può avvenire anche dopo la terapia neoadiuvante.

La scelta del tipo di chirurgia (conservativa vs mastectomia) dipende principalmente dalla risposta clinica/radiologica ottenuta dopo il trattamento medico.

A una donna con TNBC e mutazione BRCA di età[62] inferiore ai 60 anni possono essere proposte:

- mastectomia nipple-sparing + biopsia del linfonodo sentinella dal lato della neoplasia,
- mastectomia di riduzione di rischio controlaterale.

La **mastectomia controlaterale profilattica** può essere considerata, oltre che nelle portatrici di **mutazione germinale** (quale appunto la mutazione BRCA), anche nelle pazienti **che presentano un alto rischio di sviluppare un carcinoma mammario controlaterale** per altri fattori quali precedente irradiazione toracica, **o una forte storia familiare**[63]. La scelta di questa procedura va comunque ben ponderata tenendo conto dei possibili rischi di complicanze postchirurgiche e delle eventuali co-morbilità presenti, soprattutto se queste possono comportare un ritardo nell'avvio di una terapia medica salvavita in adiuvante.

---

[62] Il fattore dell'età nella scelta delle procedure chirurgiche è emerso nel corso della Consensus di St. Gallen tenutosi nel 2023. La votazione del panel nel consensus di St. Gallen, in merito al legame tra età della paziente ed esecuzione di un intervento di mastectomia nipple-sparing bilaterale, ha votato all'85% l'indicazione alla profilattica in età inferiore ai 40 anni, e lo stesso panel ha votato solo un 46% di accordo per la mastectomia profilattica in età uguale o maggiore a 60 anni.

Il tema può anche essere approfondito, relativamente alle precedenti edizioni del consensus, in: Burstein, H.B. et al., *Customizing Local and Systemic Therapies for Women with Early Breast Cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for Treatment of Early Breast Cancer 2021*, in "Annals of Oncology", Vol. 32, no. 10, 2021, pp. 1216–35, https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)02104-9/fulltext

[63] AIOM, (2023b) op. cit.

Nei casi in cui potrebbe essere proposta successivamente una mastectomia controlaterale di riduzione di rischio dal lato sano, i chirurghi devono attivare un processo decisionale multidisciplinare condiviso con la paziente per considerare i rischi e i benefici della procedura.

BOX 13. LE TECNICHE CHIRURGICHE

- ✓ **Quadrantectomia**: procedura di chirurgia conservativa della mammella che prevede l'asportazione di un quadrante di tessuto mammario in cui, oltre alla neoplasia, viene rimossa anche una quota di tessuto sano circostante.
- ✓ **Mastectomia**: procedura chirurgica demolitiva che prevede la rimozione completa della ghiandola mammaria. Può essere:
  - **Semplice:** asportazione di cute, di complesso areo/capezzolo, ghiandola mammaria e fascia del muscolo grande pettorale;
  - **Nipple-sparing**: prevede la rimozione della ghiandola mammaria, mantenendo sia l'involucro di pelle che il complesso areola-capezzolo;
  - **Di riduzione del rischio (o profilattica)**: la mastectomia può anche essere eseguita come intervento preventivo per ridurre il rischio di insorgenza del tumore. Può essere effettuato un intervento controlaterale per soggetti precedentemente operati a un seno, oppure essere proposta una mastectomia bilaterale per soggetti sani in presenza di alto rischio.

È importante che la paziente venga supportata e coinvolta nel processo di scelta relativo alle opzioni chirurgiche, e che queste vengano opportunamente discusse e spiegate per consentire una partecipazione consapevole nel processo decisionale. Per rendere la comunicazione più efficace, si suggerisce l'utilizzo di sistemi di interazione quali la presentazione dei device che verranno impiegati, disegni, fotografie o filmati.

Nel caso sia proponibile la chirurgia conservativa della mammella, si dovrà illustrare alla paziente la tecnica oncoplastica e la chirurgia conservativa dell'ascella (biopsia del linfonodo sentinella). Nel caso di chirurgia demolitiva della mammella, si dovrà motivare e illustrare la scelta del tipo di mastectomia tra le tecniche possibili (semplice, skin-reducing, nipple-sparing) in relazione alla sede della neoplasia (unifocale o multicentrica).

In relazione alla fase ricostruttiva plastica, si deve prevedere una visita congiunta tra chirurgo senologo e chirurgo plastico, nella quale andranno illustrati la tecnica scelta in base alle condizioni anatomiche locali, i device che verranno impiegati (espansore sottomuscolare, espansore ad aria prepettorale, protesi prepettorale, protesi e rete prepettorale) e gli eventuali prevedibili tempi ricostruttivi.

È importante che la valutazione delle procedure chirurgiche comprenda la ricostruzione immediata contestuale all'intervento demolitivo. Il tempo ricostruttivo sincrono può essere effettuato in uno o più tempi, in considerazione delle condizioni anatomiche locali o generali (quali età, fattori di rischio, pregressa chirurgia senologica o del torace, ecc.). Qualsiasi sia la situazione, il sincronismo dell'intervento demolitivo e ricostruttivo e l'eventuale necessità di successivi e ulteriori tempi ricostruttivi dovranno essere illustrati in maniera dettagliata durante gli incontri con la paziente.

BOX 14. DRG E RIMBORSI PER PROCEDURE CHIRURGICHE

Dove possibile, l'esecuzione della chirurgia demolitiva e della ricostruzione mammaria in un unico intervento è auspicabile per ogni paziente per il suo impatto sulla qualità della vita delle donne. Inoltre, le più moderne e collaudate tecniche operatorie di ricostruzione mammaria effettuata in un unico tempo operatorio rientrano nei parametri previsti dai criteri di riconoscimento delle Breast Unit, i quali sono inclusi nel Decreto Interministeriale n.70 del 2/4/2015 e nel decreto DG Salute

n.4497 del 3/6/2015, recepiti dalle Regioni con atti e linee di indirizzo. Nonostante questo riconoscimento, nel sistema dei rimborsi per gli ospedali decisi dalle diverse Regioni italiane non viene prevista una somma dedicata alla ricostruzione mammaria immediata. Il sistema di rimborso della chirurgia mammaria si basa sui DRG [64] (Diagnosis Related Groups, quelli inerenti agli interventi di mastectomia sono il 257, 258, 261,461), i quali mancano di aggiornamenti frequenti, mentre le tecnologie e procedure chirurgiche continuano ad avanzare. Questo può produrre uno scostamento tra quanto previsto nei rimborsi e il costo effettivo delle procedure. Vi è poi diversità delle tariffe ordinarie per le stesse tipologie di DRG nelle diverse Regioni Italiane. Non è previsto un DRG dedicato neanche nel caso della chirurgia di riduzione del rischio; questa procedura inoltre non è inclusa nei Lea[65], e per questo motivo il rimborso e la fornitura di questo servizio è soggetta a variazioni.

3.4.3 Il percorso di terapia medica

3.4.3.1 Terapia neo-adiuvante

In alcuni casi può essere utile far precedere alla chirurgia un trattamento pre-operatorio (**neoadiuvante**) con l'intento di ridurre l'estensione della neoplasia e migliorare gli outcome chirurgici e a lungo termine.

In questo contesto possono essere utilizzati diversi farmaci (chemioterapia +/- immunoterapia) in base alla specificità del caso:

- Nel caso di **TNBC di dimensioni > 1 cm o con linfonodi positivi**, è utile che la paziente venga avviata alla **chemioterapia neoadiuvante**, sempre considerando l'eventuale presenza di controindicazioni.
- Nel caso di pazienti con **TNBC ad alto rischio** (tumore di dimensioni comprese tra 1,1 e 2 cm e linfonodi ascellari positivi; tumore di dimensioni superiori a 2,0 cm anche se con linfonodi regionali negativi), un **trattamento neoadiuvante con pembrolizumab** può essere utilizzato rispetto alla sola chemioterapia[66].
- Inoltre, nelle donne con TNBC candidate a ricevere chemioterapia neoadiuvante può essere presa in considerazione **l'aggiunta del platino ad uno schema standard con antracicline e taxani** [67] . L'uso del platino è da considerarsi necessario nel caso venga effettuata immunoterapia.

Per la valutazione della risposta alla terapia neoadiuvante, le tecniche che ad oggi hanno dato i migliori risultati, seppur con dei limiti, sono la risonanza magnetica con mezzo di contrasto e la mammografia con mezzo di contrasto.

[64] Il Diagnosis Related Groups, o Gruppo Omogeneo di Diagnosi, si riferisce a un sistema di raggruppamento dei pazienti dismessi in categorie, alle quali vengono associati i servizi e le procedure fornite e i relativi costi. Questo viene utilizzato per considerare le risorse impiegate per la cura dei diversi gruppi previsti, e per la definizione delle relative tariffe.

[65] I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) sono le prestazioni e i servizi che il Servizio sanitario nazionale (SSN) è tenuto a fornire a tutti i cittadini, gratuitamente o dietro pagamento di ticket. Sono definiti dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri (DPCM) del 12 gennaio 2017, consultabile sulla pagina dedicata del sito web del Ministero della Salute https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=58669,%20che%20ha%20sostituito%20interamente%20il%20precedente%20DPCM%2029%20novembre%202001

[66] AIOM *Linee guida carcinoma mammario avanzato*, 2023.

[67] AIOM (2023a), ibidem.

Prima di iniziare o nelle fasi iniziali del trattamento neoadiuvante, si raccomanda di posizionare una clip metallica amagnetica nella lesione, per consentire al chirurgo di localizzare e rimuovere il letto tumorale in caso di risposta radiologica completa al termine della terapia.

Per quanto riguarda l'identificazione post terapia neoadiuvante dei linfonodi ascellari patologici valutati alla diagnosi, le procedure possono variare: alcuni autori considerano il posizionamento di una clip metallica all'inizio del trattamento, alcuni utilizzano la biopsia del linfonodo sentinella con tecnezio, altri utilizzano il doppio tracciante, altri ancora utilizzano clip e biopsia del linfonodo sentinella.

3.4.3.2 Terapia adiuvante

Il tipo di terapia adiuvante che verrà scelto, oltre che da fattori specifici della paziente, può essere determinato dal tipo di terapia ricevuta in precedenza e dalla risposta che ha generato.

- In pazienti con TNBC che hanno ottenuto una **risposta patologica completa (pCR) a seguito di una terapia neoadiuvante con chemioterapia e pembrolizumab**, può essere preso in considerazione come prima opzione un trattamento adiuvante con pembrolizumab per 9 cicli rispetto a nessun trattamento[68].
- Se la paziente ha un tumore di **dimensioni >1 cm oppure se ha linfonodi ascellari positivi**, e **non ha ottenuto pCR dopo chemioterapia neoadiuvante**, si può considerare capecitabina adiuvante per 6-8 cicli.

Trattamento adiuvante in pazienti con mutazioni BRCA:

- Se le pazienti presentano **linfonodi positivi** oppure, in caso di linfonodi negativi, se il tumore è di **dimensioni superiori ai 2 cm**, è opportuno proporre come terapia adiuvante un PARP-inibitore quale olaparib, per un anno, da iniziare al termine della chemioterapia, o al termine della radioterapia, se effettuata.
- La chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione anche per pazienti **con tumori inferiori a 5 mm nel caso presentino valori di G3 o Ki67 elevati**.

Trattamento per malattia avanzata o metastatica

La prima linea di trattamento non può prescindere dalla valutazione dell'espressione di PD-L1 e dello stato mutazionale di BRCA.

In caso di positività di PD-L1 si può valutare l'utilizzo dell'immunoterapia (pembrolizumab o atezolizumab) in associazione a chemioterapia. In presenza di mutazioni BRCA è da considerare l'utilizzo di PARP-inibitori.

In pazienti con TNBC in linee successive alla prima dovrebbe essere preso in considerazione un trattamento con sacituzumab govitecan rispetto a una chemioterapia standard. Se malattia Her2-low è da considerare l'utilizzo di trastuzumab deruxetan[69].

In tutti i setting di trattamento sarebbe opportuno che, ove necessario, le pazienti venissero indirizzate verso studi clinici per usufruire di opzioni di trattamento aggiuntive.

[68] AIOM (2023b), op. cit.

[69] AIOM (2023a), op. cit.

3.4.4 Impatto sulla qualità della vita

Durante tutto il percorso di trattamento del TNBC, è importante che vengano presi in considerazione tutti gli aspetti della cura e del benessere delle pazienti.

Relativamente alla salute ginecologica delle pazienti, è bene tenere conto del fatto che, per le pazienti con mutazione BRCA, è ad oggi controindicato l'utilizzo di qualsiasi tipo di contraccettivo ormonale, poiché si dispone di altri metodi di contraccezione efficaci non ormonali, anche a lunga durata d'azione. In caso di sintomatologia climaterica invalidante, sarebbe invece da prendere in considerazione l'utilizzo di una terapia ormonale sostitutiva in menopausa[70].

La presa in carico delle pazienti dovrebbe includere anche un'attenzione da parte degli specialisti coinvolti verso le questioni relative alla sopravvivenza e di conseguenza ai possibili effetti dei trattamenti, sia nella scelta della terapia che nell'attivazione dei servizi necessari.

Inoltre, la presenza del palliativista, che dovrebbe essere incluso nel team di cura della paziente, deve essere garantita nella fase avanzata della malattia non più suscettibile di terapia anticancro, per la considerazione di fattori quali sintomi e ripercussioni psicologiche e sociali che possono caratterizzare questa fase.

