

CIVITAS HIPPOCRATICA



ANNO XLVII
NUMERO 3
MAGGIO/GIUGNO
2026

ISSN 1124 - 5301
Spedizione in a.p. art. 2 comma 20/c
legge 662/96 - Filiale di Salerno

Rivista bimestrale
del Centro Studi
di Medicina



HIPPOCRATICA
CIVITAS
SALERNO



IL SINDACATO DEI MEDICI

Essere medico oggi significa affrontare responsabilità importanti.

Ma chi si prende cura di te?

Con noi avrai sempre una guida esperta, un supporto concreto e una rete solida pronta ad aiutarti nelle sfide professionali quotidiane.

Scopri come possiamo sostenerti ogni giorno con un'ampia gamma di servizi pensati per rispondere concretamente alle tue esigenze professionali, legali e personali.

Medici Dipendenti, Convenzionati e Libero Professionisti Contrattualizzati NUOVI ISCRITTI accesso gratuito a TUTTI i SERVIZI CIMO e:

Polizza RC Colpa Grave e Condanna in Solido conforme alla vigente normativa Legge Gelli e DM nr.232/2024

- **Massimale pari a € 1.000.000.**
- Retroattività dal 01/01/2013.
- Ultrattività decennale (postuma cessata attività): automatica e gratuita, attivabile dagli eredi in caso di decesso dell'assicurato.

OFFERTA GRATUITAMENTE DA CIMO

SPECIALIZZANDI

costo di iscrizione agevolato di 50 euro + ACCESSO GRATUITO a tutti i servizi CIMO e

Polizza RC Colpa Grave conforme alla vigente normativa Legge Gelli e DM nr.232/2024:

- **Massimale pari a € 500.000.**
- Nessuna Franchigia.
- Retroattività dal 31/12/2012.
- È coperta anche la responsabilità amministrativa e amministrativo/patrimoniale senza costi aggiuntivi e senza alcuna formalità ulteriore.
- Sono coperte per tutte le attività professionali che lo specializzando sia legalmente autorizzato a svolgere nel contesto delle strutture sanitarie pubbliche, unicamente legate alla propria scuola di specializzazione
- In caso di esistenza di altre assicurazioni, questa opera a completa integrazione delle stesse senza alcuna preliminare comunicazione se non in caso di sinistro.

OFFERTA GRATUITAMENTE DA CIMO



Non solo promesse, ma soluzioni concrete.

Perché tutelarsi è un atto di responsabilità.

Perché quando hai gli strumenti giusti, sei più forte.

Per questo motivo CIMO OFFRE:

GRATIS

A TUTTI GLI ISCRITTI

- **POLIZZA TUTELA LEGALE COLLETTIVA**
- **VERIFICA BUSTA PAGA**
- **S.O.S CONTRATTO**
- **L'ESPERTORISPONDE**
- **CONSULENZA PSICOLOGICA**
- **FORMAZIONE / CREDITI ECM**
- **ANTICIPO TFS E CONSULENZA**
- **PREVIDENZIALE - PENSIONISTICA**
- **SCONTI, CONVENZIONI E MOLTO**
- **ALTRO...**

Unisciti a noi!

Da oggi è ancora più facile tramite l'iscrizione online sul sito

www.cimomedici.it



GRATIS PER TUTTI GLI ISCRITTI LA NUOVA POLIZZA TUTELA LEGALE COLLETTIVA

CIMO offre ai suoi iscritti una nuova polizza di tutela legale con un massimale da € 10.000 che garantisce la difesa per: **Reati colposi** (compresi gli eventi derivanti dalla circolazione stradale); **Controversie di lavoro** nei confronti del proprio datore di lavoro; **Danni subiti a seguito di fatto illecito**; Impugnazione dei **provvedimenti disciplinari**; **Difesa in sede civile** da pretese risarcitorie di danni da responsabilità extracontrattuale; Partecipazione, per i soli casi di responsabilità professionale, alle procedure di mediazione obbligatoria o di accertamento tecnico preventivo.

NEW

CIVITAS HIPPOCRATICA

ANNO XLVII
NUMERO 3
MAGGIO/GIUGNO
2026

Rivista bimestrale
del Centro Studi
di Medicina



**HIPPOCRATICA
CIVITAS
SALERNO**

Pubblicazione bimestrale del Centro Studi di Medicina “Civitas Hippocratica”

Via degli Etruschi, 13 - 84135 Salerno

e-mail: civitashippocratica@yahoo.it

pec: civitashippocratica@pec.it

Registrazione presso il Tribunale di Salerno n. 515 del 15/12/1979

Spedizione in abbonamento postale art. 2 comma 20/c L. 662/96 - Filiale di Salerno

La Rivista viene inviata gratuitamente ai Soci del Centro Studi

Socio Ordinario € 30,00 - Socio Onorario € 60,00

Numeri arretrati e Supplementi € 10,00 - Atti Congressi € 20,00

Versamento sul c/c n. 1000/14049 presso Intesa Sanpaolo

(IBAN: IT33 H030 6915 2161 0000 0014 049)

intestato al Centro Studi di Medicina “Civitas Hippocratica”.

Direttore Responsabile

Domenico Della Porta

Direttore

Mario Colucci

Comitato di redazione

Giuseppe Battimelli, Alberto Catalano, Giovanni D’Angelo, Matteo Rispoli, Domenico Serino, Loredana Serino, Bruno Talento, Pio Vicinanza.

Comitato scientifico

C. Carella / Napoli, A. Carli / Siena, C. D’Aniello / Siena, S. Formisano / Napoli.

Norme per i collaboratori

Coloro che desiderano inviare scritti da pubblicare su questa Rivista debbono farli pervenire al seguente indirizzo:

Redazione della Rivista “CIVITAS HIPPOCRATICA”

e-mail: civitashippocratica@yahoo.it

La Direzione della Rivista si riserva la scelta dei lavori da pubblicare nei vari numeri, essendo la precedenza condizionata alla migliore armonizzazione dei contenuti e di apportare modifiche strutturali al lavoro per uniformarlo alle norme redazionali.

I lavori devono essere inediti e inviati in duplice copia, dattiloscritti a doppio spazio, in una sola facciata. E’ auspicabile l’invio del lavoro via e-mail. Le figure devono essere inviate, in un altro file, in formato TIF, JPG o EPS.

Nella prima pagina verranno indicati: il titolo, il nome e cognome per esteso degli Autori, l’Ospedale o Istituto di appartenenza e l’indirizzo dell’Autore al quale inviare eventuali comunicazioni, bozze ed estratti.

Ad ogni lavoro bisognerà allegare un riassunto (non più di 200-250 parole) e le parole chiave in italiano ed in inglese.

Il testo, redatto in italiano o inglese, dovrà articolarsi in: introduzione, materiale (o pazienti) e metodi, risultati, discussione, conclusioni.

La bibliografia dovrà essere completa secondo le norme internazionali (cognome per esteso, iniziale del nome, titolo del lavoro in lingua originale, titolo del periodico, anno, volume, pagina di inizio e di fine).

La correzione delle bozze di stampa dovrà essere limitata alla semplice revisione tipografica. Le bozze di regola vengono inviate una sola volta all’Autore: diligentemente corrette e definitivamente licenziate, debbono essere restituite a stretto giro di posta. In caso di ritardo verranno corrette in redazione. Unitamente alle bozze verrà comunicato agli Autori l’importo realtivo al contributo stampa ed estratti.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente la responsabilità degli Autori.

Nel caso di pubblicazione di sperimentazioni eseguite su soggetti umani occorre indicare se le procedure eseguite sono in accordo con la dichiarazione di Helsinki del 1975, e relative aggiunte del 1983, e comunque con la normativa etica vigente.

E’ riservata la proprietà di qualsiasi articolo pubblicato nella Rivista e ne è vietata la riproduzione anche parziale senza citare la fonte.

Stampa: Tipografia Tirrena s.r.l. - Viale B. Gravagnuolo, 36 - 84013 Cava de’ Tirreni (SA)

Finito di stampare nel mese di Aprile 2026

SOMMARIO

| | |
|---|---------|
| Editoriale | IV |
| <i>Vittorio Gebbia</i> | |
| Gestione delle pazienti affette da carcinoma della mammella: le Breast Unit | Pag. 17 |
| <i>Adele Piscopo</i> | |
| Terapia ormonale nel carcinoma mammario | Pag. 22 |
| <i>Maurizio Gallo, Francesca Cuzzo, Bruno Talento</i> | |
| Il Gene ATXN1 e l'Atassia Spinocerebellare (SCA) di Tipo 1 | Pag. 29 |
| <i>Convegni</i> | |
| La multidisciplinarietà nella evoluzione diagnostica della Medicina di Laboratorio | Pag. 32 |

Editoriale

Per chi non l'avesse ancora fatto, invitiamo a rinnovare l'abbonamento e, quindi, l'iscrizione al Centro Studi "Civitas Hippocratica" per il 2026

M.C.

Socio Ordinario: € 30,00

Socio Sostenitore: € 60,00

Versamento sul c/c n. 1000/14049 presso Intesa San Paolo di Salerno (IBAN: IT33 H030 6915 2161 0000 0014 049) intestato al Centro Studi di Medicina "Civitas Hippocratica".

La Rivista è consultabile online nelle rubriche Pubblicazioni dei siti della S.P.E.ME (www.speme.com) e di CIMO Campania (www.cimocampania.it)

Gestione delle pazienti affette da carcinoma della mammella: le Breast Unit

Vittorio Gebbia

Professore Ordinario di Oncologia Medica
Università degli Studi Kore di Enna - Italia

Ricevuto in Redazione il 2 febbraio 2026

Parole chiave: Tumore mammario, gestione multidisciplinare, breast units, trattamenti medici e chirurgici.

Key Words: Breast cancer, multi-disciplinary management, breast units, medical and surgical treatments.

RIASSUNTO

Il cancro alla mammella è il tumore maligno più frequente nel sesso femminile nei paesi occidentali. Il cancro della mammella rappresenta una condizione oncologica complessa che include una vasta varietà di sottocategorie con peculiarità cliniche e biologiche profondamente diverse. Pertanto, è fondamentale identificare in modo preciso il tipo di tumore mammario per poter applicare il trattamento più appropriato per ciascuna donna, tenendo conto anche delle sue necessità di vita e del suo contesto. Per tale motivo è stata creata una unità integrata di gestione del cancro mammario denominata Breast Unit. Le Breast Unit, anche note come Centri di Senologia, sono il modello di riferimento riconosciuto a livello internazionale in questo senso. Questi centri multidisciplinari sono specializzati nella gestione del carcinoma mammario e possono garantire percorsi diagnostici e terapeutici integrati, ridotti tempi di attesa e migliori risultati clinici. Questo articolo descrive la struttura, la funzionalità e gli obiettivi delle Breast Units.

SUMMARY

Breast cancer is the most common malignancy in women in Western countries. Breast cancer is a complex oncological condition that encompasses a wide variety of subcategories with profoundly different clinical and biological characteristics. Therefore, it is crucial to accurately identify the type of breast cancer to provide the most appropriate treatment for each woman, taking into account her lifestyle needs and context. For this reason, an integrated breast cancer management unit called the Breast Unit was created. Breast Unit, also known as Breast Centres, are the internationally recognized reference models in this regard. These multidisciplinary centres specialize in the management of breast cancer and can provide integrated diagnostic and therapeutic pathways, reduced waiting times, and improved clinical outcomes. This article describes the structure, functionality, and goals of Breast Unit.

INTRODUZIONE

Il cancro alla mammella è il tumore maligno più frequente nel sesso femminile nei paesi occidentali⁽¹⁾. È stata stimata una incidenza di cancro della mammella pari a 316.950 nuovi casi nel 2025 e 42.170 decessi^(1,2). La fre-

quenza del cancro mammario ha continuato a crescere con una tendenza in aumento pari a circa l'1% all'anno tra 2012 e 2021, principalmente nelle forme localizzate e quelle ormonosensibili. Invece, tra 1989 e 2022, la mortalità per cancro alla mammella è diminuita in modo costante del 44%. Ciò ha portato a 517.900 meno decessi, sebbene esista una differenza legata alla razza probabilmente legata alle disparità razziali, etniche e sociali nella cura, che potrebbe essere mitigata dall'aumento della presenza negli studi clinici e nell'accesso a programmi di screening di alta qualità^(3,4). I dati provengono dal report statistico biennale aggiornato della American Cancer Society sul cancro alla mammella nelle donne basato sui dati di alta qualità sull'incidenza e la mortalità ottenuti dal National Cancer Institute e dai Centers for Disease Control and Prevention⁽²⁾.

In Italia, il tumore al seno è la prima causa di cancro tra le donne⁽⁵⁾. Secondo i dati AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica):

- ogni anno vengono diagnosticati circa 55.000 nuovi casi;
- la sopravvivenza a 5 anni supera l'88% se la diagnosi è precoce;
- l'obiettivo dell'Unione Europea è che tutte le donne abbiano accesso a una Breast Unit entro il 2026.

Tuttavia, non tutte le Regioni italiane garantiscono lo stesso accesso. Ecco perché è importante informarsi e chiedere il riferimento a una Breast Unit certificata, riconosciuta secondo gli standard EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists).

Il cancro della mammella rappresenta una condizione oncologica complessa che include una vasta varietà di sottocategorie con peculiarità cliniche e biologiche profondamente diverse⁽⁶⁾. Il cancro al seno è classificato in 3 sottotipi principali in base alla presenza o assenza di marcatori molecolari per i recettori degli estrogeni o del progesterone e per il fattore di crescita epidermico umano 2 (ERBB2; precedentemente HER2): recettore ormonale positivo/ERBB2 negativo (70% dei pazienti), ERBB2 positivo (15%-20%) e triplo negativo (tumori privi di tutti e 3 i marcatori molecolari standard: 15%)^(7,8). La terapia sistemica per il carcinoma mammario non metastatico è determinata dal sottotipo: le pazienti con tumori positivi ai recettori ormonali ricevono terapia endocrina e una minoranza riceve anche chemioterapia; le pazienti

con tumori positivi a ERBB2 ricevono terapia con anticorpi anti-ERBB2 o inibitori a piccole molecole in combinazione con chemioterapia; e le pazienti con tumori triplo negativi ricevono solo chemioterapia^(9,10). La terapia locale per tutte le pazienti con carcinoma mammario non metastatico consiste nella resezione chirurgica, con valutazione della radioterapia postoperatoria in caso di lumpectomia. Sempre più spesso, una parte della terapia sistemica viene somministrata prima dell'intervento chirurgico.

Pertanto, è fondamentale identificare in modo preciso il tipo di tumore mammario per poter applicare il trattamento più appropriato per ciascuna donna, tenendo conto anche delle sue necessità di vita e del suo contesto⁽⁸⁻¹⁰⁾. Per tale motivo è stata creata una unità integrata di gestione del cancro mammario denominata Breast Unit. Le Breast Unit, anche note come Centri di Senologia, sono il modello di riferimento riconosciuto a livello internazionale in questo senso^(11,12). Questi centri multidisciplinari sono specializzati nella gestione del carcinoma mammario e possono garantire percorsi diagnostici e terapeutici integrati, ridotti tempi di attesa e migliori risultati clinici.

LE BREAST UNIT

L'oncologia moderna, per la gestione di molte neoplasie, si basa su un approccio diagnostico-terapeutico multidisciplinare, che nel caso del cancro alla mammella viene identificato nelle cosiddette Breast Unit (Centri di Senologia Multidisciplinari) che oggi rappresentano l'eccellenza e il modello organizzativo di riferimento per la gestione del tumore al seno garantendo un percorso di cura completo che aumenta sensibilmente le probabilità di guarigione e la qualità della vita delle pazienti. Secondo le linee guida europee (EUSOMA), una Breast Unit deve trattare almeno 150 nuovi casi ogni anno in quanto la letteratura scientifica dimostra chiaramente che essere curate in centri ad alto volume aumenta le probabilità di guarigione fino al 18%^(13,14). Una Breast Unit non è semplicemente un reparto ospedaliero, ma un percorso multidisciplinare che segue la paziente dalla diagnosi precoce al follow-up post-operatorio seguendo una metodologia gestionale che coinvolge diverse specialità mediche e professionali nel trattamento di un paziente, garantendo una visione completa e integrata delle sue necessità⁽¹⁵⁾.