[70] Cagnacci, Angelo, et al. *Systemic hormone therapy after breast and gynecological cancers: an Italian expert group consensus opinion*. In "Climacteric", vol. 28, no. 1, 2024, pp. 4-14. Disponibile online: https://doi.org/10.1080/13697137.2024.2418503

3.5 FOLLOW-UP

3.5.1 Statement

Statement	Attività core
È condiviso che la gestione del follow-up del carcinoma mammario sia affidata al medico oncologo, con la programmazione di controlli clinico-strumentali. È possibile, in casi di carcinoma mammario a basso rischio e dopo un anno dalla diagnosi, che il follow-up venga gestito direttamente dal medico di medicina generale, in accordo con lo specialista oncologo, al quale è comunque necessario riferire tutti i casi di sospetto clinico emergente.	Impostazione del follow-up da parte dell'oncologo con eventuale gestione dei controlli da parte del medico di medicina generale in casi selezionati.
È indicato che il programma di follow-up preveda visita e anamnesi clinica ad intervalli periodici, con esame obiettivo ogni 3-6 mesi durante i primi 3 anni, quindi ogni 6-12 mesi per i 2 anni successivi e quindi annualmente dopo 5 anni di risultati normali, nel caso di carcinoma mammario operato. *La mammografia (bilaterale o controlaterale, se precedente mastectomia) dovrebbe essere eseguita ogni 12 mesi, integrandola a ecografia e RMN se opportuno, mentre non è necessaria a seguito di una mastectomia bilaterale.*	Effettuare anamnesi e visita ad intervalli periodici: • ogni 3-6 mesi nei primi 3 anni, • ogni 6-12 mesi dal quarto al quinto anno, • in seguito, annualmente. Eseguire mammografia bilaterale (o controlaterale se precedente mastectomia) annualmente, integrata con ecografia e RM se necessario.
Per pazienti con mutazione genetica BRCA che hanno effettuato un intervento di chirurgia conservativa, il programma di sorveglianza ricalcherà quello previsto per le donne sane. Nel caso di mastectomia bilaterale, la prima volta dopo l'intervento può essere consigliata una risonanza magnetica con mezzo di contrasto, per individuare eventuali residui di tessuto ghiandolare, alla quale far seguire valutazione clinica e, in assenza di residuo mammario, ecografia con cadenza annuale.	Per le pazienti con mutazione genetica nota: • se paziente sottoposta a intervento di chirurgia conservativa ➲ il programma di sorveglianza segue quello previsto per donne sane • se paziente sottoposta a mastectomia bilaterale a seguito di diagnosi di tumore o a puro scopo di riduzione del rischio: ✓ RM con mezzo di contrasto solo al primo controllo dopo l'intervento ✓ successiva valutazione clinica e, in assenza di residuo mammario, ecografia con cadenza annuale.
In generale, la richiesta di ulteriori indagini diagnostiche deve essere effettuata sulla base della presenza di segni e sintomi di rilievo, e programmi di follow-up intensivo non sono raccomandati tra le indagini routinarie in assenza di tali sospetti.	Ulteriori indagini diagnostiche devono essere richieste in presenza di segni e sintomi sospetti per recidiva. Un follow-up intensivo generalizzato non è raccomandato.
Deve essere considerato l'invio delle pazienti in follow-up al counseling per la salute sessuale ed eventuali counseling per la protezione della fertilità, counseling genetico, per la salute dell'osso, per l'educazione alimentare e per la sorveglianza cardiologica.	Consigliare counseling per la salute sessuale, per la salute dell'osso, per l'educazione alimentare e per la sorveglianza cardiologica.

Alle pazienti in follow-up deve essere fornita un'educazione al riconoscimento di sintomi di rilevanza oncologica, sia in termini di recidiva della malattia che di manifestazione tardiva di tossicità dovuta ad eventuale immunoterapia.	Educare le pazienti al riconoscimento di segni e sintomi di rilevanza oncologica (in termini di recidiva e tossicità tardiva).

TABELLA 6. FOLLOW-UP: TABELLA SINOTTICA

Il percorso della paziente durante la fase di follow-up, così come le fasi precedenti, può prevedere l'intervento di diverse figure, e può variare a seconda della specificità del caso.

3.5.2 Programma di follow-up

In termini generali, il follow-up per il TNBC prevede lo svolgimento di controlli clinico-strumentali con cadenza regolare, al fine di monitorare eventuali effetti collaterali (a volte anche ad insorgenza tardiva) legati ai trattamenti svolti, e identificare precocemente eventuali recidive/metastasi.

L'impostazione e la gestione del percorso di follow-up è affidata al medico oncologo, il quale condivide con la paziente il programma di controlli clinico-strumentali.

In casi di carcinoma mammario a basso rischio (tumore di dimensioni ≤2 cm e metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari), dopo un anno dalla diagnosi, può essere previsto che il follow-up venga gestito direttamente dal *medico di medicina generale*[71], in accordo con lo specialista oncologo, senza inficiarne gli outcome clinici.

- Il medico è comunque tenuto a riferire all'oncologo tutti i casi di sospetto clinico emergente[72]
- Il MMG può inoltre contribuire sostenendo le decisioni dell'oncologo rispetto al percorso stabilito, promuovendo l'adesione dei pazienti ai controlli previsti e mantenendo un atteggiamento di sorveglianza vigile per l'individuazione di eventuali segni o sintomi sospetti di recidiva che si possono presentare nell'intervallo tra i controlli.

In caso di TNBC, le linee guida sul follow-up indicano lo svolgimento di:

- **Anamnesi clinica ed esame obiettivo:**
  - ✓ ogni 3-6 mesi durante i primi 3 anni;
  - ✓ ogni 6-12 mesi per i successivi 2 anni;
  - ✓ annualmente, dopo 5 anni di risultati regolari[73].

- **Mammografia**
  - ✓ ogni 12 mesi;
  - ✓ la mammografia può essere bilaterale oppure monolaterale, nel caso di mastectomia del lato affetto;
  - ✓ non è necessaria a seguito di una mastectomia bilaterale[74];

[71] Questo tipo di gestione condivisa è oggetto di studio e valutazione.

[72] AIOM (2023b) op. cit.

[73] AIOM (2023b), ibidem.

[74] NCCN, *NCCN Guidelines for Patients: Ductal Carcinoma In Situ*, 2024.

- ✓ la mammografia può essere integrata, se necessario, con ecografia e risonanza magnetica (RM) o mammografia con mezzo di contrasto (CEM), a seconda dei casi e della valutazione dello specialista.

Nel caso di mutazione BRCA:

- se precedente chirurgia conservativa, il programma di sorveglianza ricalcherà quello previsto per le donne sane;
- se è stata precedentemente effettuata una mastectomia bilaterale, può essere opportuna l'esecuzione di una **risonanza magnetica con mezzo di contrasto** al primo controllo dopo l'intervento, al fine di individuare eventuali residui di tessuto ghiandolare, seguita poi regolarmente da una valutazione clinica e, *in assenza di residuo di tessuto mammario*, da un'**ecografia** con cadenza annuale.

Lo svolgimento di ulteriori indagini diagnostiche deve essere richiesto sulla base della presenza di segni e sintomi di rilievo riscontrati durante i controlli.

Ove necessario, invece, può essere richiesto un follow-up "intensivo" che può prevedere esami aggiuntivi quali la radiografia del torace, l'ecografia addominale, la tomografia computerizzata (TC) encefalo-torace-addome, la TC-PET con FdG (Tomografia a Emissione di Positroni/Tomografia Computerizzata con fluoro-desossiglucosio), la scintigrafia ossea, come anche la determinazione dei marcatori tumorali[75]. In assenza di sospetti clinici o di programmi personalizzati, non dovrebbe essere raccomandato.

3.5.3 Le attività di counseling

La multidisciplinarietà della cura è un fattore che può caratterizzare anche il percorso di follow-up, per garantire una considerazione dei vari fattori legati alla cura della paziente.

Può essere previsto l'invio delle pazienti a ulteriori percorsi di controllo, tra i quali counseling di tipo:

- Ginecologico: per monitorare gli effetti delle terapie e valutare eventuali problematiche legate alla salute sessuale e alla fertilità;
- Genetico: per la definizione del rischio eredo-familiare;
- Per la salute dell'osso: al fine di monitorare eventuali effetti che le terapie possono avere sulle ossa, quali dolore e rischio di fratture;
- Cardiologico: per la sorveglianza della cardiotossicità anche tardiva indotta da farmaci (es: antracicline) e per garantire un controllo continuo della salute cardiologica;
- Nutrizionale: per valutare la paziente riguardo agli effetti che la terapia può avere sulla dieta e sul peso, e informarla riguardo ai possibili effetti che sane abitudini alimentari e attività fisica possono avere nella riduzione del rischio di recidiva.

[75]AIOM (2023b) op. cit.

Sarebbe inoltre opportuno che la paziente venisse informata ed educata riguardo al riconoscimento di sintomi/segni di rilevanza oncologica, sia in termini di recidiva della malattia che di manifestazione tardiva di tossicità dovute ai trattamenti oncologici ricevuti.

3.5.4 Bisogni della paziente in follow-up

Così come nelle fasi di cura, il coordinamento tra gli specialisti e le attività di controllo previste nel percorso di follow-up sono fattori rilevanti sia per garantire gli opportuni standard clinici che per guidare la paziente e favorire la sua aderenza al programma. Per questo sarebbe auspicabile che il centro di cura si occupasse anche di gestire il follow-up, così da offrire maggiore continuità e supporto tra i vari controlli previsti. Al fine di facilitare l'accesso ai percorsi di follow-up, potrebbe essere prevista anche la decentralizzazione per l'esecuzione di visite ed esami, così da poterli effettuare più agevolmente anche in strutture di prossimità.

Il principale fattore che andrebbe garantito resta l'accessibilità degli esami previsti in tempistiche ottimali, che garantiscono una sorveglianza adeguata soprattutto in considerazione dell'elevato rischio di recidiva che caratterizza il TNBC.

3.6 SUPPORTO ALLA QUALITA' DELLA VITA NELLE FASI TERMINALI

Seguendo una concezione di accompagnamento multidisciplinare della paziente lungo la totalità del suo percorso, è opportuno che vengano considerati anche gli interventi finalizzati al supporto della paziente nel momento in cui il carcinoma non è più suscettibile di terapie antitumorali.

Anche in queste fasi, è importante che venga continuamente posta l'attenzione sulla **qualità della vita** della persona, assicurandosi che abbia a disposizione il supporto e le cure necessarie tramite il coinvolgimento di diverse professionalità e attraverso un coordinamento dei servizi in continuità tra ospedale e territorio. Centrale è la considerazione della **volontà della paziente** lungo tutto il percorso.

L'interruzione delle terapie oncologiche attive viene decisa dall'oncologo a seguito di una valutazione dei trattamenti effettuati in precedenza, dell'estensione della malattia e delle condizioni della paziente, condividendo la scelta e le decisioni sul percorso seguente con paziente e caregiver. Questo momento prevede inoltre la presenza del palliativista, che si occuperà insieme all'oncologo di comunicare l'attivazione delle **cure palliative** e di illustrare la progettazione di un percorso basato sulle scelte e sui bisogni della paziente. È necessaria poi, al momento del colloquio, la partecipazione della figura dello psicologo, per garantire alla paziente così come a chi le starà vicino il supporto necessario in questa fase di transizione.

A seguito di questo incontro iniziale, viene definito il percorso di supporto sulla base dell'assistenza sanitaria/sociosanitaria necessaria e della volontà della persona: queste considerazioni prevedono la decisione condivisa del setting di cura, in base alla quale la presa in carico della paziente avverrà presso una struttura preposta (hospice) o tramite servizi di cura domiciliare, e l'intervento, ove necessario, di vari specialisti (quali psicologo, cardiologo, nutrizionista, fisiatra). La multidisciplinarietà della cura resta infatti la modalità di approccio che permette la presa in carico globale dei bisogni della paziente, comprendendo in senso ampio interventi di tipo terapeutico e assistenziale finalizzati a garantire una buona qualità di vita fino alla fase della terminalità, tra cui terapia per la gestione dei sintomi e terapia di supporto. Intensità delle cure e setting possono essere modulati durante il percorso, per assecondare possibili cambiamenti delle esigenze di pazienti e caregiver.

In questa fase, il supporto di cui possono avere bisogno pazienti e caregiver può andare anche oltre quanto elencato finora. Al fine di garantire il miglior percorso di cura della paziente, è opportuno che vengano presi in considerazione interventi di sostegno in ambiti quali quello emotivo-spirituale e socioeconomico, anche tramite il contributo di altri professionisti e attori. Tra questi vi sono le associazioni dedicate e il mondo del Terzo Settore, che fornisce un contributo rilevante nel garantire la qualità della vita e l'accesso alle cure nella fase di terminalità.

4. I DIRITTI DI PAZIENTI E CAREGIVER ONCOLOGICI

La persona malata di tumore ha il diritto di avere piena cognizione del proprio stato di salute e di ottenere dai medici informazioni adeguate alle sue capacità cognitive e al suo livello socioculturale.

Dovrebbero essere fornite:

- Informazioni mediche che spieghino il tipo di malattia diagnosticata, gli accertamenti e gli esami richiesti; le opzioni terapeutiche con relativi pro e contro; gli effetti collaterali dei trattamenti e le indicazioni sul modo in cui affrontarli. La comunicazione della diagnosi, delle opzioni di cura ed eventualmente della prognosi, deve essere quanto più semplice, facendo uso di termini comprensibili.
- Indicazioni sulla disponibilità del sostegno psicologico e nutrizionale.
- Indicazioni per ottenere un sostegno socioassistenziale a tutela della condizione di disabilità oncologica.

Il paziente può chiedere, se lo desidera, che le informazioni sul suo stato di salute siano condivise con altre persone, incluso il medico di fiducia. Inoltre, al paziente devono essere indicati il nome dello specialista (o degli specialisti) e dei collaboratori che lo prendono in carico.

Di seguito si riporta una sintesi, nata dalla collaborazione con Aimac ODV-ETS (Associazione Italiana Malati di Cancro, parenti e amici), dei principali strumenti di tutela per consentire ai malati ed ai loro familiari di orientarsi[76].

Esenzione dal ticket per patologia (cod. 048)

Il malato di cancro ha diritto all'esenzione per patologia (cod.048) relativamente al pagamento del ticket per farmaci, visite ed esami appropriati per la cura del tumore da cui è affetto e delle eventuali complicanze, per la riabilitazione e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti. La durata dell'esenzione è stabilita dal Ministero della Salute (D. M. Salute 23/11/2012)

L'esenzione è rilasciata dall'ASL di competenza allegando i seguenti documenti:

- tessera sanitaria e codice fiscale;
- documentazione medica rilasciata dallo Specialista Oncologo, Gastroenterologo o Chirurgo o cartella clinica rilasciata da una struttura ospedaliera pubblica o privata accreditata attestante la patologia oncologica.