I componenti e servizi chiave di una Breast Unit possono essere sintetizzati nei seguenti punti:

- approccio multidisciplinare: una squadra di specialisti, tra cui chirurghi senologici, radiologi, oncologi, patologi e infermieri, collabora al percorso di cura di ogni paziente;
- percorso di cura completo: i servizi coprono in genere l'intero percorso, inclusi prevenzione, diagnosi, diagnostica per immagini (mammografia, ecografia), chirurgia e, in alcuni casi, consulenza genetica;
- diagnostica avanzata: utilizzo della mammografia digitale 3D a basso dosaggio (tomosintesi) e di altre tecniche di imaging (risonanza magnetica, CEMM

cioè la contrast Enhanced Spectral Mammography) avanzate per una diagnosi accurata e precoce;

- chirurgia specializzata: le Breast Unit offrono opzioni chirurgiche avanzate, come tecniche oncoplastiche per mastectomia parziale o totale;
- assistenza centrata sul paziente: le Breast Unit si concentrano sulla fornitura di piani di trattamento specializzati e personalizzati, progettati per migliorare sia i tassi di sopravvivenza che la qualità della vita delle pazienti.

In Sicilia esistono svariate Breast Unit che coprono il territorio regionale, che presenta caratteristiche orografiche complesse (Figura n.1)⁽¹⁶⁾. Queste unità sono regolamentate da un percorso diagnostico-terapeutico standardizzato e costantemente aggiornato⁽¹⁶⁾.

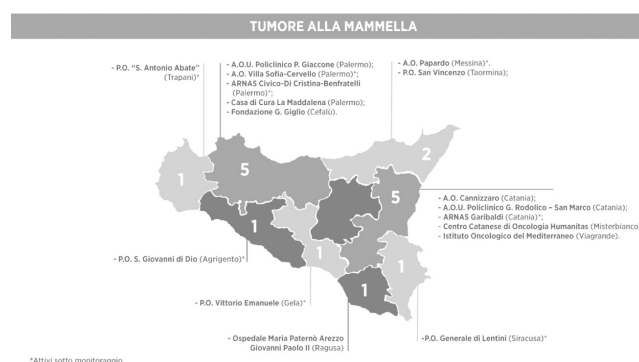


Figura n. 1: Distribuzione delle Breast Unit in Sicilia.

COMPOSIZIONE DELLA BREAST UNIT

In questo modello di assistenza integrato la paziente con cancro mammario è seguita, durante tutto il percorso di malattia (dalla prima visita fino alle visite di controllo nel lungo termine), da un gruppo multidisciplinare composto da diverse figure professionali che generalmente si riunisce in presenza o telematicamente una volta o più alla settimana in base al carico di lavoro (Figura n. 2).

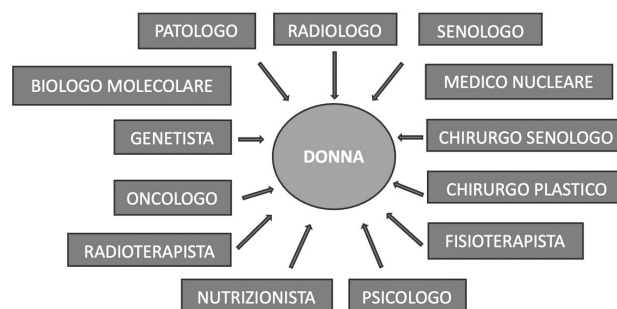


Figura n. 2: Composizione di una Breast Unit.

Oncologo medico, senologo, chirurgo senologico, chirurgo plastico, radioterapista, anatomopatologo, biologo molecolare, medico nucleare, nutrizionista, fisioterapista, psiconcologo, e rappresentante delle organizzazioni di volontariato collaborano assieme sotto la guida del coordinatore della Breast Unit eletto fra i suoi componenti. Un ruolo chiave è svolto inoltre da data manager, che raccoglie i dati

per la ricerca, e l'infermiere case manager: il punto di riferimento costante per la paziente, la persona a cui telefonare quando sorgono dubbi. Si sottolinea il ruolo fondamentale dell'anatomopatologo che nei tempi più brevi possibile deve fornire, assieme al biologo molecolare, l'esame istologico completo anche dei parametri biomolecolari che è il punto chiave della discussione multidisciplinare. In particolare, questi ultimi dati sono fondamentali affinché l'oncologo medico possa stabilire il tipo di trattamento medico e la sua sequenza pre- o post-operatoria. Il ruolo della medicina nucleare è anch'esso un punto chiave, non soltanto per la esecuzione delle scintigrafie ossee e delle tomo-scintigrafie globali corporee, ma anche per la ricerca radioguidata del linfonodo sentinella per individuare quei piccoli noduli non palpabili che devono essere asportati dal chirurgo. Infine, l'equipe chirurgica deve prevedere un chirurgo plastico con compiti di ricostruzione nel rispetto maggiore possibile della componente estetica.

Le Breast Unit, inoltre, offrono un servizio di counseling oncogenetico, che aiuta le donne che hanno una componente genetica correlata allo sviluppo del tumore a pianificare piani diagnostici e terapeutici appropriati. Inoltre, se c'è una storia familiare di una neoplasia mammaria, questo servizio può essere vantaggioso. Infatti, un test genetico, come quello BRCA, può essere utilizzato per determinare se altre donne appartenenti allo stesso ramo familiare possiedono mutazioni genetiche che possono predisporre al carcinoma mammario.

I vantaggi per la paziente sono notevoli in quanto l'approccio multidisciplinare permette una personalizzazione del trattamento, la riduzione dei tempi di attesa, il coordinamento delle visite delle indagini necessarie, la possibilità di accedere più facilmente a programmi sperimentali ed un supporto olistico. Inoltre, studi clinici hanno dimostrato che le pazienti trattate all'interno di una Breast Unit hanno maggiori opportunità di guarigione rispetto a quelli seguiti in centri non specializzati, con una sopravvivenza a 5 anni circa il 30% più alta. In altre parole, il rischio di morte per i pazienti non assistiti in BU risulta superiore del 30% circa^(17,18).

PERCORSO NELLA BREAST UNIT

A partire dalla prima visita, la donna viene accompagnata in ogni step del percorso che può portare alla diagnosi di un cancro mammario, ai relativi interventi fino alle visite periodiche di controllo (Figura n. 3). Un sostegno costante per offrire la miglior assistenza possibile sia dal punto di vista clinico che di supporto alla persona.

Il primo passaggio è costituito dalla diagnosi che avviene tramite i programmi di screening che ogni donna dovrebbe eseguire a scopo preventivo per individuare precocemente la possibile presenza di un tumore al seno^(19,20). Lo screening mammografico rappresenta uno degli strumenti più efficaci per la prevenzione secondaria del tumore al seno, con un impatto ormai consolidato sulla riduzione della mortalità e sulla qualità della presa in carico delle pazienti. Secondo l'International Agency for Research on Cancer (IARC), infatti, la partecipazione a programmi di screening riduce del 35% la mortalità per carcinoma mammario⁽¹⁷⁾.

In molti casi invece è la donna che in assenza di controlli perdici si accorge di un nodulo mammario. La triade diagnostica iniziale è rappresentata dalla visita senologica, dalla mammografia, dalla ecografia mammaria ed ascellare. Nei casi più complessi si fa ricorso alla risonanza magnetica nucleare con e senza mezzo di contrasto, alla CESM o alla VABB (Vacuum-Assisted Breast Biopsy), una tecnica di biopsia mammaria mininvasiva e ambulatoriale che utilizza un ago collegato a un sistema di aspirazione (vuoto) per prelevare campioni di tessuto sospetto. Viene eseguita in anestesia locale per diagnosticare formazioni non palpabili o micro-calcificazioni, offrendo un'alternativa precisa e senza cicatrici alla chirurgia.

Laddove con tale esame venga identificato un nodulo o un'area mammaria sospetti viene effettuata una biopsia che permette di ottenere un esame istologico ed in parametri biomolecolari del cancro. L'esito degli esami viene analizzato dal gruppo multidisciplinare per ulteriori valutazioni. Viene effettuata una stadiazione sistemica che può comprendere una TC Total body con e senza mdc, una scintigrafia ossea o una tomoscintigrafia globale corporea con FDG. Dopo un primo colloquio con la paziente per condividere la diagnosi e concordare il percorso di cura che può includere l'intervento chirurgico e il trattamento radio-chimioterapico (radioterapia e/o trattamento farmacologico) più opportuno. Durante tutto il percorso il gruppo multidisciplinare si confronta costantemente e mantiene un dialogo collaborativo con la paziente affinché ogni problema, dubbio e scelta siano sempre condivisi e affrontati insieme.

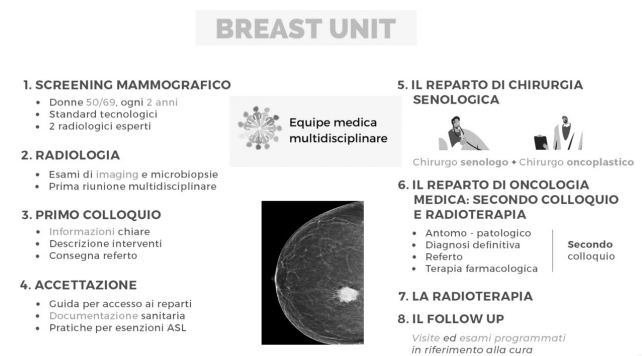


Figura n. 3: Schematizzazione del percorso della donna affetta da cancro della mammella in una Breast Unit.

PROBLEMATICHE APERTE

La diffusione delle Breast Unit rimane ancora incompleta e caratterizzata da marcate differenze regionali, con importanti implicazioni in termini di qualità, efficienza ed equità del sistema. Le Breast Unit in Italia affrontano criticità organizzative e cliniche, tra cui lunghe liste d'attesa per gli interventi (spesso fuori dai tempi previsti), carenza di formazione specifica per i giovani chirurghi, e la gestione di complicanze post-chirurgiche come il linfedema o problematiche legate alle protesi (BIA-ALCL).

Le principali problematiche nelle Breast Unit possono essere così schematizzate:

- tempi di attesa e organizzazione: rispettare i tempi standard per l'intervento (spesso 30 giorni in classe A) è complesso, nonostante l'importanza della diagnosi precoce e della strutturazione dei percorsi;
- formazione chirurgica: si riscontra una carenza di formazione senologica specifica per i giovani chirurghi, che necessitano di training avanzati non sempre strutturati adeguatamente all'interno delle scuole di specialità;
- gestione clinica post-operatoria: è cruciale prevenire e gestire complicanze come la contrattura capsulare, la rottura delle protesi, o il linfedema tramite la fisioterapia;
- diagnosi e trattamento: il tumore al seno triplo negativo rappresenta una sfida per le minori opzioni terapeutiche;
- riconoscimento dei segnali clinici sospetti: noduli duri, irregolari o alterazioni della pelle (es. a buccia d'arancia) richiedono indagini tempestive.

CONCLUSIONI

L'ottimizzazione della presa in carico delle donne con cancro della mammella ha visto un aumento negli ultimi anni grazie ai progressi nella ricerca clinica, all'innovazione tecnologica e all'implementazione di modelli multidisciplinari. Gli strumenti digitali come i sistemi di monitoraggio clinico elettronico e le piattaforme di raccolta dei risultati dei pazienti (electronic patients' reported outcomes) sono entrati nel processo di sviluppo delle Breast Unit⁽²¹⁾. Questi strumenti offrono nuove opportunità per la gestione integrata dei pazienti e migliorano la comprensione dei bisogni dei pazienti nel percorso di presa in carico. Essi consentono di raccogliere dati in tempo reale su sintomi, tossicità da trattamenti, qualità della vita e percorsi terapeutici, consentendo decisioni cliniche più accurate e personalizzate. Nel futuro l'applicazione di sistemi di intelligenza artificiale permetterà certamente l'ottimizzazione dell'intero percorso⁽²²⁾.

BIBLIOGRAFIA

1. Giaquinto AN, Sung H, Newman LA, Freedman RA, Smith RA, Star J, Jemal A, Siegel RL: *Breast cancer statistics 2024*. CA Cancer J Clin, 2024 Nov-Dec;74(6):477-495. doi: 10.3322/caac.21863
2. National Cancer Institute: *Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes*. SEER, <http://seer.cancer.gov>
3. Li NHY, Li CI: *Incidence Rate Trends of Breast Cancer Overall and by Molecular Subtype by Race and Ethnicity and Age*. JAMA Netw Open, 2025 Jan 2;8(1): e2456142. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.56142
4. Herbach EL, Carnahan RM, McCullough LE, McDowell BD, Curran M, Wang K, Lizarraga IM, Charlton ME, Nash SH: *Guideline-concordance along the cancer care continuum and breast cancer mortality by race and ethnicity: a SEER-Medicare study*. Cancer Causes Control, 2026 Jan 21;37(2):33. doi: 10.1007/s10552-025-02099-9
5. AIOM: *Linee guida Carcinoma mammario in stadio precoce*. 2023
6. Georgopoulou D, Callari M, Rueda OM, Shea A, Martin A, Giovannetti A, Qosaj F, Dariush A, Chin SF, Carnevalli LS, Provenzano E, Greenwood W, Lerda G, Esmailshirafard E, O'Reilly M, Serra V, Bressan D; IMAXT Consortium; Mills GB, Ali HR, Cosulich SS, Hannon GJ, Bruna A, Caldas C: *Landscapes of cellular phenotypic diversity in breast cancer xenografts and their impact on drug response*. Nat Commun, 2021 Mar 31;12(1):1998. doi: 10.1038/s41467-021-22303-z
7. Waks AG, Winer EP: *Breast Cancer Treatment: A Review*. JAMA, 2019 Jan 22;321(3):288-300. doi: 10.1001/jama.2018.19323
8. Rubio IT, Wyld L, Marotti L, Athanasiou A, Regitnig P, Catanuto G, Schoones JW, Zambon M, Camps J, Santini D, Dietz J, Sardanelli F, Varga Z, Smidt M, Sharma N, Shaaban AM, Gilbert F: *Corrigendum to "European guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of breast lesions with uncertain malignant potential (B3 lesions) developed jointly by EUSOMA, EUSOBI, ESP (BWG) and ESSO"*. Eur J Surg Oncol, 2024 Mar;50(3):107943. doi: 10.1016/j.ejso.2023.107943
9. Lambertini M, Blondeaux E, Perrone F, Del Mastro L: *Improving Adjuvant Endocrine Treatment Tailoring in Premenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer*. J Clin Oncol, 2020 Apr 20;38(12):1258-1267. doi: 10.1200/JCO.19.02242
10. Burstein HJ, Lacchetti C, Griggs JJ: *Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update*. J Oncol Pract, 2019 Feb;15(2):106-107. doi: 10.1200/JOP.18.00617
11. Cataliotti L, Costa A, Daly PA, Fallowfield L, Freilich G, Holmberg L, Piccart M, van de Velde CJ, Veronesi U: *Florence statement on breast cancer; 1998 forging the way ahead for more research on and better care in breast cancer*. Eur J Cancer, 1999 Jan;35(1):14-5. PMID: 10211082
12. European Parliament: *European Parliament resolution on breast cancer in the enlarged European Union*. (B6-0528/2006)
13. Biganzoli L, Cardoso F, Beishon M, Cameron D, Cataliotti L, Coles CE, Delgado Bolton RC, Trill MD, Erdem S, Fjell M, Geiss R, Goossens M, Kuhl C, Marotti L, Naredi P, Oberst S, Palussière J, Ponti A, Rosselli Del Turco M, Rubio IT, Sapino A, Senkus-Konefka E, Skelin M, Sousa B, Saarto T, Costa A, Poortmans P: *The requirements of a specialist breast centre*. Breast, 2020 Jun; 51:65-84. doi: 10.1016/j.breast.2020.02.003
14. Deandrea S, Lerda D, López Alcalde J, Neamtii L, Saz-Parkinson Z. E., & Ulutürk A: *Review and analysis of external quality assessment of breast cancer services in Europe: Supporting information for the development of a European Quality Assurance scheme for Breast Cancer Services (Report EUR 27413 EN)*. Publications Office of the European Union 2015. doi.org/10.2788/58686
15. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017: *Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza (LEA)*. Gazzetta Ufficiale della

- Repubblica Italiana. (2017, 18 marzo). www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/03/18/17A02015/s_
16. Regione Siciliana: *PDPA Tumori della mammilla*. www.regione.sicilia.it/sites/default/file
 17. Leroy, R., Blomme, C., Delalieux, M., & Oeyen, S: *Higher relative survival in breast cancer patients treated in certified and high-volume breast cancer centres – A population-based study in Belgium*. *European Journal of Cancer*, 2024. doi.org/10.1016/j.ejca.2024.00888
 18. International Agency for Research on Cancer (IARC): *IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 7: Breast Cancer Screening*. Lyon: IARC Press, 2002. https://publications.iarc.who.int/_publications/media/download/3923/8ed92d80374462bafbac1485bd80afe3d3c68143.pdf
 19. Gebert P, Hage AM, Blohmer JU, Roehle R, Karsten MM: *Longitudinal assessment of real-world patient adherence: a 12-month electronic patient-reported outcomes follow-up of women with early breast cancer undergoing treatment*. *Support Care Cancer*, 2024 May 14;32(6):344. doi: 10.1007/s00520-024-08547-7
 20. Istituto Superiore di Sanità: *Screening mammografico in Italia*. Sorveglianza PASSI, 2024
 21. De Mooij, C. M., Kieffer, J. M., & Aaronson, N. K: *ePRO-based individual follow-up care for women treated for early breast cancer: impact on service use and workflows*. *The Breast*, 2021;55,108–115. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.12.002>
 22. Carriero, A, et al.: *Artificial Intelligence in Breast Imaging: Current Evidence and Future Perspectives*. *Journal of Breast Imaging*, 2024;6(2),115–128. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11048882>

Indirizzo per corrispondenza:

Prof. Vittorio Gebbia

e-mail: vittorio.gebbia@gmail.com

Terapia ormonale nel carcinoma mammario

Adele Piscopo

UOC Oncologia – Ospedale “A. Cardarelli” – Campobasso

Ricevuto in Redazione il 12 febbraio 2026

Parole chiave: Terapia ormonale, Neoplasia mammaria, Setting, Premenopausa, Postmenopausa, Effetti Collaterali.