Invalidità civile e handicap

L'accertamento dello stato di invalidità civile permette di aver diritto a diverse prestazioni (pensione di invalidità, assegno, indennità di accompagnamento) a seconda della più o meno grave condizione di disabilità.

Oltre all'invalidità civile, il malato di cancro può ottenere, anche solo per periodi limitati, il riconoscimento dello stato di handicap in situazione di gravità cui sono collegati alcuni benefici fiscali ed importanti tutele in ambito lavorativo che consentono ai lavoratori malati ed in stato di handicap grave e, in diversa misura, ai lavoratori che li assistono, di usufruire di permessi e congedi (retribuiti e

[76] Per maggiori informazioni, si rimanda a Aimac, E. Iannelli (a cura di) *I diritti del malato di cancro,* disponibile alla pagina: https://www.aimac.it/libretti-tumore/diritti-malato-cancro .

non); di scegliere la sede e l'orario di lavoro (part-time) e di godere di altri benefici per conciliare le cure o l'assistenza con l'attività lavorativa.

La procedura di accertamento INPS si articola in due fasi collegate tra loro:

1. il medico certificatore accreditato presso l'INPS[77] (medico di medicina generale o medico specialista) compila online sul sito INPS il certificato oncologico introduttivo ed è importante che segnali che si tratta di malattia neoplastica (Legge n. 80 del 2006) per attivare la corsia preferenziale che assicura la convocazione a visita ed il responso della commissione entro 15 giorni. La procedura rilascia una ricevuta con un codice identificativo che il medico consegna all'interessato insieme ad una copia del certificato medico digitale.
2. il paziente, personalmente o a mezzo di intermediario abilitato (delegato digitale, patronati), entro 90 giorni dall'invio del certificato oncologico, deve compilare e inviare telematicamente all'INPS la domanda amministrativa collegata al certificato introduttivo.

La Commissione medica è tenuta a fissare la data della visita entro 15 giorni dalla data di presentazione della domanda, nel caso in cui recarsi alla visita medica comporti un grave rischio per la salute dell'interessato, è possibile richiedere la visita domiciliare entro e non oltre 5 giorni prima della data dell'appuntamento.

Dal 2020 è stata introdotta una rilevante novità riguardo all'accertamento della disabilità oncologica: le Commissioni mediche possono valutare le relative domande basandosi solamente sulla documentazione presentata dall'interessato, senza necessità di procedere a visita diretta del malato. L'accertamento agli atti consente alle Commissioni di emettere i verbali sia di prima istanza sia di revisione o di aggravamento della invalidità civile e dell'handicap solo sulla base della documentazione sanitaria nei casi in cui questa consenta una valutazione obiettiva e completa. Nelle ipotesi in cui la documentazione non sia sufficiente per la valutazione dello stato invalidante, l'interessato è convocato a visita diretta per effettuare l'accertamento sanitario in presenza.

Completata la fase di accertamento sanitario, l'INPS invia all'interessato il verbale in 2 versioni:

- integrale: contenente i dati sensibili e la valutazione della disabilità;
- con *omissis*: contenente solo la valutazione della disabilità, utile per eventuali esigenze amministrative.

Il paziente riconosciuto invalido o portatore di handicap, inoltre, può usufruire delle agevolazioni fiscali per specifiche spese mediche e di assistenza specifica (colf, badanti, assistenza infermieristica, fisioterapia/riabilitativa, acquisto di parrucche per alopecia da trattamento chemioterapico)[78].

I diritti del lavoratore malato di cancro

I lavoratori affetti da patologia oncologica per conciliare il lavoro con le esigenze di cura, oltre alle assenze retribuite per malattia, possono usufruire di diverse forme di permessi e di congedi dal lavoro, come ad esempio i permessi lavorativi ex lege 104/92 (3 giorni/mese o 2 ore/giorno) o il congedo per cure agli invalidi oltre il 50% (30 giorni lavorativi/anno).

[77] INPS-Richiesta di abilitazione ai servizi telematici per medici di strutture sanitarie in convenzione - invio del certificato introduttivo oncologico o pediatrico https://www.inps.it/it/it/moduli/dettaglio-moduli.moduli.aa01.IT.it_aa01.html

[78] Per un approfondimento: https://www.agenziaentrate.gov.it/portale/le-spese-sanitarie-e-i-mezzi-di-ausilio

Il lavoratore che non sia in grado di espletare le sue mansioni a causa della malattia e delle sue conseguenze ha diritto di assentarsi per il periodo necessario per le cure e le terapie, di conservare il posto di lavoro e di percepire un'indennità di malattia commisurata alla retribuzione.

È importante che il paziente conosca gli strumenti giuridici di cui può usufruire per assentarsi dal lavoro per visite mediche o esami diagnostici o trattamenti di cura.

Il malato che desideri continuare a lavorare dopo la diagnosi e durante i trattamenti può usufruire di forme di flessibilità per conciliare i tempi di cura con il lavoro (part time). Può inoltre chiedere al datore di lavoro il trasferimento alla sede di lavoro più vicina possibile al proprio domicilio.

Il malato oncologico ha diritto di essere assegnato a mansioni adeguate alla mutata capacità lavorativa, potendo essere assegnato a mansioni equivalenti o anche inferiori a quelle precedentemente svolte, purché compatibili con le sue condizioni, mantenendo in ogni caso il trattamento retributivo corrispondente alle mansioni precedenti. Lo *smartworking*, o lavoro agile, è una forma di flessibilità lavorativa che consente al lavoratore malato di cancro di continuare a lavorare anche durante le terapie, ma senza recarsi in ufficio.

Tutela previdenziale

Indipendentemente dall'invalidità civile, un lavoratore malato di tumore e con una certa anzianità contributiva (per l'INPS 5 anni) può chiedere all'ente previdenziale di appartenenza il riconoscimento medico-legale della riduzione della capacità lavorativa (c.d. invalidità pensionabile) al fine di ottenere l'assegno ordinario di invalidità "previdenziale" (esclusi i dipendenti del pubblico impiego), nel caso in cui sia accertato che la capacità lavorativa è ridotta a meno di un terzo oppure, in caso di inabilità totale, la pensione di inabilità (reversibile) calcolata in base alla situazione previdenziale. Il malato titolare della pensione previdenziale di inabilità e che si trovi nelle condizioni per cui è previsto l'accompagnamento (necessità di assistenza continua per deambulare o svolgere le "attività della vita quotidiana") e non sia ricoverato, può richiedere l'assegno mensile per l'assistenza personale e continuativa (non reversibile).

Contrassegno di libera circolazione e di sosta

Il malato di cancro in terapia può chiedere e ottenere dal Comune di residenza il contrassegno di libera circolazione e sosta. Il contrassegno, nominativo e utilizzabile solo quando l'auto è al servizio del malato intestatario del permesso, dà diritto alla circolazione nelle ZTL, alla sosta gratuita negli stalli riservati e nei parcheggi a pagamento.

I diritti dei caregiver oncologici (coloro che assistono un familiare malato)

L'utilizzo degli strumenti giuridici per agevolare coloro che si dedicano alla cura del proprio caro malato di tumore permette di migliorare la compliance dei trattamenti.

I lavoratori che si prendono cura di un familiare malato di cancro, riconosciuto invalido o con handicap grave, hanno diritto:

- alla scelta della di lavoro alla sede più vicina al domicilio della persona assistita e possono opporsi al trasferimento in altro luogo;
- a usufruire di permessi lavorativi (3 giorni/mese - legge 104/92);
- a usufruire del congedo straordinario biennale retribuito;
- alla priorità nella trasformazione del lavoro da tempo pieno a part-time;
- al divieto di lavoro notturno;

- alle ferie e ai riposi “solidali”.

I diritti e le tutele menzionati sono sanciti da norme di rango legislativo pienamente vigenti e le strutture sanitarie hanno l’obbligo di fornire un’adeguata assistenza nel rispetto dei diritti dei malati, anche tramite gli organismi di volontariato, come stabilito dal D. Lgs. 502/92 e norme successive.

BIBLIOGRAFIA

Aimac, E. Iannelli (a cura di) *I diritti del malato di cancro,* ed. 2023. https://www.aimac.it/libretti-tumore/diritti-malato-cancro

AIOM, I numeri del cancro in Italia, 2024. https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/

———., *Linee Guida carcinoma mammario avanzato*, 2023. https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2023-carcinoma-mammario-avanzato/

———., *Linee Guida carcinoma mammario in stadio precoce*, 2023, https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2023-carcinoma-mammario-in-stadio-precoce/

———., *Linee Guida neoplasie della mammella*, 2021. https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-neoplasie-della-mammella/

Amin M. D., Mahul B. et al., *AJCC Cancer Staging Manual*, 8° edizione. Chicago, IL: Springer Nature, 2017. https://doi.org/10.3322/caac.21388

Azzollini J., Dos Santos Masioli A.S., Spina C., Zaffaroni D., Peissel B. E Manoukian S., Carcinoma Mammario: Consulenza Genetica? Il Percorso INT, 2019 https://www.istitutotumori.mi.it/documents/848032/1047712/Accesso+Percorso_Consulenza+Genetica+Oncologica.pdf/73138e27-6024-d9a8-3e7e-5bb413d74df6

Biganzoli L. et al., The Requirements of a Specialist Breast Centre, in "The Breast", Vol. 51, 2020, pp. 65–84. https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.02.003

Bilò MB, Corsi A, Pravettoni V, Bignardi D, Bonadonna P, Quercia O, Mauro M, Novembre E, Micheletti R and Papa R., *Development of a model care pathway for the management of Hymenoptera venom allergy: evidence-based key interventions and indicators*, in “Clinical and Translational Allergy”, Vol. 10, no. 8, 2020. https://doi.org/10.1186/s13601-020-00312-3

Brierley D., *TNM Classification of Malignant Tumours*, ed. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K.; and Wittekind C., 8a edizione, Wiley-Blackwell, 2016

Burstein H.B. et al., C*ustomizing Local and Systemic Therapies for Women with Early Breast Cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for Treatment of Early Breast Cancer 2021*, in "Annals of Oncology", Vol. 32, no. 10, 2021, pp. 1216–35, https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023

Cagnacci A., et al. *Systemic hormone therapy after breast and gynecological cancers: an Italian expert group consensus opinion*. in “Climacteric”, vol. 28, no. 1, 2024, pp. 4-14. https://doi.org/10.1080/13697137.2024.2418503

Chlebowski R.T. et al., *Dietary Modification and Breast Cancer Mortality: Long-Term Follow-Up of the Women’s Health Initiative Randomized Trial*, in "Journal of Clinical Oncology", Vol. 38, no. 13, 2020, pp. 1419–28, https://doi.org/10.1200/JCO.19.00435

De Montis L., *Effetto Angelina Jolie Boom di test genetici per il cancro al seno,* in “Il Giornale.it”, 2013, https://www.ilgiornale.it/news/cronache/effetto-angelina-jolie-boom-test-genetici-cancro-seno-921727.html

ESMO, *Breast Cancer: A Guide for Patients*, 2018. https://www.esmo.org/for-patients/patient-guides/breast-cancer

European Commission: Joint Research Centre, *European quality assurance scheme for breast cancer services*, Publications Office of the European Union, 2025. https://data.europa.eu/doi/10.2760/7067385

Fitch K., et al., *The Rand/UCLA Appropriateness Method User's Manual*, Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2001 https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html

Fondazione The Bridge, *BRCA: dal "gene Jolie" all'appropriatezza preventiva e predittiva*, Serie I quaderni di Fondazione The Bridge, 1/2021, disponibile alla pagina: https://www.fondazionethebridge.it/wp-content/uploads/2019/09/QUADERNO-BRCA-7.pdf

Foulkes W.D., Smith I.E., Jorge S. Reis-Filho, *Triple-Negative Breast Cancer* in "The New England Journal of Medicine" vol. 363, no. 20, 2010, pp. 1938–48. https://doi.org/10.1056/NEJMra1001389

Friedman L. S., Ostermeyer E. A., Szabo C. I., Dowd P., Lynch E D., Rowell S. E. King M., *Confirmation of BRCA1 by analysis of germline mutations linked to breast and ovarian cancer in ten families*, in "Nature Genetics", 1994, DOI: 10.1038/ng1294-399.

Gennari A. et al., *ESMO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Staging and Treatment of Patients with Metastatic Breast Cancer*, in "Annals of Oncology", Vol. 32, no. 12, 2021, pp. 1475–95, https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019

Hall J., Lee M., Newman B., Morrow J., Anderson L., Huey B., King, M., *Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21* in "Science", Vol. 250, no. 4988, 1990, pp. 1684-1689, DOI: 10.1126/science.2270482.

Jolie A., *My Medical Choice*, in "New York Times", 2013, https://www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html?_r=0

Loibl S. et al., Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Diagnosis, Treatment and Follow-Up, in "Annals of Oncology", Vol. 35, no. 2, 2024, pp. 159–82. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016

NCCN, *NCCN Guidelines for Patients: Ductal Carcinoma In Situ*, 2024. https://www.melbournebreastcancersurgery.com.au/wp-content/themes/ypo-theme/pdf/nccn-patient-dcis-updnew.pdf

Pankaj K., Rupali A., *An Overview of Triple-Negative Breast Cancer*, in "Archives of Gynecology and Obstetrics" vol. 293, no. 2, 2016, pp.247–69. https://doi.org/10.1007/s00404-015-3859-y

Ramsey R., *Encyclopedia of Operations Research & Management* Science, in Reference Reviews, Vol. 17 No. 4, 2003, pp. 22-23. https://doi.org/10.1108/09504120310473434

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *A guideline developer's handbook*. Edinburgh: SIGN; 2019. Available from URL: http://www.sign.ac.uk

Schmid D. and Leitzmann, M.F., *Association between Physical Activity and Mortality among Breast Cancer and Colorectal Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis*, in "Annals of Oncology", Vol. 25, no. 7, 2014, pp. 1293–1311. https://doi.org/10.1093/annonc/mdu012.