Key Words: Hormone therapy, Breast cancer, Setting, Premenopause, Postmenopause, Side effects.

RIASSUNTO

L'ormonoterapia, o terapia ormonale, consiste nella somministrazione di farmaci in grado di interferire con l'attività degli estrogeni, ormoni ritenuti coinvolti nell'insorgenza e nello sviluppo di almeno due terzi dei tumori mammari. Per tale motivo si ritiene che la loro riduzione possa essere un trattamento efficace.

I meccanismi di azione fondamentali dell'ormonoterapia sono sostanzialmente tre:

1. impedire alla cellula tumorale di essere influenzata dagli ormoni prodotti dall'organismo attraverso la somministrazione di un antiestrogeno (Tamoxifene);
2. inibire la produzione di estrogeni, bloccando l'azione di un enzima, aromatasi, che trasforma gli androgeni in estrogeni (inibitori dell'aromatasi);
3. inibire la produzione degli estrogeni prodotti dalle ovaie utilizzando gli analoghi dell'LHRH (ablazione ovarica).

L'ormonoterapia è efficace soltanto nelle donne in cui è stata dimostrata la presenza di recettori per l'estrogeno e/o il progesterone sulla superficie delle cellule tumorali. Il tumore si definisce in questo caso estrogeno-positivo (ER+) e/o progesterone-positivo (PGR+).

La scelta del trattamento ormonale più indicato per ogni donna dipende da una serie di fattori, i principali dei quali sono: le caratteristiche della malattia, i trattamenti già ricevuti, la presenza di recettori specifici sulle cellule neoplastiche e lo stato menopausale.

Potrebbe essere proposta una terapia ormonale con tamoxifene o con un inibitore dell'aromatasi o potrebbe essere offerta la sequenza dei due farmaci per un tempo complessivo di almeno sette/dieci anni.

SUMMARY

Hormone therapy, or hormonal therapy, involves the administration of drugs that interfere with the activity of oestrogen, a hormone believed to be involved in the onset and development of at least two-thirds of breast cancers. For this reason, it is believed that reducing oestrogen levels can be an effective treatment.

Hormone therapy has three fundamental mechanisms of action:

1. preventing the tumour cell from being influenced by hormones produced by the body through the administration of an antiestrogen (Tamoxifen);
2. inhibit oestrogen production by blocking the action

- of an enzyme, aromatase, which converts androgens into oestrogens (aromatase inhibitors);
3. inhibit the production of oestrogens produced by the ovaries using LHRH analogues (ovarian ablation).

Hormone therapy is effective only in women who have demonstrated the presence of oestrogen and/or progesterone receptors on the surface of tumour cells.

In this case, the tumour is defined as oestrogen-positive (ER+) and/or progesterone-positive (PGR+).

The choice of the most appropriate hormone treatment for each woman depends on a series of factors, the main ones being: characteristics of the disease, previously received treatments, presence of specific receptors on tumour cells and menopausal status.

Hormone therapy with tamoxifen or an aromatase inhibitor may be proposed, or a combination of the two drugs may be offered for a total duration of at least seven to ten years.

INTRODUZIONE

La terapia ormonale, nota anche come ormonoterapia o terapia endocrina, è un trattamento oncologico che utilizza farmaci per modulare o bloccare l'azione di specifici ormoni che influenzano la crescita delle cellule tumorali. Questo approccio è particolarmente efficace nei tumori il cui sviluppo è legato a determinati ormoni, come estrogeni e androgeni.

Gli ormoni, prodotti dalle ghiandole endocrine, regolano diverse funzioni corporee. Tuttavia, possono stimolare la replicazione cellulare in tessuti bersaglio come mammella, prostata ed endometrio, favorendo anche lo sviluppo di tumori. La terapia ormonale agisce interrompendo la produzione o l'attività di questi ormoni, rallentando o arrestando la crescita del tumore.

DISCUSSIONE

Il tamoxifene

Il tamoxifene appartiene alla classe degli anti-estrogeni. Il meccanismo di azione di tali sostanze consiste nell'impedire che l'estrogeno si combini con le cellule tumorali e ne stimoli la crescita.

Il tamoxifene può essere attivo sia nelle donne che non hanno raggiunto la menopausa (stato pre-menopausale) sia alle donne che sono già in menopausa (stato post-menopausale).

Il tamoxifene è la terapia più comune per le donne in stato pre-menopausale.

Se il paziente è intollerante al lattosio, essendo questo eccipiente presente in quasi tutte le preparazioni commer-

ciali, bisognerebbe optare per un farmaco di preparazione galenica privo di lattosio.

Il farmaco può essere assunto appena disponibile indipendentemente dal ciclo mestruale. E' in forma di compressa o capsula e si assume per bocca tutti i giorni all'incirca alla stessa ora (vi è una tolleranza di 2-3 ore).

Di solito causa effetti collaterali di lieve entità, tra i quali si possono includere: vampate di calore e sudorazione, aumento di peso, ritenzione idrica, secchezza vaginale, insonnia, dolori scheletrici e sbalzi di umore e depressione.

Gli effetti collaterali possono comunque dipendere dalla predisposizione personale alla tendenza a ingrassare e a quanto si sia vulnerabili alla depressione. Un ottimo rimedio per contrastare questi effetti collaterali è l'attività fisica regolare almeno tre volte a settimana.

Nelle donne in età post-menopausale, il tamoxifene accresce leggermente il rischio di sviluppare, a distanza di anni, tumore dell'endometrio, trombosi agli arti inferiori e ictus. Fortunatamente si tratta di evenienze molto rare, di solito curabili anche grazie alla diagnosi tempestiva garantita dai controlli suggeriti dai medici di riferimento.

I benefici del tamoxifene per il trattamento dei tumori della mammella superano di gran lunga i rischi degli effetti collaterali per la maggior parte delle pazienti.

Il farmaco, di basso costo, è ottenibile con normale ricetta rilasciata dal Medico di Medicina Generale. Attualmente non è più necessaria la "Scheda di segnalazione diagnosi e piano terapeutico" da parte del medico specialista.

Gli inibitori dell'aromatasi

Gli inibitori dell'aromatasi sono farmaci che riducono la quantità di estrogeni in circolo nell'organismo e di conseguenza la quantità di ormoni che raggiungono le cellule tumorali nel seno.

Gli inibitori dell'aromatasi sono riservati alle donne già in menopausa; in queste donne la produzione di estrogeni da parte delle ovaie è praticamente inesistente ma nei muscoli, nel fegato e nel tessuto adiposo l'enzima aromatasi converte gli androgeni in estrogeni.

Gli effetti collaterali più comuni sono: vampate di calore, stanchezza, dolori articolari, secchezza vaginale e nausea.

Il trattamento prolungato con gli inibitori dell'aromatasi potrebbe indurre osteoporosi. Per questo motivo l'oncologo potrebbe ritenere opportuno sottoporre la paziente a controlli regolari della densità ossea e consigliare l'assunzione di farmaci per rallentare o contrastare questo processo.

Al contrario del Tamoxifene, questi farmaci non aumentano il rischio di trombosi degli arti inferiori, di tumore dell'utero o di ictus.

Il farmaco può essere assunto appena disponibile indipendentemente dal ciclo mestruale. E' in forma di compressa, si assume per bocca tutti i giorni all'incirca alla stessa ora (vi è una tolleranza di 2-3 ore).

Per ottenere il farmaco dal Sistema Sanitario Nazionale non è necessaria la "Scheda di segnalazione diagnosi e piano terapeutico" rilasciata dallo specialista oncologo.

Gli analoghi dell'LHRH

Sono sostanze che inibiscono la produzione degli estrogeni da parte delle ovaie con conseguente blocco del ciclo mestruale (ablazione o soppressione ovarica).

Nelle donne in età pre-menopausale l'ablazione ovarica consente di abbassare i livelli di estrogeni e di indurre una menopausa temporanea, contribuendo quindi a bloccare la crescita delle cellule tumorali. I livelli ormonali possono ritornare normali alla conclusione del trattamento, in alcuni casi anche senza la ripresa del ciclo mestruale.

Gli analoghi dell'LHRH vengono spesso usati in associazione con un altro anti-estrogeno per un periodo di almeno due anni.

Gli effetti collaterali del trattamento sono simili a quelli della menopausa fisiologica e comprendono vampate di calore e sudorazione, diminuzione della libido, cefalea e sbalzi d'umore.

La prima somministrazione deve avvenire il primo giorno delle mestruazioni. Le successive devono avvenire puntualmente ogni 28 giorni. È possibile che la prima somministrazione non impedisca il flusso mestruale, che potrebbe presentarsi come normale per uno o due mesi.

Alcuni farmaci si somministrano sotto forma di iniezioni sottocutanee, altri per via intramuscolare.

Per l'erogazione del farmaco da parte del Sistema Sanitario Nazionale occorre la "Scheda di segnalazione diagnosi e piano terapeutico" rilasciata dallo specialista oncologo, che ha validità semestrale o annuale, in relazione alla quale il Medico di Medicina Generale può emettere la ricetta per il ritiro del farmaco in farmacia.

La terapia ormonale nella donna affetta da neoplasia mammaria assume un ruolo diverso a seconda dello stato menopausale della donna e dello stadio di malattia (Terapia adiuvante – Terapia per malattia metastatica).

Nelle pazienti con tumore mammario ormono-reattivo, definito dalla presenza di espressione immunohistochimica di ER e/o PgR in almeno l'1% delle cellule tumorali (ER e/o PgR $\geq 1\%$), l'ormonoterapia adiuvante riduce il rischio di recidiva e di morte. Non vi è invece alcuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi (ER e PgR negativo: $< 1\%$)^{2,3}. Va comunque segnalato che i dati di efficacia della terapia ormonale adiuvante per pazienti con tumori con bassa espressione dei recettori ormonali (ER tra 1 e 9%) sono attualmente controversi.

Nel caso di tumori micro-invasivi, l'eventuale prescrizione di ormonoterapia viene comunemente valutata sulla base della determinazione dei recettori ormonali sulla componente invasiva.

La scelta del tipo e della durata della terapia endocrina deve tenere conto dello stato menopausale e del rischio di recidiva della paziente.

La durata standard della terapia ormonale adiuvante è di almeno 7 anni–10 anni.

Terapie sistemiche adiuvanti in base allo stato menopausale della paziente

Nelle donne in premenopausa con diagnosi di carcinoma mammario infiltrante ER-positivi e/o PgR positivi, il beneficio clinico dell'ormonoterapia adiuvante con Tamoxi-

fene 20 mg/os/die in monoterapia per 5 anni è assodato, indipendentemente dalle altre caratteristiche della neoplasia.

Rispetto all'assenza di terapia ormonale adiuvante, Tamoxifene 20 mg/die per 5 anni ha dimostrato di ridurre il rischio di recidiva e di morte a 15 anni. Prima che diventassero disponibili i dati di efficacia dell'associazione della soppressione ovarica a tamoxifene o a inibitore dell'aromatasi nelle donne in premenopausa, la monoterapia con tamoxifene ha rappresentato il trattamento standard per tutte le giovani donne operate di carcinoma mammario oromono-responsivo, indipendentemente da altre caratteristiche clinico-patologiche.

In anni più recenti, l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di recidiva e di morte a 9 anni rispetto a tamoxifene in monoterapia.

L'aggiunta della soppressione ovarica si associa anche a un peggiore profilo di tollerabilità, con aumentata incidenza di disturbi vasomotori, disturbi dell'umore, osteoporosi ed eventi scheletrici pertanto, l'aggiunta della soppressione ovarica dovrebbe essere valutata in base alle preferenze ed al rischio di ripresa di malattia della singola paziente, rischio valutato in relazione a caratteristiche individuali (età) e tumorali (pT, pN, grado istologico, livelli di positività dei recettori ormonali, valore del Ki-67). Nelle donne a basso rischio di recidiva, l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene non determina un beneficio clinico clinicamente rilevante rispetto al tamoxifene da solo e, pertanto, non dovrebbe essere presa in considerazione.

Nelle donne ad alto rischio di recidiva (ad es. con età <35 anni, pT > 2 cm, N+, G3 e alto Ki67), l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene dovrebbe essere presa in considerazione poiché in questa popolazione risulta associata a un beneficio clinico rilevante.

In questo ultimo sottogruppo di pazienti, ovvero pazienti in premenopausa ad alto rischio di recidiva e pertanto candidate a ricevere soppressione ovarica, l'associazione di un inibitore dell'aromatasi alla soppressione ovarica riduce ulteriormente il rischio globale di recidiva e il rischio di recidiva a distanza rispetto all'associazione di tamoxifene e soppressione ovarica, senza un significativo peggioramento della qualità di vita, pertanto, l'associazione di soppressione ovarica e inibitore dell'aromatasi può essere presa in considerazione in queste pazienti come valida alternativa alla soppressione ovarica + tamoxifene.

Ormonoterapia adiuvante in donna in postmenopausa

Nelle donne in postmenopausa con carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivi e/o PgR-positivi candidate ad ormonoterapia adiuvante, dovrebbe essere presa in considerazione una terapia che comprenda inibitori dell'aromatasi.

Gli inibitori dell'aromatasi in post-menopausa riducono significativamente il rischio di eventi di DFS e la mortalità correlata a carcinoma mammario.

Il tamoxifene è usato da più di 30 anni per contrastare la crescita dei tumori al seno con recettori ormonali sulle loro cellule. Questo farmaco "inganna" i recettori occupando il posto riservato agli ormoni, senza però agire come loro. Il tamoxifene impedisce così agli estrogeni di comunicare con le cellule tumorali e di stimolare la proliferazione di queste ultime. In tal modo riduce il rischio che la malattia torni dopo l'intervento e la necessità di effettuare una radioterapia o una chemioterapia. Inoltre, abbassa di circa il 40% il rischio relativo che si sviluppi un nuovo tumore nell'altro seno, rispetto a chi nelle stesse condizioni non assume la stessa terapia.

Dati recenti hanno dimostrato che l'effetto protettivo di questa cura si protrae a lungo. Per le donne che l'hanno seguita regolarmente per 5 anni il rischio di morire di tumore al seno nei 15 anni successivi è inferiore di circa un terzo rispetto a quello delle donne che non si sono sottoposte al trattamento. In casi specifici e dopo aver valutato l'esito dell'esame istologico iniziale e le condizioni generali della paziente, per ridurre ulteriormente il rischio di recidiva l'oncologo può decidere di prolungare il trattamento fino a 10 anni.

Bastano 5 milligrammi al giorno di tamoxifene per 3 anni per ridurre del 52% circa il rischio relativo di recidiva nelle donne con una diagnosi di tumore in situ, cioè una forma di tumore molto precoce, non infiltrante, a basso rischio di evoluzione in una forma più invasiva. Inoltre, sempre con questa terapia diminuisce del 75% il rischio di un nuovo carcinoma all'altra mammella. Per forme di tumore della mammella meno semplici da trattare, la dose di 5 milligrammi al giorno non è tuttavia sufficiente. È quanto emerso da uno studio coordinato da Andrea De Censi, direttore dell'Oncologia Medica dell'Ospedale Galliera di Genova e consulente scientifico dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, e realizzato anche grazie al sostegno di AIRC.

Il tamoxifene è usato nelle donne che non hanno ancora affrontato la menopausa o in quelle che l'hanno già superata ma che, per varie ragioni, non possono prendere gli inibitori dell'aromatasi. La condizione per l'uso di questo prodotto, anche nei rari casi in cui il tumore al seno colpisce gli uomini, è comunque sempre la presenza sulla superficie delle cellule tumorali dei recettori ormonali, non necessariamente quelli per gli estrogeni ma anche quelli per il progesterone.

Il farmaco va assunto regolarmente per bocca, una volta al giorno, possibilmente sempre alla stessa ora, avendo cura che non sia a portata dei bambini. Non bisogna mai interromperne l'uso o modificarne la dose di propria iniziativa senza consultare il proprio specialista. Smettere la cura prima del tempo rischia di vanificare l'effetto protettivo del tamoxifene contro un possibile ritorno della malattia. Al medico va inoltre segnalato l'uso contemporaneo di altri medicinali: alcuni tipi di antidepressivi e di farmaci per lo stomaco o per il cuore possono infatti interferire con l'azione del tamoxifene, riducendone l'efficacia.