Sessa C. et al. *Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline* in "Annals of Oncology", Vol. 34, no. 1, 2023, pp.33–47 DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.004

Silvestri V., Leslie G., Barnes D.R., Ottini L., *Characterization of the cancer spectrum in men with germline BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants: Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA)*, in "JAMA Oncology", 2020, DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2134

WHO Classification of Tumours Editorial Board (ed.), *Breast Tumours: WHO Classification of Tumours*, ed., 5a edizione, Vol.2, 2019 (World Health Organization). https://publications.iarc.fr/581

Wooster R., Neuhausen SL., Mangion J., Quirk Y., Ford D., Collins N., et al., *Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13*, in "Science", 1994, DOI: 10.1126/science.8091231

Riferimenti normativi

Legge 5 febbraio 1992, n. 104 *Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate*.
https://www.normattiva.it/uri-res/N2Ls?urn:nir:stato:legge:1992-02-05;104!vig=

Legge 9 marzo 2006, n. 80 *Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 10 gennaio 2006, n. 4, recante misure urgenti in materia di organizzazione e funzionamento della pubblica amministrazione*.
https://www.normattiva.it/esporta/attoCompleto?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2006-03-11&atto.codiceRedazionale=006G0112

Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza https://www.governo.it/sites/governo.it/files/PNRR.pdf

Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 *Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421*.
https://www.normattiva.it/esporta/attoCompleto?atto.dataPubblicazioneGazzetta=1992-12-30&atto.codiceRedazionale=092G0549

Decreto Ministero della Salute 23 maggio 2022, n. 77 *Regolamento recante la definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio sanitario nazionale*.
https://www.normattiva.it/esporta/attoCompleto?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2022-06-22&atto.codiceRedazionale=22G00085

Conferenza Stato Regione 18 dicembre 2014, n. 185 *Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6 della legge 5 giugno 2003, n. 131, sul documento recante "Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei Centri di Senologia"*
https://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2005-05-07&atto.codiceRedazionale=05A03665&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario.

Regione Lombardia, Deliberazione della giunta regionale n.XII/1802 del 29/01/2024, *Rete regionale dei centri di diagnosi e cura dei tumori del pancreas - (Pancreas Unit): determinazioni in merito all'attuazione della DGR n. XI/6241 del 04/04/2022*
https://www.regione.lombardia.it/wps/wcm/connect/2437409b-27fc-448c-a6dc-84eb05ec3de4/DGR1802_2024.pdf?MOD=AJPERES

Regione Lombardia, Deliberazione della giunta regionale n. XII/1812 del 29/01/2024, *Attivazione del percorso di screening nutrizionale nelle strutture del SSR e domiciliare* https://www.bm-association.it/sites/default/files/2024_g1_59.pdf

Regione Lombardia, Deliberazione della giunta regionale n. XII/3720 del 30/12/2024, *Determinazioni in ordine agli indirizzi di programmazione del SSR per l'anno 2025 - (di concerto con il*

Vicepresidente Alparone e gli Assessori Lucchini e Fermi)
https://www.felceaf.it/joomla/images/normative/DGR%203720_2024%20REGOLE%202025.pdf

Regione Veneto, Legge regionale n.8 del 11 maggio 2015, *Disposizioni generali in materia di attività motoria e sportiva*.
https://bur.regione.veneto.it/BurvServices/pubblica/DettaglioLegge.aspx?id=465869

Regione Veneto, Deliberazione della giunta regionale n. 280 del 13/03/2018, *Modifica degli Allegati "A" e "B" della D.G.R. n. 925 del 23/06/2017, "Approvazione dei requisiti e del procedimento necessari ad ottenere la certificazione di "Palestra della salute" e degli indirizzi relativi alla formazione, ai sensi dell'articolo 21, comma 3, Legge Regionale n. 8 del 11 maggio 2015", definizione dei criteri delle Strutture sanitarie previste per gli stage ed individuazione delle stesse e costituzione del Gruppo di coordinamento regionale per la programmazione delle attività formative*.
https://bur.regione.veneto.it/BurvServices/pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=366282

Sitografia

AIRC - Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro. Consultato 18 dicembre 2024.
https://www.airc.it/.

APS Senonetwork Italia, consultato 3 Dicembre 2024. https://www.senonetwork.it/

Effetto Angelina Jolie Boom di test genetici per il cancro al seno - il Giornale. Consultato 18 dicembre 2024. https://www.ilgiornale.it/news/cronache/effetto-angelina-jolie-boom-test-genetici-cancro-seno-921727.html.

ESMO, *Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023*, consultato 4 Dicembre 2024,
https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline

Freepik, *Sezione trasversale di anatomia del seno femminile | Vettore Premium*. Consultato 18 dicembre 2024. https://it.freepik.com/vettori-premium/sezione-trasversale-di-anatomia-del-seno-femminile_9070865.htm.

INPS, *Richiesta di abilitazione ai servizi telematici per medici di strutture sanitarie in convenzione - invio del certificato introduttivo oncologico o pediatrico*, consultato 25 febbraio 2025
https://www.inps.it/it/it/moduli/dettaglio-moduli.moduli.aa01.IT.it_aa01.html

Le nuove frontiere terapeutiche nei tumori alla mammella. Intergruppo presenta documento programmatico. Saluto del Presidente Fontana: "Dietro le statistiche ci sono le persone" | comunicazione.camera.it. Consultato 18 dicembre 2024.
https://comunicazione.camera.it/archivio-prima-pagina/19-39019.

Le Reti HUB & SPOKE — E-R Salute, 2 Agosto 2019, Consultato 18 dicembre 2024.
https://web.archive.org/web/20190802112431/https:/salute.regione.emilia-romagna.it/assistenza-ospedaliera/le-reti-hub-spoke-1.

Ministero della Salute, *Il tumore della mammella*. Consultato 18 dicembre 2024.
https://www.salute.gov.it/portale/tumori.

———. *Screening per il cancro del seno*. Consultato 18 dicembre 2024.
https://www.salute.gov.it/portale/tumori/dettaglioContenutiTumori.jsp?id=5542&area=tumori&menu=screening.

NIH, National Cancer Institute*, BRCA Gene Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing*, 2020. Consultato 18 dicembre 2024 https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet

———., *NCI Dictionary of Cancer Terms: triple-negative breast cancer*, Consultato 18 dicembre 2024 https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/triple-negative-breast-cancer

Regione Lombardia, *Delibera della Giunta regionale n. 1802*. Consultato 18 dicembre 2024. https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/istituzione/Giunta/sedute-delibere-giunta-regionale/DettaglioDelibere/delibera-1802-legislatura-12

Rischio eredo-familiare di tumore al seno, consultato 3 Dicembre 2024, https://salute.regione.emilia-romagna.it/screening/mammografico/rischio-eredo-familiare.

UOS Dietetica e Nutrizione Clinica - Istituto Oncologico Veneto, consultato 10 Dicembre 2024, https://www.ioveneto.it/unit/servizio-di-dietetica-e-nutrizione-clinica/.

ALLEGATI

ALLEGATO 1. COMPOSIZIONE GRUPPI DI LAVORO

GRUPPO TECNICO-SCIENTIFICO

Nicla La Verde	Referente scientifico Direttore SC Oncologia Medica, PO Luigi Sacco - Polo Universitario ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano
Luisa Brogonzoli	Coordinatore Centro Studi, Fondazione The Bridge
Maria Silvia Cona	Dirigente medico SC Oncologia Medica, PO Luigi Sacco - Polo Universitario ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano
Laura Cortesi	Professore Associato Oncologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Reggio Emilia
Elisabetta Iannelli	Segretario Generale Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO)
Rosaria Iardino	Presidente Fondazione The Bridge
Pietro Panizza	Primario UO Radiologia Senologica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
Maria Carmela Piccirillo	Dirigente Medico Unità Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli
Chiara Pilotti	Area Ricerca e Progettazione della Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO)
Adele Sgarella	Direttore UOC Chirurgia Generale III a indirizzo Senologico, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

GRUPPO KEY STAKEHOLDER

Riccardo Caccialanza	Direttore SC Dietetica e Nutrizione Clinica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
Ornella Campanella	Presidente Associazione aBRCAdabra
Marcello Carminati	Direttore F.F. UOC Chirurgia Plastica, Azienda ASST Papa Giovanni XXIII
Chiara Cassani	Dirigente Medico Dip. Materno-infantile: Ostetricia e Ginecologia,Policlinico San Matteo, Pavia
Marzia De Biaso	Medico Cardiologo, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine
Giovanni Grandi	Dirigente Medico Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena
Dino Secondo Lastoria	Direttore SC Medicina Nucleare e Terapia Metabolica, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli
Giorgia Mangili	Responsabile Unità Ginecologia Oncologica Medica, Unità Operativa di Ginecologia e Ostetricia, IRCCS San Raffaele, Milano
Icro Meattini	Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "M. Serio", Università di Firenze Direttore Breast Unit, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi (AOUC), Firenze

	Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Oncologia, AOUC, Firenze
Sebastiano Mercadante	Responsabile UO Terapia del dolore e Hospice, clinica La Maddalena, Palermo
Giovanni Micallo	Infermiere, Istituto Nazionale Tumori Fondazione IRCCS G. Pascale, Napoli
Pinuccia Musumeci	Presidente Associazione IoSempreDonna
Loredana Pau	Vicepresidente Europa Donna
Paola Pedrini	FIMMG Lombardia, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale
Gabriella Pravettoni	Direttore Divisione di Psiconcologia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano
Giancarlo Pruneri	Direttore Dipartimento Servizi e Diagnostica Avanzata, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano Professore Ordinario di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Milano Direttore Scuola di Specializzazione in Anatomia Patologica, Università degli Studi di Milano Presidente Associazione Eurama Precision Oncology
Daniele Santini	Responsabile Day-hospital oncologico, Policlinico Universitario Sapienza Università di Roma

SUPPORTO METODOLOGICO

Roberto Papa	Responsabile SOSD Qualità, Rischio Clinico, Innovazione Gestionale e Tecnologica, Responsabile Sistema Qualità Integrato Clinical Risk manager Aziendale, Azienda ospedaliero Universitaria delle Marche
Valerio Mattia Scandali	Dirigente Medico Direzione Medica Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria delle Marche

ALLEGATO 2. STATEMENT

Di seguito sono presentati gli Statement così come votati nella forma originale e non rielaborata.

ID	Statement	Fonte/ Livello di evidenza/forza della raccomandazione	Votazione Delphi
1	*In Italia, i programmi di screening mammografico prevedono l'esecuzione di una mammografia ogni 2 anni nelle donne tra i 50 e i 69 anni, ed in alcune regioni fino all'età di 74 anni. In alcune regioni è stata inoltre adottata l'estensione dello screening a donne tra 45 e 49 anni con mammografia annuale.*	AIOM, "Linee guida per il carcinoma mammario in stadio precoce", 2023 (aggiornata al 20/11), pag. 24 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.d.	9
2	*Nelle donne ad alto rischio per importante storia familiare di carcinoma mammario o perché portatrici di mutazione dei geni BRCA1 e/o BRCA2, i controlli strumentali vengono da pratica clinica iniziati all'età di 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane.*	AIOM, "Linee guida per il carcinoma mammario in stadio precoce", 2023 (aggiornata al 20/11), pag. 25-26 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.d.	9
3	*Women who are found to be carrying a BRCA mutation and do not opt for risk-reducing surgery should be offered a clinical examination every 6 12 months from the age of 25 (or 10 years before the youngest breast cancer diagnosis in the family, if earlier), magnetic resonance imaging (MRI) every 12 months and mammography every 12 months from the age of 30.* *Trad.* *Alle donne che risultano essere portatrici di una mutazione di BRCA e che scelgono di non sottoporsi alla chirurgia per la riduzione del rischio devono essere offerti un esame clinico ogni 6-12 mesi a iniziare dai 25 anni di età (o comunque 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane), una risonanza magnetica (RM) ogni 12 mesi e una mammografia ogni 12 mesi a iniziare dai 30 anni di età.*	*ESMO Breast Cancer Guide for Patients (2018)* vedi anche Paluch-Shimon, S., et al. (2016). "Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening." Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology 27(suppl 5): v103-v110." Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.d.	9
4	*In un percorso che porti alla scoperta tempestiva della familiarità per mutazione BRCA, un punto di partenza importante è rappresentato dalla ricostruzione anamnestica e sistematica fatta dal Medico di Medicina Generale partendo dalla storia personale di ogni paziente.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
5	*È utile che il medico di medicina generale informi le pazienti sui programmi di screening avviati dalle aziende sanitarie territoriali e verifichi che abbiano ricevuto e completato gli esami richiesti.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9

6	*Il percorso diagnostico delle/dei pazienti con carcinoma mammario avanzato può essere innescato dalla presenza di segni o sintomi, oppure dal riscontro di elementi clinici, laboratoristici o strumentali di sospetto. È fondamentale effettuare un'accurata anamnesi, personale e familiare, ed un esame obiettivo completo. Al contempo, esami ematochimici complementari (emocromo con formula e profilo biochimico) sono necessari per valutare l'idoneità della/del paziente a ricevere un trattamento oncologico, l'entità di eventuali disfunzioni d'organo e la severità delle comorbidità presenti.*	AOIM, "Linee guida per il carcinoma mammario avanzato", 2023, pag.16 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.d.	8
7	*L'identificazione di tumore triplo negativo oltre che con il riscontro clinico di nodulo di consistenza dura, si ottiene con le tradizionali tecniche di immagini: mammografia, ecografia, risonanza magnetica (RM) con mezzo di contrasto e mammografia con mezzo di contrasto. È stato dimostrato che i casi di tumore triplo negativo identificati nei programmi di screening mammografico abbiano fattori prognostici migliori nonostante il più elevato tasso di cancri intervallo rispetto agli altri tipi biologici, specie nei seni densi.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
8	*Circa nel 25% dei casi l'aspetto mammografico ed ecografico simula una lesione benigna, pertanto il medico radiologo deve tenerne conto e, quando necessario, utilizzare gli accessori dell'ecografo che consentono di valutare la vascolarizzazione e la consistenza della lesione o ricorrere alle tecniche con mezzo di contrasto. In caso di lesione sospetta alla clinica e/o all'imaging è raccomandato procedere alla caratterizzazione della stessa mediante agobiopsia guidata dall'imaging. È auspicabile che (per lesioni superiori a 5 mm) il materiale prelevato mediante agobiopsia venga sottoposto, oltre che alla valutazione istologica, a quella immunoistochimica, indispensabile per definire il tumore come triplo negativo.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
9	*La stadiazione loco-regionale si esegue in prima istanza tramite mammografia ed ecografia che si deve estendere all'ascella per valutare lo stato dei linfonodi; in casi definiti dalla discussione multidisciplinare della Brest Unit si utilizza anche la RM con mezzo di contrasto o la mammografia con mezzo di contrasto (CEM). Se sussiste dubbio di interessamento secondario dei linfonodi ascellari è indicato procedere ad agoaspirato sotto guida ecografica del linfonodo più*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9

	indicativo e meglio accessibile. È obbligatoria l'ecografia per stadiare i linfonodi.		
10	*L'uso della PET potrebbe essere indicato per le pazienti con carcinoma triplo negativo in stadio clinico ≥II, poiché permette di identificare metastasi a distanza che possono non essere visibili con la TAC.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
11	*È essenziale fornire alle/ai pazienti informazioni precise su come comportarsi prima e dopo la PET per assicurare una gestione corretta, per evitare la ripetizione degli esami e garantire risultati diagnostici accurati.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
12	*In caso si opti per il trattamento neoadiuvante, le tecniche che, ad oggi, hanno dato i migliori risultati nella valutazione della risposta alla terapia, seppur con dei limiti, sono la RM con mezzo di contrasto e la mammografia con mezzo di contrasto. Prima di iniziare o nelle fasi iniziali della terapia neoadiuvante si raccomanda di posizionare una clip metallica amagnetica nella lesione, così da consentire al chirurgo di localizzare e rimuovere il letto tumorale in caso di risposta radiologica completa al termine della terapia. Per quanto riguarda l'identificazione post terapia neoadiuvante dei linfonodi ascellari patologici alla diagnosi non c'è accordo: alcuni autori posizionano clip metallica all'inizio del trattamento, alcuni utilizzano la biopsia del linfonodo sentinella con tecnezio, altri utilizzano il doppio tracciante, altri ancora utilizzano clip e biopsia del linfonodo sentinella.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
13	*È necessario che tutte le biopsie abbiano la caratterizzazione biologica.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
14	*Dopo valutazione se early o metastatico: biopsia linfonodale solo associata alla chemioterapia. Le informazioni vengono utilizzate per facilitare la scelta della strategia terapeutica ottimale. Chirurgo: a) presa in carico alla consegna della diagnosi b) presenta il caso al team multidisciplinare c) valutazione congiunta con oncologo e radiologo post stadiazione total body. Possibilità: 1) presa in carico per intervento chirurgico up front nell'early breast cancer. 1a) in BRCA1/2: mastectomia NSM+/-bilaterale o monolaterale. 1b) no BRCA 1/2: chirurgia conservativa o NSM (se multicentrico). 2) presa in carico alla discussione collegiale dopo chemioterapia neoadiuvante per carcinoma avanzato: in caso di buona risposta clinica e all'imaging: 2a) pz*	GP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8

	noBRCA1/2: chirurgia conservativa o NSM del lato affetto, 2b) in caso BRCA1/2 NSM.		
15	*Il test genetico deve essere proposto in caso di tumori triplo negativi. Vi è indicazione a offrire il test genetico per la ricerca delle varianti patogeniche dei geni BRCA1/2. Il test BRCA1/2 deve essere richiesto con carattere d'urgenza per le pazienti candidabili ad intervento chirurgico up-front affinché sia possibile ipotizzare nell'early breast cancer una chirurgia bilaterale: NSM curativa dal lato affetto e chirurgia di riduzione di rischio dal lato opposto. Per le pazienti avviate alla chemioterapia neoadiuvante il risultato del testo che condiziona la strategia chirurgica finale può essere ottenuto in elezione, ad eccezione dei casi la cui scelta della terapia sistemica è subordinata alla conoscenza dello stato di mutazione germinale.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
16	*Il test BRCA a fini prognostici e predittivi di risposta alle terapie può essere prescritto dal genetista, dall'oncologo, dai chirurghi senologi con competenze oncologiche, che diventano responsabili anche di informare adeguatamente la paziente sugli aspetti genetici collegati ai risultati.*	AIOM "Addendum alle Linee guida per il carcinoma mammario avanzato", 2022 (Aggiornata a 23.02.2023), pagg. 18-19 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.d.	9
17	*Tutte/i le/i pazienti con tumore triplo negativo devono essere testate per lo stato di BRCA, secondo gli standard adottati.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
18	*Tutte/i le/i pazienti con triplo negativo devono essere testate per BRCA - attraverso la conduzione di test germinale, accompagnati da un'attività di counseling - per identificare rischio sia della paziente che dei familiari e possibilità di avere trattamenti specifici con PARP-inibitori.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
19	*È fondamentale, oltre ai geni BRCA1 e BRCA2, testare altri geni per ottenere un profilo completo delle lesioni molecolari, utile per stabilire prognosi e trattamento delle pazienti con tumore triplo negativo.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
20	*Se test BRCA positivo proporre risposta in presenza di psicologo, oncologo, chirurgo senologo e plastico.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
21	*Se il test genetico BRCA è positivo, le/i pazienti vanno aiutate/i nel comunicarlo ai familiari.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
22	*Il test genetico: deve essere proposto a tutte/i le/i pazienti con TNBC alla diagnosi (ESMO/AIOM). Se il test dei familiari è positivo può essere indicata, sulla base della storia familiare, la chirurgia profilattica.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9

23	*Visita e presa in carico della paziente con diagnosi istopatologica (da biopsia) e con imaging completato (mammografia, ecografia, RM di mammelle e ascella). Richiesta di TC total body di stadiazione. Presentazione del caso al MDM: avviare a chirurgia up-front o a chemioterapia neoadiuvante.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
24	*Per i/le pazienti con carcinoma triplo negativo, è importante garantire che il tempo tra la richiesta e l'esecuzione degli esami non superi le due settimane, data la rapidità di progressione della malattia.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
25	*È auspicabile che, nella fase dello screening mammografico, le pazienti siano correttamente sensibilizzate e informate su nutrizione, attività fisica e corretti stili di vita, attraverso la messa a disposizione di materiale ad hoc all'interno della Breast Unit.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
26	*È fondamentale che il medico di medicina generale abbia accesso al referto delle/dei pazienti.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
27	*È fondamentale che i medici di medicina generale abbiano a disposizione liste dei centri specializzati nella gestione di tumori triplo negativi e si basino su informazioni informali o referti.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
28	*È utile che le Regioni pubblichino annualmente o biennalmente liste dei luoghi di cura a favore di medici e delle/dei pazienti, e rendano noti i centri in cui il Servizio Sanitario Regionale riconosce il DGR.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
29	*Diagnostic work-up for Early Breast Cancer* *Assessment of general health status* *• History • Menopausal status • Physical examination • Full blood count • Liver, renal and cardiac (in patients planned for anthracycline and/or trastuzumab treatment) function tests, alkaline phosphatase and calcium* *Assessment of primary tumour* *• Physical examination • Mammography • Breast US • Breast MRI in selected cases • Core biopsy with pathology determination of histology, grade, ER, PgR, HER2 and Ki67* *Assessment of regional lymph nodes* *• Physical examination • US • US-guided biopsy if suspicious* *Assessment of metastatic disease* *• Physical examination • Other tests are not routinely recommended, unless high tumour burden, aggressive biology or when symptoms suggestive of metastases are present.*	Cardoso et. al., "Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†". Ann Oncol. 2019 Aug 1;30(8):1194-1220. pag. 1195 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.d.	7

	Trad. *Iter diagnostico del cancro mammario precoce* *Valutazione dello stato di salute generale: anamnesi, stato menopausale, esame obiettivo, emocromo completo, test delle funzionalità epatiche, renali e cardiache (nei pazienti suscettibili di un trattamento con antraciclina e/o trastuzumab), fosfatasi alcalina e calcio;* *Valutazione del tumore primario: esame obiettivo, mammografia, ecografia al seno, risonanza magnetica del seno in casi selezionati, core biopsy con determinazione dell'istologia, grado, ER, PgR, HER2 e Ki67;* *Valutazione dei linfonodi locoregionali: esame obiettivo, ecografia, biopsia o agoaspirato eco-guidato per linfonodo/i sospetto/i;* *Valutazione per sospetta malattia metastatica: esame obiettivo, non sono raccomandati di routine altri test, a meno che siano presenti un elevato carico tumorale, biologia aggressiva o sintomi che suggeriscono metastasi.*		
30	*Assessment of distant metastases (bone, liver and lung) is recommended only in patients with stage IIb and higher disease (especially with extended LN involvement), patients with a high risk of recurrence at first diagnosis and/or symptomatic patients.* *Trad.* *La ricerca delle metastasi a distanza (osso, fegato e polmone) è raccomandata nelle pazienti con malattia di stadio IIb e superiore (soprattutto se esteso coinvolgimento dei linfonodi), in pazienti ad alto rischio di recidiva alla prima diagnosi e/o pazienti sintomatici.*	Loibl S, André F, Bachelot T, et al., "Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up", *Ann Oncol.* 2024;35(2):159-182, pag.160 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: III-A	8
31	*Pretreatment pathological assessment, including a complete histomorphological, immunohistochemical and molecular assessment, if applicable, is recommended at the time of diagnosis and should include primary tumour histology and axillary node histology/cytology (if node involvement is suspected clinically.* *Trad.* *La valutazione patologica pretrattamento, inclusa una valutazione istomorfologica, immunoistochimica e molecolare completa, se applicabile, è raccomandata al momento della diagnosi e dovrebbe includere l'istologia del tumore primario e l'istologia/citologia del linfonodo ascellare (se il coinvolgimento del linfonodo è sospettato clinicamente).*	Loibl S, André F, Bachelot T, et al., "Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up", *Ann Oncol.* 2024;35(2):159-182, pag.160 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: I-A	9

32	*Tumours should be grouped into biological subtypes, defined by routine histology and IHC results, as luminal A like, luminal B like, HER2 positive and triple negative.* *Trad.* *I tumori dovrebbero essere raggruppati in sottotipi biologici, definiti dall'istologia e dai risultati dell'immunoistochimica, come luminale A, luminale B, HER2 positivo e triplo negativo.*	Loibl S, André F, Bachelot T, et al., "Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up", *Ann Oncol.* 2024;35(2):159-182, pag.160 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: I-A	8
33	*Tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) may add prognostic and predictive information, particularly in triple negative breast cancer (TNBC) and HER2-positive breast cancer, but there are no distinct TIL thresholds for treatment decisions.* *Trad.* *La valutazione dell'infiltrato linfocitario può aggiungere informazioni prognostiche e predittive, in particolare nel carcinoma mammario triplo negativo e carcinoma mammario HER-2 positivo, anche se non esistono soglie di linfociti infiltranti il tumore distinte per le decisioni terapeutiche.*	Loibl S, André F, Bachelot T, et al., "Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up", *Ann Oncol.* 2024;35(2):159-182, pag.160 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: I-B	8
34	*Per facilitare l'invio delle/dei pazienti per la presa in carico clinica, sarebbe importante promuovere protocolli specifici di collaborazione tra ospedale e territorio.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
35	*Laddove le/i pazienti arrivino da centri esterni alla Breast Unit, può essere utile reinquadrare il caso dal punto di vista iconografico e biologico.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	7
36	*Le terapie di supporto al carcinoma triplo negativo devono essere affrontate anche in fase precoce (nutrizione, psicologo, ginecologo, osteopata, terapia antalgica ecc.).*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
37	*Sarebbe utile utilizzare test per una valutazione psicologica per rilevare ansia e depressione, fornendo indicazioni all'infermiere o all'oncologo per un intervento tempestivo.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
38	*L'intervento del cardiologo deve essere previsto sin dall'inizio del percorso della paziente per valutare e ottimizzare i fattori di rischio cardiovascolare e per migliorare la risposta alla terapia antitumorale e garantire una migliore gestione complessiva della/del paziente.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
39	*Il ginecologo deve valutare la paziente in merito a maternità, sessualità, menopausa preventiva.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9

40	*Nelle donne in età fertile desiderose di gravidanza si deve proporre la valutazione ginecologica per preservazione ovarica poiché la riserva ovarica è comunque bassa fin dalla giovane età e anche perché la paziente potrebbe andare incontro ad ovariectomia profilattica al tempo della chirurgia mammaria.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
41	*È sempre opportuno l'avvio di un counselling, alla diagnosi di un tumore triplo negativo della mammella, per programmare interventi di chirurgia ginecologica preventiva, poiché non esistono misure di sorveglianza efficaci per il carcinoma ovarico, tubarico o peritoneale.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
42	*È necessario che l'equipe multidisciplinare garantisca la necessaria attenzione alla survivorship per affrontare gli effetti collaterali e le ripercussioni sulla salute dei vari trattamenti, con particolare attenzione alla preservazione della fertilità nelle donne giovani.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
43	*Sarebbe auspicabile che le liste d'attesa non superassero le 72 ore, al fine di garantire un accesso rapido ai servizi e assicurare che le pazienti possano iniziare i trattamenti di preservazione della fertilità nel minor tempo possibile dopo la diagnosi.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
44	*Le donne con mutazioni genetiche a rischio di sviluppare tumori tripli negativi possono optare per social egg freezing per preservare la fertilità e dunque devono essere informate sulle modalità di attuazione. È da considerare che sarebbe ottimale che la conservazione degli ovuli avvenisse tra i 30 e i 32 anni, quando la qualità e la quantità degli ovociti sono ancora sufficienti per garantire buone possibilità di successo in futuri trattamenti di fertilità.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
45	*La valutazione odontoiatrica è consigliata a tutte/ le/i pazienti che devono effettuare un trattamento antiblastico. Calcio e vitamina D devono essere prescritte a tutte le pazienti che vanno incontro al trattamento antiblastico.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
46	*La presenza dell'esperto dell'osso è necessaria sin dalla diagnosi del carcinoma triplo negativo, poiché le pazienti hanno un rischio aumentato di osteoporosi, osteopenia e fratture morfometriche asintomatiche anche prima di iniziare qualsiasi terapia.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
48	*Prima dell'intervento va assicurato un percorso di supporto per accompagnare le pazienti a una decisione consapevole in relazione alla fase chirurgica demolitiva e/o ricostruttiva per evitare possibili trascuratezze post-operatorie.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9