È importante sottolineare inoltre che, anche quando i cicli mestruali sono interrotti per effetto della cura ormonale,

è possibile che si instauri una gravidanza. Poiché il farmaco può essere nocivo per lo sviluppo del feto, è bene accertarsi di non essere incinte prima dell'inizio della cura e concordare con i medici un metodo contraccettivo adatto al proprio caso, da assumere per tutta la durata del trattamento.

Con il tamoxifene si possono verificare gli effetti tipici da carenza di estrogeni comuni alle altre forme di terapia ormonale. In particolare:

- vampate e sudorazioni: colpiscono circa la metà delle donne in trattamento;
- stanchezza: riguarda circa 1 donna su 4 durante il trattamento;
- dolori articolari: sono lamentati da circa 1 donna su 4;
- nausea: circa 1 donna su 5 può avvertire una leggera nausea all'inizio della cura, facilmente controllabile con i farmaci, che sparisce dopo alcuni giorni o settimane;
- aumento di peso: si verifica in meno di 1 donna su 10 e può essere facilmente controllato con l'alimentazione e incrementando l'attività fisica;
- effetti sull'endometrio: il farmaco può provocare la formazione di polipi endometriali che molto di rado possono trasformarsi in tumori dell'endometrio. Per questo alle donne viene suggerito di sottoporsi a controlli ginecologici periodici;
- trombosi venose: si possono formare coaguli del sangue. Il rischio tromboembolico è molto basso, ma è bene fare prevenzione evitando la sedentarietà e prestare attenzione a eventuali sintomi, come le gambe gonfie.

Gli inibitori dell'aromatasi impediscono la produzione degli estrogeni bloccando l'azione dell'aromatasi, un enzima indispensabile per la sintesi degli estrogeni. L'organismo, infatti, ricava gli estrogeni con modifiche chimiche degli androgeni, permesse grazie all'aromatasi. Gli androgeni sono gli ormoni sessuali maschili che vengono prodotti dalla corteccia surrenale anche nelle donne.

A questa classe di farmaci appartengono l'anastrozolo, l'exemestane e il letrozolo.

Gli inibitori dell'aromatasi sono indicati nelle donne in menopausa, che non producono più estrogeni nelle ovaie, ma solo nei tessuti periferici, soprattutto quello adiposo. Si usano in genere dopo l'intervento per ridurre il rischio di recidive, ma in alcuni casi sono utilizzati anche prima dell'operazione, per ridurre il volume della massa da asportare, oppure nelle fasi più avanzate della malattia.

La terapia va assunta per 7-10 anni dopo l'intervento chirurgico oppure in sequenza dopo 5 anni di tamoxifene, per un totale di 7-10 anni di ormonoterapia. In alcuni specifici casi, sulla base dell'esame istologico iniziale, delle condizioni generali della donna e della tolleranza alla terapia, l'oncologo ha la possibilità di consigliare alle pazienti di proseguire la terapia con inibitori dell'aromatasi oltre il quinto anno.

Gli inibitori dell'aromatasi possono essere utilizzati anche dalle donne in premenopausa, ma necessariamente in associazione con un farmaco della classe degli LHRH analoghi

agonisti (triptorelina, goserelin, leuprorelina acetato), poiché altrimenti non potrebbero funzionare. In particolare, negli ultimi anni i risultati di alcune ricerche hanno evidenziato che l'assunzione di un inibitore dell'aromatasi in associazione con un LHRH analogo per 7-10 anni dopo l'intervento chirurgico riduce il rischio di recidiva nelle pazienti in premenopausa affette da neoplasia mammaria con recettori ormonali positivi e specifiche caratteristiche.

Sulla base di dati di recenti studi clinici, nelle donne con neoplasia mammaria con recettori ormonali positivi in fase avanzata è indicata la terapia con inibitori dell'aromatasi da assumere in associazione agli inibitori di CDK4/6 (palbociclib, ribociclib, abemaciclib). Questa associazione permette un potenziamento dell'efficacia della terapia ormonale e di ricorrere più tardi alla chemioterapia, in donne sia in menopausa sia in premenopausa. Per queste ultime è però indicata anche l'assunzione di un LHRH analogo.

Recentemente l'associazione di inibitori di aromatasi con alcuni inibitori di CDK4/6 è suggerita anche per il trattamento delle donne con tumore della mammella con recettori ormonali positivi in fase precoce. Studi recenti hanno infatti mostrato come il trattamento di combinazione di inibitore dell'aromatasi e inibitore di CDK4/6 rispetto al solo inibitore dell'aromatasi porti a una maggiore riduzione del rischio di recidiva in persone con rischio elevato. Nei casi in cui venga scelta questa combinazione, la durata complessiva della terapia con inibitore dell'aromatasi resta di 5 anni o più a seconda del caso specifico.

Gli effetti collaterali degli inibitori dell'aromatasi possono essere di entità variabile a seconda della persona e delle diverse fasi del trattamento. Ciò dipende anche dalle condizioni generali di salute, dalla dose di farmaco prescritta e dalla possibile interazione di questa cura con altre sostanze. Anche per questo è molto importante segnalare al proprio medico tutto ciò che si assume al di fuori delle sue prescrizioni, comprese le vitamine e i prodotti da banco o da erboristeria.

Oltre agli effetti da carenza di estrogeni (sintomi menopausali) comuni alle altre forme di terapia ormonale, con questi medicinali, in meno del 10% dei casi si possono verificare anche: eruzioni cutanee non gravi, lieve nausea, lieve stipsi o diarrea, perdita di appetito, assottigliamento dei capelli e, in caso di trattamento prolungato, osteoporosi.

Altri disturbi frequenti sono, in particolare assumendo anastrozolo: sindrome del tunnel carpale (che si manifesta con perdita della capacità di presa, dolore e parestesie alla mano e al braccio), tosse e disturbi respiratori, aumento del colesterolo nel sangue, secchezza o sanguinamenti vaginali e alterazioni della funzione del fegato, di solito lievi e transitorie.

Assumendo exemestane: mal di testa, vertigini e gonfiore delle mani e dei piedi.

Assumendo letrozolo: mal di testa, vertigini, gonfiore delle mani e dei piedi, tosse e disturbi respiratori e aumento del colesterolo nel sangue (di solito lieve).

I cosiddetti agonisti dell'LHRH (o GnRH) agiscono a monte rispetto agli altri farmaci ormonali, perché bloccano la produzione dell'ormone luteinizzante (LH), con cui l'ipofisi

stimola l'attività delle ovaie e dei testicoli. In particolare, in questo modo le ovaie smettono di produrre ormoni, dato che si verifica un'ablazione o una soppressione ovarica.

Quando sono indicati gli agonisti dell'LHRH? Si utilizzano nelle donne in premenopausa con lo scopo di indurre una menopausa temporanea. Nelle donne con neoplasia mammaria con recettori ormonali positivi in fase iniziale di malattia, operate, la terapia può essere associata a un inibitore dell'aromatasi o a tamoxifene per 5 anni. Nelle donne con neoplasia mammaria con recettori ormonali positivi in fase avanzata di malattia, gli agonisti dell'LHRH vengono associati alla terapia endocrina indicata per la paziente.

La somministrazione avviene in genere sotto forma di iniezione sottocutanea o intramuscolare. È importante rispettare le scadenze previste per questo trattamento: uno scarto di pochi giorni non produce gravi conseguenze, ma se si ritarda ulteriormente c'è il rischio che il livello degli ormoni ricominci a salire e che alcune delle terapie oncologiche concomitanti non funzionino.

L'effetto di questi medicinali può essere reversibile, diversamente da quanto avviene con l'ablazione ovarica tramite radiazioni o intervento chirurgico (ooforectomia). Nelle donne gli agonisti dell'LHRH interrompono i cicli mestruali, ma questi, soprattutto nelle più giovani, possono ricominciare nel giro di 6-12 mesi dalla sospensione della terapia. In altre parole, una volta sospesa la cura l'ovaio torna a funzionare, anche se nelle donne più vicine alla menopausa questo non sempre si verifica. Nonostante ciò non è impossibile che si instauri una gravidanza nel corso del trattamento. Poiché il farmaco può essere pericoloso per il nascituro è bene discutere con il proprio medico quale metodo contraccettivo utilizzare durante la cura, indipendentemente dal fatto che il partner in terapia sia l'uomo o la donna. In quest'ultimo caso occorre anche accertarsi che non ci sia una gravidanza in atto prima di iniziare la cura.