49	*Non occorre effettuare il test PDL-1 alla diagnosi di carcinoma triplo negativo non metastatico.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
50	*Il carcinoma triplo negativo deve essere valutato per terapie neoadiuvanti se T ≥ 1 cm.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	7
51	*In caso di pazienti non BRCA mutati il carcinoma triplo negativo deve essere valutato per un trattamento che contenga immunoterapia se ≥ cT2 o N+.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
52	*La radioterapia è indicata nelle pazienti che hanno effettuato un intervento conservativo o nelle pazienti che hanno effettuato una mastectomia. Queste pazienti ricevono la radioterapia della parete toracica se il tumore operato aveva dimensioni >5 cm (pT ≥3), o infiltrava la cute e/o il muscolo pettorale e/o la parete toracica, e nel caso di interessamento metastatico di 4 o più linfonodi ascellari.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
53	*La presenza del palliativista va garantita fin dalla fase terapeutica, poiché cruciale nella gestione della tossicità causata dalla chemioterapia e/o immunoterapia, del dolore intenso, dei sintomi in fase di transizione.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
54	*Nelle donne con carcinoma mammario triplo negativo (recettori ormonali negativi ed HER2-negativo) candidate a ricevere chemioterapia primaria/neoadiuvante, l'aggiunta del platino ad uno schema standard con antracicline e taxani può essere presa in considerazione.*	AIOM, "Linee guida per il carcinoma mammario in stadio precoce", 2023 (aggiornata al 20/11), pag. 138 già in "Addendum Linee guida per il carcinoma mammario in stadio precoce", 2022 (Aggiornata a 23.02.2023) Livello di evidenza/forza della raccomandazione: MOLTO BASSA-CONDIZIONATA A FAVORE	8
55	*Utile CT adiuvante se pT1c e/o pN+; la CT può essere presa in considerazione in pT1a con pN0/pN1mi se G3 o Ki67 elevato. Nelle pazienti che sono portatrici di una mutazione patogenetica di BRCA1/2 operate per tumori >pT2 o N+, si propone un PARP-I quale olaparib, per un anno, da iniziare al termine della chemioterapia *. Per quanto riguarda il trattamento adiuvante delle pazienti BRCAwt che hanno ricevuto una terapia neoadiuvante, se sono in pCR possono continuare l'immunoterapia per 9 cicli se l'hanno ricevuto in neoadiuvante oppure possono non effettuare altra CT se hanno ricevuto solo CT in neoadiuvante. Se non hanno raggiunto la pCR possono proseguire l'immunoterapia se l'hanno ricevuta in neoadiuvante o possono*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8

	ricevere chemioterapia adiuvante con capecitabina per 6-8 cicli. **o al termine della radioterapia, se effettuata.*		
56	*Se T ≥ 1 cm proporre chemioterapia neoadiuvante e al termine MBP. Se non pCR olaparib.* *Se T ≤ 1 cm proporre chirurgia primaria (MBP).* *Se N1 proporre chemioterapia più olaparib.* *Nelle TNBC con chirurgia primaria il test va richiesto con modalità urgenti.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
57	*In pazienti con carcinoma mammario triplo negativo ad alto rischio (cT1c cN1-N2; cT2-4 cN0-N2), un trattamento neoadiuvante con pembrolizumab può essere utilizzato rispetto a sola chemioterapia.*	AIOM, "Linee guida per il carcinoma mammario in stadio precoce", 2023, pag.141 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: MODERATA-CONDIZIONATA A FAVORE	8
58	*Un trattamento adiuvante con pembrolizumab vs nessun trattamento in pazienti con carcinoma mammario triplo negativo andati incontro a pCR dopo terapia neoadiuvante con chemioterapia + pembrolizumab può essere preso in considerazione come prima opzione.*	AIOM, "Linee guida per il carcinoma mammario in stadio precoce", 2023, pag. 144 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: BASSA-CONDIZIONATA A FAVORE	8
59	*In pazienti con carcinoma mammario HER2-negativo ad alto rischio e mutazione germinale BRCA (che abbiano completato chemioterapia [neo]adiuvante), un trattamento adiuvante con olaparib dovrebbe essere utilizzato rispetto a nessun trattamento.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
60	*Nelle pazienti con carcinoma mammario operato e mutazione BRCA la mastectomia controlaterale profilattica potrebbe essere effettuata.*	AIOM, "Linee guida per il carcinoma mammario in stadio precoce", 2023, pag. 213 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: MOLTO BASSA-CONDIZIONATA A FAVORE	8
61	*Il lavoro chirurgico congiunto del chirurgo senologo e del chirurgo plastico deve essere avviato fin dalla alla presa in carico della paziente e deve riguardare sia la chirurgia up-front sia la fase di chemioterapia neoadiuvante.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
62	*Nel caso sia proponibile la chirurgia conservativa della mammella devono essere illustrate alla paziente la tecnica oncoplastica e la chirurgia conservativa dell'ascella (biopsia del linfonodo sentinella).*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9

63	*Nel caso di chirurgia demolitiva della mammella si dovrà motivare e illustrare la scelta - nel singolo caso - del tipo di mastectomia tra le svariate tecniche di mastectomia (semplice, skin-reducing, mastectomia nipple-sparing) in relazione alla sede della neoplasia (unifocale o multicentrica).*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
64	*È fondamentale illustrare alla/ paziente le motivazioni della tecnica scelta e personalizzata.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
65	*Il tempo ricostruttivo sincrono va effettuato in uno o più tempi, in base alle condizioni anatomiche locali o generali (a titolo di esempio: età, fattori di rischio, pregressa chirurgia senologica o del torace).*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
66	*Il sincronismo dei due tempi e l'eventuale necessità di successivi e ulteriori tempi ricostruttivi dovranno essere particolarmente stressati nella comunicazione alla paziente.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
67	*I device utilizzati nella fase ricostruttiva plastica (espansore sottomuscolare, espansore ad aria prepettorale, protesi prepettorale, protesi e rete prepettorale) e gli eventuali prevedibili tempi ricostruttivi devono essere illustrati con semplicità e chiarezza durante una visita congiunta tra chirurgo senologo e chirurgo plastico.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
68	*È importante che la valutazione del piano chirurgico comprenda la ricostruzione immediata contestuale all'intervento demolitivo.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
69	*Nelle pazienti con carcinoma invasivo della mammella trattate con chirurgia conservativa e successiva radioterapia, un margine di resezione con "no ink on tumor", rispetto a margini di resezione più ampi, dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione, perché garantisce un buon controllo locale, diminuisce l'incidenza di ri-escissioni e contribuisce a migliorare l'outcome estetico.*	AIOM, "Linee guida per il carcinoma mammario in stadio precoce", 2023, pag.64 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: ALTA-FORTE A FAVORE	8
70	*Durante gli incontri con la/il paziente si suggeriscono sistemi di interazione quali la presentazione dei device, disegni, fotografie o filmati.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	7
71	*Nel caso di pazienti con mutazioni BRCA1/2, è utile una rivalutazione da parte dello psico-oncologo al fine di conoscere il grado di percezione della condizione da parte del soggetto e per monitorare l'efficacia della comunicazione.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
72	*CM can be considered in: Patients who have a high risk of contralateral breast cancer due to a*	Singh, P. et al. (2024). Society of Surgical Oncology Breast Disease Site	8

	germline mutation, prior chest irradiation, or strong family history. *Trad.* *La mastectomia controlaterale può essere considerata per: pazienti con un alto rischio di carcinoma mammario controlaterale a causa di una mutazione germinale, precedente irradiazione toracica, o una forte storia familiare.*	Working Group Statement on Contralateral Mastectomy: Indications, Outcomes, and Risks. *Annals of surgical oncology*, *31*(4), 2212-2223 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.d.	
73	*CM is contraindicated in: Patients with comorbidities in whom the increased risk of surgical complications and/or the longer time under general anaesthesia may be detrimental to their health.* *Trad.* *La mastectomia controlaterale è controindicata per: pazienti con comorbidità nei quali l'aumentato rischio di complicazioni chirurgiche e/o il tempo prolungato sotto anestesia totale può essere dannoso per la loro salute.*	Singh, P. et al. (2024). Society of Surgical Oncology Breast Disease Site Working Group Statement on Contralateral Mastectomy: Indications, Outcomes, and Risks. *Annals of surgical oncology*, *31*(4), 2212-2223 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.d.	8
75	*CM contralateral mastectomy. There may be individual cases in which delayed CM may be appropriate based on oncologic factors related to the primary malignancy and/or metastatic disease and patient factors. In these situations, surgeons should engage in a multidisciplinary shared decision-making process with the patient to consider the risks and benefits of the procedure.* *Trad.* *Mastectomia controlaterale. Possono esserci casi in cui una mastectomia controlaterale ritardata può essere appropriata in base a fattori oncologici legati ad un carcinoma primario e/o metastatico e a fattori legati al paziente. In tali situazioni, i chirurghi dovrebbero partecipare a un processo decisionale multidisciplinare condiviso con il paziente per considerare i rischi e i benefici della procedura.*	Singh, P. et al. (2024). Society of Surgical Oncology Breast Disease Site Working Group Statement on Contralateral Mastectomy: Indications, Outcomes, and Risks. *Annals of surgical oncology*, *31*(4), 2212-2223 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.d.	8
76	*A una donna con neoplasia mammaria triplo negativo in fase iniziale, senza coinvolgimento linfonodale ascellare, non avviata alla chemioterapia neoadiuvante, può essere proposta chirurgia conservativa della mammella (quadrantectomia) e dell'ascella.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
77	*Dopo chemioterapia neoadiuvante in una donna BRCA2* con ottima risposta clinica/imaging deve essere proposta mastectomia NS e biopsia del linfonodo*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8

	sentinella e mastectomia di riduzione di rischio controlaterale. **<60 anni*		
78	*In una donna con mutazione BRCA1/2 e carcinoma triplo negativo e ottima risposta clinic/imaging non deve essere sempre proposta chirurgia conservativa della mammella e dell'ascella.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
79	*In pazienti con carcinoma mammario triplo negativo, metastatico o non resecabile, che abbiano ricevuto in precedenza due o più terapie sistemiche, di cui almeno una per malattia avanzata, un trattamento con sacituzumab govitecan dovrebbe essere preso in considerazione rispetto a una chemioterapia standard.*	AOIM Carc. Mamm. Av. (2023), pag. 46 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: MODERATA-FORTE A FAVORE	8
80	*La presenza del palliativista deve essere garantita nella fase avanzata della malattia non più suscettibile di terapia anticancro, come indicano le linee guida.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
81	*La gestione del follow-up del carcinoma mammario è di norma affidata al medico oncologo per mezzo di controlli clinico-strumentali programmati. [...] Alcune osservazioni, già incorporate nelle linee guida ASCO 2013, riportano come nei casi di carcinoma mammario a basso rischio (pT<2 pN<2), e dopo un anno dalla diagnosi, il follow-up possa essere gestito direttamente dal medico di medicina generale, in accordo con lo specialista oncologo, senza che questo approccio comporti un peggioramento degli outcome clinici. Qualora fosse adottato questo approccio sarebbe comunque necessario riferire allo specialista oncologo tutti i casi di sospetto clinico emergente [...].*	AIOM, "Linee guida per il carcinoma mammario in stadio precoce", 2023, pag. 155 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.d.	8
82	*Il follow-up prevede visita e anamnesi clinica ad intervalli periodici. Le integrazioni strumentali vengono orientate dalla presenza/assenza di segni e sintomi di sospetto clinico.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
83	*Le pazienti in follow-up devono essere educate al riconoscimento di sintomi di rilevanza oncologica, sia in termini di recidiva di malattia che di manifestazione tardiva di tossicità da eventuale immunoterapia.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
84	*Le pazienti in follow-up devono essere inviate al counselling per la salute sessuale (ed eventuale protezione della fertilità).*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
85	*Le pazienti in follow-up devono essere valutate per eventuale counselling genetico, counselling per la salute dell'osso, counselling*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9

	per l'educazione alimentare e per la sorveglianza cardiologica.		
86	*Nel programma di follow-up del carcinoma mammario operato l'esame obiettivo può essere eseguito ogni 3-6 mesi durante i primi 3 anni, quindi ogni 6-12 mesi per i 2 anni successivi e quindi annualmente.*	AIOM, "Linee guida per il carcinoma mammario in stadio precoce", 2023, *pag. 157* Livello di evidenza/forza della raccomandazione: MOLTO BASSA-CONDIZIONATA A FAVORE	8
87	*La mammografia bilaterale (o controlaterale se precedente mastectomia) deve essere eseguita annualmente, e integrata con ecografia e RMN se necessario.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
88	*In assenza di sospetti clinici individuali o di programmi personalizzati, il cosiddetto follow-up "intensivo" non dovrebbe essere raccomandato. In particolare, l'uso di indagini strumentali quali la radiografia del torace, l'ecografia addominale, la TC encefalo-torace-addome, la TC-PET con FdG, la scintigrafia ossea, come anche la determinazione dei marcatori tumorali (CEA, CA 15.3), non dovrebbe fare parte delle indagini routinarie di follow-up in assenza di sospetto clinico di ripresa di malattia.*	AIOM, "Linee guida per il carcinoma mammario in stadio precoce", 2023, pag.161 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: ALTA-CONDIZIONATA A SFAVORE	7
89	*Altre indagini diagnostiche devono essere richieste sulla base della presenza di segni e sintomi di rilievo.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
90	*Le donne in premenopausa che intendono iniziare una gravidanza devono essere informate che le evidenze disponibili suggeriscono che la gravidanza sembra essere sicura dopo il trattamento.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
91	*L'adozione di uno stile di vita protettivo, che comprenda interventi dietetici (per il controllo del sovrappeso/obesità) e l'esercizio fisico regolare, può essere suggerita a tutte le pazienti operate di tumore al seno, per il miglioramento della qualità di vita e la riduzione del rischio di recidiva tumorale.*	AIOM, "Linee guida per il carcinoma mammario in stadio precoce", 2023, pag.171 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: BASSA-CONDIZIONATA A FAVORE	9
92	*Le/i pazienti, in tutte le fasi di cura e nel follow-up, devono essere sostenute/i e informate/i dal centro di cura sugli strumenti e sulle tutele esistenti per la gestione della partecipazione alla vita sociale e del lavoro, anche richiedendo l'intervento delle associazioni pazienti e degli assistenti sociali.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
93	*Medical history and physical exam: An update of your medical history and a physical exam are part of follow-up care. Both should be done*	NCCN Guidelines for Patients (2024), pag.37	8

	every 6 to 12 months for 5 years, then once a year after 5 years of normal results. *Mammogram: A mammogram should be done every 12 months after breast-conserving treatment. If you had both breasts removed to reduce your cancer risk, then mammograms aren't needed.* *Trad.* *Storia clinica ed esame obiettivo: una visita di aggiornamento clinico e un esame obiettivo sono parte delle cure di follow-up: entrambe dovrebbero essere svolte ogni 6/12 mesi per i primi 5 anni, poi una volta all'anno dopo 5 anni di risultati normali. Mammografia: la mammografia dovrebbe essere effettuata ogni 12 mesi dopo la fine del trattamento conservativo. In caso di mastectomia completa la mammografia non serve.*	Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.d.	
94	*Il coordinamento tra i vari servizi ospedalieri e del territorio durante il percorso di cura e follow-up è fondamentale per migliorare l'esperienza delle/dei pazienti, specialmente per quelle affette da tumore triplo negativo che richiedono controlli frequenti e tempestivi.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
95	*Nel caso di pazienti con mutazione genetica nota, es BRCA, il programma di sorveglianza prevede RM con mezzo di contrasto con cadenza annuale; nel caso di BRCA1 alcune linee guida lo consigliano con cadenza semestrale. LA RM annuale viene intercalata a 6 mesi con ecografia sotto i 35/40 anni e con mammografia sopra. Se, a seguito di diagnosi di tumore o a puro scopo di riduzione del rischio, la paziente viene sottoposta a mastectomia bilaterale, si consiglia una RM con mezzo di contrasto dopo l'intervento per definire eventuali residui di tessuto ghiandolare e quindi valutazione clinica ed ecografica con cadenza annuale.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
96	*New shared-care models involving cancer specialists, general practitioners and breast nurses are being evaluated to improve cost-effectiveness.* *Trad.* *Nuovi modelli di assistenza condivisa che coinvolgono specialisti oncologici, medici di medicina generale e infermieri senologici sono in fase di valutazione per migliorare il rapporto costo-efficacia.*	*S. Paluch-Shimon et al., ESO-ESMO Fifth International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY5),* Ann Oncol (2022) 33(11): 1097-1118 pag. 1113 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.d.	8
97	*Ogni equipe multidisciplinare deve aver la figura del case manager, con la funzione di coordinare il percorso assistenziale della paziente oncologica, gestendo il collegamento*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9

	tra ospedale e territorio e attivando l'assistenza domiciliare integrata.		
98	*È utile instaurare una relazione continua tra palliativista e familiari, al fine di monitorare ed eventualmente fare il punto della situazione durante eventi acuti che portano al ricovero della/del paziente.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
99	*Gli infermieri dovrebbero sempre essere formati secondo linee guida europee e dovrebbero sempre conoscere le procedure diagnostiche, chirurgiche e ricostruttive, nonché i trattamenti medici e radioterapici, garantendo la centralità della persona nell'assistenza oncologica.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
100	*Gli infermieri di senologia – che dovrebbero sempre essere formati secondo linee guida europee - gestiscono le pazienti con patologie mammarie dalla diagnosi al follow-up, fornendo supporto emotivo, informazioni sui trattamenti e assicurando la continuità assistenziale.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
101	*Le associazioni di pazienti, con la loro esperienza e dati, sono fondamentali per migliorare i percorsi di cura e dovrebbero sempre essere coinvolte nei processi decisionali.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
102	*In caso di carcinoma mammario con mutazione BRCA, il medico di medicina generale supporta le indicazioni degli specialisti e invita la/il paziente a informare i familiari della possibile ereditarietà.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
103	*Il rapporto con il medico di medicina generale è utile per facilitare l'assistenza per questioni amministrative come invalidità e malattia.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
104	*È necessario un canale di comunicazione aperto tra il medico di medicina generale l'équipe multidisciplinare, anche attraverso la partecipazione diretta, per facilitare il coordinamento delle cure, per conoscere i trattamenti oncologici e i loro effetti indesiderati, rispondere alle domande della paziente e gestire eventuali complicazioni.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
105	*È opportuno che il team multidisciplinare si riunisca settimanalmente o bisettimanalmente, a seconda del numero di pazienti, per garantire un coordinamento costante.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
106	*La presenza all'interno della Breast Unit del radiologo e del medico nucleare è fondamentale per evitare la ripetizione inutile diesami, ottimizzando il percorso diagnostico e riducendo i tempi di attesa.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9

107	*L'invio al percorso nutrizionale deve essere valutato dall'equipe multidisciplinare.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
108	*Per facilitare l'invio delle/dei pazienti a una presa in carico nutrizionale e fisiatrica, è importante promuovere strumenti di collaborazione e di informazione/sensibilizzazione nell'ambito dei componenti delle Breast Unit.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
109	*Per facilitare l'invio delle/dei pazienti a una presa in carico nutrizionale, è necessario identificare un set codificato e condiviso di criteri riguardanti sovrappeso, obesità, eccesso/calo ponderale e malnutrizione.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
110	*È fondamentale, nella Breast Unit, la presenza della figura dello psicologo/psico-oncologo per supportare le pazienti in momenti cruciali come la diagnosi, durante il ricovero per interventi, e nelle decisioni relative a mutazioni genetiche.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
111	*Laddove se ne conosca l'esistenza, è importante indirizzare le/i pazienti verso studi clinici in modo da offrire loro opzioni di trattamento aggiuntive.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
112	*È auspicabile che le associazioni agiscano in sinergia per migliorare il supporto offerto alle persone con tumore triplo negativo, spesso lasciate a sé stesse a causa della mancata implementazione delle linee guida nazionali da parte delle regioni.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
113	*Il case manager, su indicazione clinica, deve poter attivare l'assistenza domiciliare integrata, interfacciandosi con una varietà di professionisti per supportare le/i pazienti oncologiche/i.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
114	*Per garantire la continuità assistenziale, sarebbe auspicabile il coinvolgimento, ove opportuno, di professionisti territoriali.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
115	*Oltre alle azioni di preservazione della fertilità, sarebbe importante che gli ambulatori offrissero sempre anche servizi di ostetricia in grado di offrire un supporto alle pazienti durante tutte le fasi del loro percorso.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	8
116	*Deve essere garantito all'interno della Breast Unit un ambulatorio di cardio - oncologia per il follow-up a lungo termine per la sorveglianza della cardiotossicità e per garantire un supporto continuo alle pazienti/ai durante tutto il loro percorso di cura.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	9
117	*Nelle pazienti con mutazione non si dovrebbe prescindere dalla possibilità di utilizzare una*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	7

	terapia ormonale sia contraccettiva che come terapia ormonale sostitutiva in menopausa.		
74	*CM should be discouraged in: a) Patients with metastatic disease, even if a palliative unilateral mastectomy is being considered b) Patients with oligometastatic disease in whom a unilateral mastectomy, as recommended by a multidisciplinary care team or as part of a clinical trial, is being performed for curative intent c) Patients with locally advanced breast cancer or inflammatory breast cancer for whom the expeditious delivery of adjuvant therapy may impact outcomes d) Patients whose main reason for choosing CM is improving survival or decreasing the risk of a recurrence of their index cancer, despite proper counselling e) Patients with a significant competing risk of mortality secondary to their breast cancer, other malignancies, or comorbidities.* *Trad.* *La mastectomia controlaterale dovrebbe essere scoraggiata in: a) pazienti con metastasi, anche se una mastectomia unilaterale palliativa può essere presa in considerazione b) pazienti con malattie oligometastatiche nei quali, su consiglio di un team di cura multidisciplinare o come parte di un trial clinico, si stia praticando una mastectomia monolaterale per scopi curativi c) pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o carcinoma mammario infiammatorio per i quali l'immediata somministrazione della terapia adiuvante può avere effetto sui risultati d) pazienti la cui principale ragione per la scelta di una mastectomia controlaterale è aumentare la sopravvivenza o diminuire il rischio di ricomparsa del carcinoma indice, nonostante un adeguato counseling e) pazienti con un significativo rischio competitivo di morte legato al carcinoma mammario, ad altri tumori o a comorbidità.*	Singh, P. et al. (2024). Society of Surgical Oncology Breast Disease Site Working Group Statement on Contralateral Mastectomy: Indications, Outcomes, and Risks. *Annals of surgical oncology*, *31*(4), 2212-2223 Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.d.	6
47	*L'utilizzo di software specifici per il Trabecular Bone Score dovrebbe essere garantito per valutare anche lo stato delle trabecole ossee, essenziale per identificare il rischio di fratture.*	GPP Livello di evidenza/forza della raccomandazione: n.a.	3

ALLEGATO 3. SURVEY INDIRIZZATA ALLE BREAST UNIT – PROGETTO CARCINOMA MAMMARIO TRIPLO NEGATIVO

Realizzata da Fondazione The Bridge, AIOM e Favo in collaborazione con

Bridge for FUTURE

Con il patrocinio di:

APS Senonetwork Italia

Nell'ambito della costruzione del Patient Journey per il carcinoma mammario triplo negativo, la survey in oggetto è stata realizzata con l'intento di indagare lo stato dell'arte dell'organizzazione delle Breast Unit rispetto alla gestione dell'assistenza e della cura dei pazienti con carcinoma mammario triplo negativo per garantire adesione tra quanto indicato nel documento e la possibilità per le pazienti di ricevere trattamenti e cure secondo le modalità e gli standard indicati.

Di seguito si presenta una sintesi delle risultanze derivanti dalle risposte raccolte. Un'analisi più approfondita sarà oggetto di un articolo scientifico in corso di stesura.

Analisi survey indirizzata alle Breast Unit – progetto carcinoma mammario triplo negativo[79]

Metodologia

La survey, realizzata da Fondazione The Bridge con il patrocinio di Senonetwork[80] e in collaborazione con AIOM e FAVO, è nata con **l'obiettivo** di verificare il l**ivello di accordo rispetto a importanza e implementazione** assegnato alle Breast Unit (BU) a livello nazionale rispetto a una lista di Statement relativi al percorso di cura del carcinoma mammario triplo negativo stessi da parte precedentemente identificato – attraverso un processo di votazione tramite metodo Delphi modificato da parte del un gruppo di key-stakeholder.

Considerato l'ingente numero di Statement identificati in origine, si è proceduto a una selezione, arrivando a un totale di ventiquattro quesiti (alcuni composti da sotto-domande) riguardanti tanto la composizione dell'equipe multidisciplinare quanto le principali fasi del percorso di cura: prevenzione, diagnosi, presa in carico, terapia e follow-up, come riassunto nella seguente tabella.

Numero quesiti	Area	Contenuto quesiti
I	Equipe	Figure sono presenti nella Breast Unit
II	Equipe	Frequenza con la quale si riunisce il team multidisciplinare
1	Prevenzione	Importanza del ruolo del Medico di Medicina Generale come punto di partenza per la scoperta tempestiva della familiarità per mutazioni BRCA, la ricostruzione anamnestica e sistematica
2	Prevenzione	Modalità controlli strumentali nelle donne che si trovano in una condizione di alto rischio
3 (3.1 - 3.4)	Diagnosi	Modalità e opzioni per l'identificazione e stadiazione triplo negativo inizialmente con: • Mammografia • Ecografia • Risonanza magnetica con mezzo di contrasto o mammografia con mezzo di contrasto

[79] Autori: Luisa Brogonzoli, *Coordinatrice Centro Studi Fondazione The Bridge*; Elisa Sala, *Ricercatrice Centro Studi Fondazione the Bridge* ; Laura Valentini, *Ricercatrice Junior Centro Studi Fondazione The Bridge*

[80] https://www.senonetwork.it/

		• Agoaspirato
4	Diagnosi	Uso della PET
5 (5.1 - 5.5)	Diagnosi	Test BRCA: • test germinale e counseling, per l'identificazione del rischio in pazienti e familiari e possibile impiego di PARP-inibitori per il trattamento • in elezione per la scelta della strategia chirurgica finale • test di altri geni • azione multidisciplinare • possibile indicazione la chirurgia profilattica
6	Diagnosi	Tempi di attesa
7	Presa in carico	Figura del case manager
8 (8.1 – 8.8)	Presa in carico	Modalità presa in carico: • psicologo/psico-oncologo • cardiologo • ginecologo • esperto dell'osso • valutazione odontoiatrica • sensibilizzazione informazione delle pazienti su nutrizione, attività fisica e corretti stili di vita • percorso di counselling relativo alla programmazione di interventi di chirurgia ginecologica preventiva • palliativista
9	Presa in carico	Opzione social egg freezing
10	Presa in carico	Liste d'attesa
11	Presa in carico	Modalità presa in carico nutrizionale
12	Presa in carico	Coordinamento tra l'equipe multidisciplinare e il medico di medicina generale
13	Presa in carico	Le Regioni dovrebbero aggiornare e pubblicare annualmente/biennalmente le liste delle Breast Unit riconosciute
14	Presa in carico	Coinvolgimento associazioni di pazienti e caregiver
15	Terapia	Valutazione del piano chirurgico
16	Terapia	Opzioni chirurgiche
17	Terapia	Accesso a sperimentazione clinica
18	Terapia	Opzioni terapia ormonale
19	Follow-up	Gestione del follow-up
20 (20.1 – 20.4)	Follow-up	Modalità e tempistiche esami follow-up
21	Follow-up	Modalità follow-up intensivo
22 (22.1 – 22.6)	Follow-up	Servizi follow-up

TAB. 1. ELENCO QUESITI PER AREE

Al fine di indagare le realtà dei percorsi e dei centri di cura esistenti, la survey è stata diffusa a livello nazionale, inviandola ai coordinatori di tutte le Breast Unit italiane indicate da Senonetwork[81], informando dell'invio anche le direzioni generali e sanitarie delle strutture.

Ai rispondenti è stato chiesto di esprimere, per ogni Statement, il proprio grado di accordo rispetto all'importanza assegnata e il relativo livello d'implementazione dello stesso presso la Breast Unit (o territorio) di appartenenza, attraverso una scala Likert 1-5: da 1 "per nulla importante/implementato" a 5 "estremamente importante/implementato". Per l'analisi è stata poi calcolata la **media** delle risposte per ciascuno Statement.

[81] https://www.senonetwork.it/centri%2dsenologia/elenco%2dcentri%2ddi%2dsenologia/1-4118

Il questionario è stato diffuso online da Fondazione The Bridge con l'utilizzo del metodo CAWI (Computer-Assisted Web Interviewing) ed è stato disponibile per la compilazione dal 4 dicembre 2024 al 4 febbraio 2025.

Il campione

Il questionario è stato inviato a un totale di 156 centri appartenenti a Senonetwork[82]. Il campione finale di rispondenti comprende **102 Breast Unit**, corrispondenti al **65.4%** degli invii[83].

Dal punto di vista della distribuzione geografica, il campione si presenta ben rappresentativo, coprendo tutte le regioni a eccezione di due (Calabria e Molise) e con una partecipazione che, nella grande maggioranza dei casi, supera il 50%.

Per quanto riguarda le mansioni dei rispondenti, i chirurghi rappresentano quasi il 60% del totale, mentre gli oncologi circa il 30%.

Per avere una stima delle dimensioni delle B.U. appartenenti al campione, si è chiesto di indicare il numero di pazienti visti dall'equipe dedicata nell'anno precedente.

La maggior parte delle Breast Unit (circa 61%) ha valutato tra 100 e 500 pazienti nell'ultimo anno. Il 36% ha gestito un numero superiore a 500 pazienti.

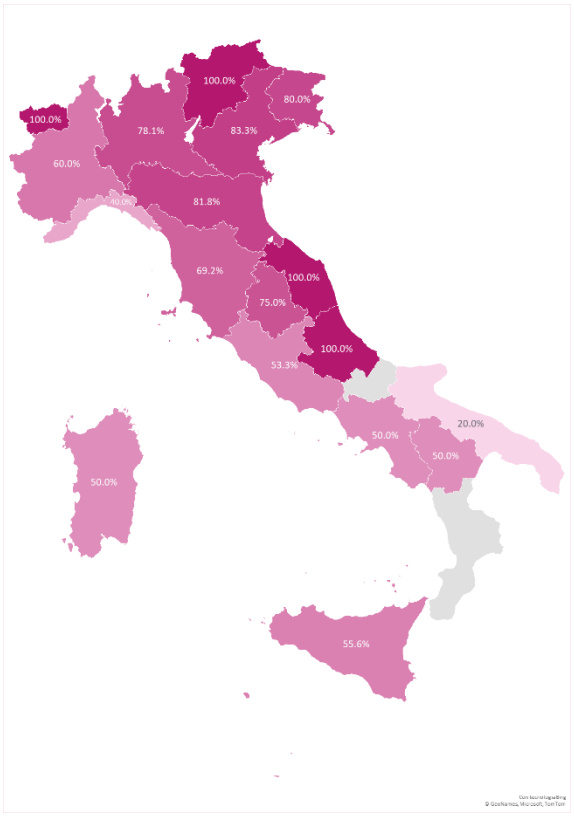


FIG. 1. TASSO DI RISPONDENZA REGIONALE

Analisi[84]

Per quanto riguarda la composizione dell'equipe della Breast Unit, in linea generale si sottolinea una forte multi-disciplinarietà, sebbene con organizzazioni differenti rispetto alla definizione core ed external team.

[82] Nota. La lista dei destinatari include anche il Centro di Senologia della Svizzera Italiana - Ente Ospedaliero Cantonale, che, pur trovandosi in Svizzera, fa parte del network.

[83] Sono state ricevute 115 risposte, sottoposte a una scrematura per eliminare eventuali duplicati: è stata selezionata ove presente la risposta data dalla figura referente del centro, ove non presente la prima risposta data.

[84] Un'analisi più approfondita sarà oggetto di un articolo scientifico in corso di stesura.

Sebbene queste non riflettano completamente i criteri Eusoma[85], alcune figure sono presenti nel core team quasi nella totalità dei casi. Il chirurgo senologo e l'oncologo vi partecipano nel 100% dei casi, mentre il radiologo e il patologo superano il 90%.

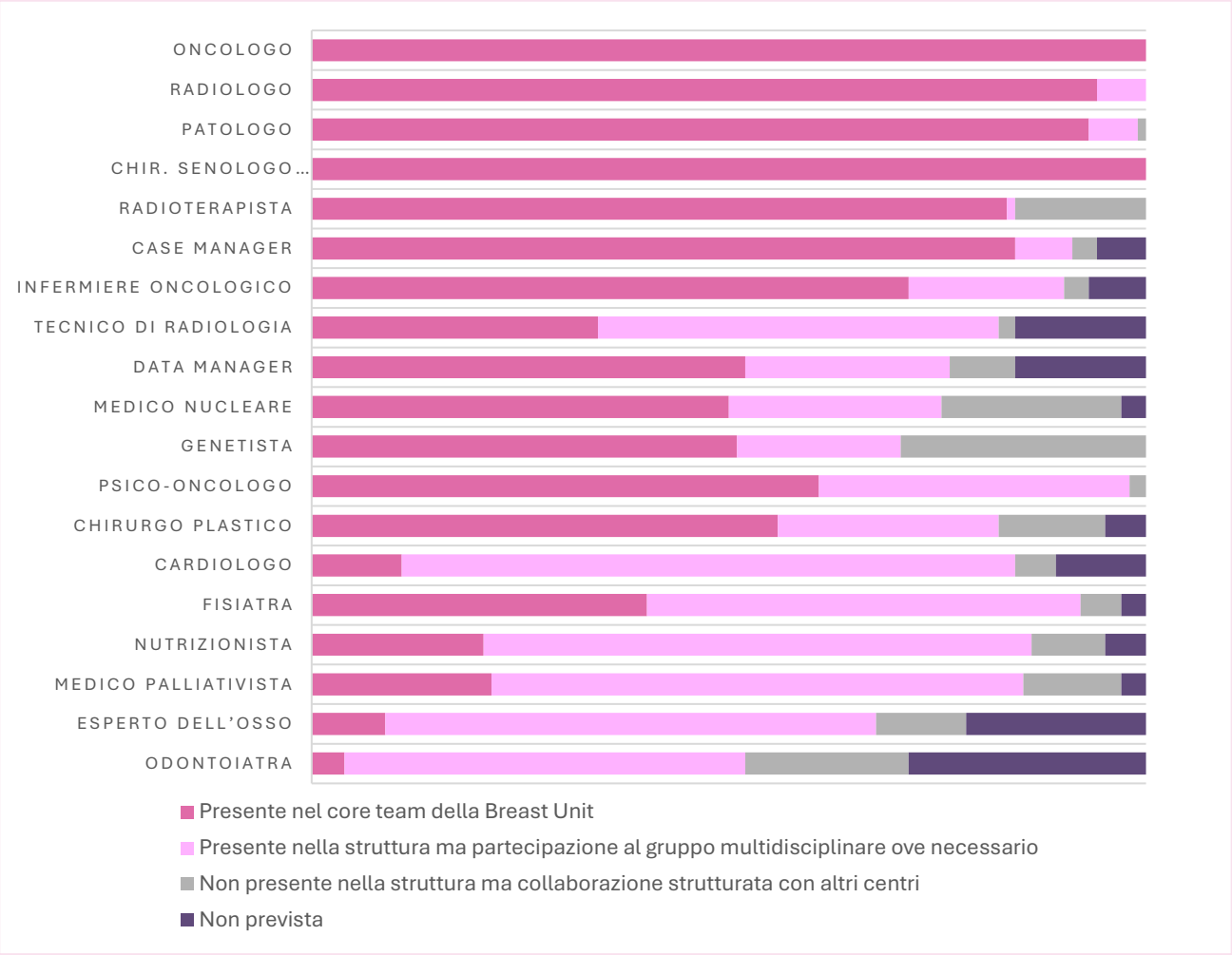


FIG. 2. COMPOSIZIONE DELL'EQUIPE

Al contrario, sempre coerentemente con i criteri sopracitati, altre specializzazioni sono meno frequentemente incluse nel core team: il medico palliativista, il nutrizionista, il cardiologo, l'esperto dell'osso e l'odontoiatra. In diversi casi la loro partecipazione al gruppo multidisciplinare è comunque prevista ove necessario tramite la presenza di queste figure nella struttura o con la collaborazione strutturata con altri centri.

Nella maggior parte dei casi, l'equipe multidisciplinare si riunisce con cadenza settimanale, mentre poco più del 10% si riunisce ogni due settimane. Nessun centro ha indicato una frequenza mensile o diversa da quelle previste.

Per quanto riguarda gli Statement, per ciascuno è stato chiesto ai rispondenti di valutarne l'importanza e l'implementazione presso la propria struttura, utilizzando, per le risposte, una scala Likert a 5 punti.

[85] Prevedono nella composizione essenziale delle B.U. la presenza di oncologo, chirurgo senologo/oncoplastico, radiologo, patologo, oncologo radioterapista, tecnico di radiologia, infermiere e data manager.
I criteri sono definiti nella loro forma aggiornata in Biganzoli, L. et al., *The Requirements of a Specialist Breast Centre*, in "The Breast", Vol. 51, 2020, pp. 65–84, https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.02.003. In ambito italiano, le figure essenziali di una Breast Unit sono esplicitate nell'atto n. 185/CSR del 18/12/2014.

In generale, è risultato che il **trend delle medie relative all'importanza e all'implementazione degli Statement appare quasi sovrapponibile**, con alcuni valori che risultano perfettamente allineati da cui si evince un parallelismo di massima tra quanto ritenuto rilevante per la presa in carico e l'effettiva offerta di servizi.

Per quanto attiene all'**importanza**, tutti gli Statement sono stati valutati positivamente: nessuno è stato considerato poco o per nulla importante e solo sei Statement hanno ottenuto una media inferiore a 4.

Per quanto riguarda **l'implementazione**, nessuno Statement ha registrato un punteggio inferiore a 2.50, indicando che nessuna affermazione può essere considerata completamente non implementata. Solo due Statement hanno ottenuto una media inferiore a 3, collocandosi tra "poco" e "abbastanza" implementato, ed entrambi riguardano il ruolo del Medico di Medicina Generale (MMG).

Infine, è stato valutato il gap tra importanza e implementazione; il **gap** è stato calcolato sottraendo il valore medio dell'implementazione da quello dell'importanza per ciascuno Statement. **Questo valore permette in maniera sintetica di verificare l'eventuale mancanza tra fasi e/o strumenti terapeutici considerati rilevanti e la loro attuazione nelle fasi di presa in carico**.

In alcuni casi, importanza e implementazione risultano sovrapponibili o addirittura l'implementazione supera il livello di importanza attribuito. Al contrario, gli Statement con un gap superiore a 0.75 presentano le maggiori criticità, evidenziando aree in cui l'implementazione risulta significativamente inferiore rispetto all'importanza attribuita. Esse riguardano principalmente:

- Ruolo del MMG nella prevenzione e nella presa in carico
- Tempi d'attesa
- Pubblicizzazione elenchi BU da parte delle Regioni.

Per esempio, per quanto riguarda il ruolo del Medico di Medicina Generale, ad esempio, si evincono perplessità tanto nella fase della prevenzione, quanto della presa in carico, che al follow-up.Il **ruolo giocato dagli MMG per la scoperta tempestiva della familiarità per mutazioni BRCA** è **inadeguato** per quasi il **50%** degli intervistati.

In altre parole, a fronte di uno diffuso accordo circa l'importante ruolo che potrebbero avere i Medici di Medicina Generale – che rappresentano spesso il primo e privilegiato contatto con i pazienti – svolgendo una funzione di "primo inviante", viene sottolineata una diffusa mancanza di azione preventiva, soprattutto in caso di familiarità, svolta da essi.

Per quanto riguarda la fase del follow-up, lo Statement riguardante la possibile co-gestione oncologo/MMG risulta al di sotto della soglia di 4.00, il che implica che non è considerato "adeguatamente importante". Lo stesso Statement presenta anche un gap superiore a 0,25, evidenziando anche un'implementazione ancor più bassa.

Tale possibile **co-gestione (oncologo-MMG)** viene considerata **inadeguatamente realizzabile per il 26%** degli intervistati

.

Per scaricare il **PATIENT JOURNEY DEL CARCINOMA MAMMARIO TRIPLO NEGATIVO I PERCORSI DI CURA**

Fondazione The Bridge
Viale Gorizia, 22 – 20144 Milano
Tel. +39 02 36565535

www.fondazionethebridge.it

Con il supporto incondizionato di

GILEAD