Nelle prime settimane di trattamento questi farmaci possono scatenare un effetto paradossale di esacerbazione dei sintomi detto *flare-up*, in misura diversa da farmaco a farmaco e in relazione alle caratteristiche individuali.

Neoplasia mammaria localmente avanzata o con metastasi ER+/Her2-

In considerazione dell'efficacia e del buon profilo di tossicità, gli inibitori di CDK4/6 (palbociclib, ribociclib ed abemaciclib) in combinazione con la terapia endocrina (inibitore dell'aromatasi o fulvestrant, in associazione ad analogo LHRH in donne in premenopausa) rappresentano lo standard di trattamento per la prima linea.

Nella scelta della terapia endocrina da associare all'inibitore di CDK4/6, un inibitore dell'aromatasi è da prediligersi nei casi di malattia metastatica de novo, nei casi in cui l'inibitore dell'aromatasi non sia stato utilizzato come trattamento neo-/adiuvante o quando la ricaduta è avvenuta dopo più di 12 mesi dall'interruzione dell'inibitore dell'aromatasi impiegato nel trattamento dello stadio precoce (malattia endocrino-sensibile). In quest'ultimo caso, non è emerso alcun vantaggio nel preferire l'utilizzo del fulvestrant all'inibitore dell'aromatasi in associazione a

inibitore di CDK4/6, come supportato dallo studio di fase II. In caso di ricaduta precoce in corso di endocrinoterapia adiuvante o entro i 12 mesi dalla sua interruzione (malattia endocrino-resistente), l'associazione con fulvestrant è invece lo standard di trattamento. L'endocrinoterapia di prima linea senza associazione a inibitore di CDK4/6 dovrebbe essere impiegata solo in rari casi selezionati, in pazienti con performance status scadente o con comorbidità che, a giudizio clinico, ne controindichino l'utilizzo.

La sequenza ottimale dei trattamenti endocrini dopo una prima linea con inibitori di CDK4/6 è incerta e spesso basata su evidenze generate in periodi storici in cui questa classe di farmaci non era lo standard di trattamento. La scelta è dunque guidata dal tipo di regime terapeutico impiegato in precedenza e dalla durata del beneficio ottenuto. Qualora la prima linea fosse costituita da inibitori dell'aromatasi ad agente singolo, l'associazione di fulvestrant e inibitori di CDK4/6 è lo standard. Allo stesso modo, nei casi in cui si sia impiegata una chemioterapia di prima linea, la terapia endocrina in associazione a inibitore di CDK4/6 può essere utilizzata, a progressione di malattia, come terapia successiva.

Le considerazioni per il trattamento nel setting di terza linea e oltre dovrebbero tenere conto della sensibilità ai precedenti trattamenti ricevuti, del tempo alla progressione, della biologia del tumore e dei meccanismi di resistenza eventualmente insorti durante i trattamenti precedenti.

Per i pazienti ritenuti sensibili alla terapia endocrina, la continuazione della stessa con agenti non precedentemente utilizzati può ritardare il tempo alla chemioterapia e consentire un beneficio clinico.

In presenza di una malattia endocrino-resistente e nelle situazioni in cui gli agenti mirati sono già stati utilizzati o esclusi per mancanza di alterazioni molecolari rilevanti dal punto di vista terapeutico, la chemioterapia rappresenta il trattamento di scelta.

CONCLUSIONI

La terapia ormonale per il cancro al seno è fondamentale per prevenire recidive, riducendo mortalità e metastasi. L'approccio terapeutico si differenzia in base al setting assistenziale (Fase adiuvante, Fase metastatica). Essa presenta, tuttavia, effetti collaterali comuni che impattano sulla qualità della vita. È cruciale un dialogo aperto con l'oncologo per gestire gli effetti, valutare benefici vs rischi e garantire l'aderenza, che è spesso compromessa ma vitale per l'efficacia a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Cuzick J, Sestak I, Bonanni B et al.: *Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data*. Lancet, 2013;381:1827-1834
2. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE et al.: *Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women*. N Engl J Med, 2011;364:2381-2391
3. DeCensi A, Dunn BK, Puntoni M et al.: *Exemestane for breast cancer prevention: a critical shift?* Cancer Discov, 2012;2:25-40

4. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF et al.: *Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2020;395:117-122
5. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A et al.: *Randomized placebo controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia*. *J Clin Oncol*, 2019;37:1629-1637
6. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J: *A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors*. *Stat Med*, 2004;23:1111-1130
7. Sigl V, Owusu-Boaitey K, Joshi PA et al.: *RANKL/RANK control BRCA1 mutation-driven mammary tumors*. *Cell Res*, 2016;26:761-774
8. Hanby AM, Walker C, Tavassoli FA, Devilee P: *Pathology and genetics: Tumours of the breast and female genital organs*. WHO Classification of Tumours series-volume IV. Lyon, France: IARC Press. *Breast Cancer Res*. 2004;6:133
9. Lakhani SR, Vijver MJ van de, Jacquemier J et al.: *The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2*. *J Clin Oncol*, 2002;20:2310-2318
10. Elston CW, Ellis IO: *Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up*. *Histopathology*, 1991;19:403-410. Pagina 218 di 490
11. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R et al.: *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications*. *Proc Natl Acad Sci*, 2001;98:10869-10874
12. Sørlie T, Tibshirani R, Parker J et al.: *Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets*. *Proc Natl Acad Sci*, 2003;100:8418-8423
13. Vijver MJ van de, He YD, Veer LJ van 't et al.: *A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer*. *N Engl J Med*, 2002;347:1999-2009
14. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X et al.: *Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection*. *PLOS One*, 2016; 11:e0157368.
15. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X et al.: *Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies*. *J Clin Invest*, 2011;121:2750-2767
16. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al.: *Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013*. *Ann Oncol*, 2013;24:2206-2223
17. Balic M, Gnant M, Harbeck N et al.: *St. Gallen/Vienna 2023: Optimization of treatment for patients with primary breast cancer - a Brief Summary of the Consensus Discussion*. *Breast Care*, 2023
18. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D et al.: *Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal b breast cancer*. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2009;101:736-750
19. Simon R: *Clinical trial designs for evaluating the medical utility of prognostic and predictive biomarkers in oncology*. *Pers Med*, 2010;7:33-47
20. Sparano JA, Paik S: *Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials*. *J Clin Oncol*, 2008; 26:721-728
21. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al.: *Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer*. *N Engl J Med*, 2015;372(5):436-46
22. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al.: *Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer*. *N Engl J Med*, 2018;379(2):122-37
23. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al.: *Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group*. *J Clin Oncol*, 2014;32(35):3948-58
24. Ribí K, Luo W, Bernhard J, et al.: *Adjuvant tamoxifen plus ovarian function suppression versus tamoxifen alone in premenopausal women with early breast cancer: patient-reported outcomes in the suppression of ovarian function trial*. *J Clin Oncol*, 2016;34(14):1601-10
25. Regan MM, Francis PA, Pagani O, et al.: *Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT Trials*. *J Clin Oncol*, 2016;34(19):2221-31.
26. Regan MM, Pagani O, Fleming GF, et al.: *Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials*. *Breast*, 2013;22(6):1094-100
27. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al.: *Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer*. *N Engl J Med*, 2014;371(2):107-18
28. Bernhard J, Luo W, Ribí K, et al.: *Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials*. *Lancet Oncol*, 2015;16(7):848-58
29. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al.: *Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12*. *Ann Oncol*, 2015;26(2):313-20
30. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, et al.: *SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group (a division of ETOP IBCSG Partners Foundation). Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer: long-term follow-up of the combined TEXT and SOFT trials*. *J Clin Oncol*, 2023;41(7):1376-82
31. Park YH, Kim TY, Kim GM, et al.: *Palbociclib plus exemestane with gonadotropin-releasing hormone agonist versus capecitabine in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (KCSG-BR15-10): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2019;20(12):1750-9

32. Martin M, Zielinski C, Ruiz-Borrego M, et al.: *Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic breast cancer: a phase III randomised controlled trial-PEARL*. Ann Oncol, 2021;32(4):488-99
33. Bonotto M, Gerratana L, Di Maio M, et al.: *Chemotherapy versus endocrine therapy as first-line treatment in patients with luminal-like HER2-negative metastatic breast cancer: a propensity score analysis*. Breast, 2017;31:114-20
34. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, et al.: *Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis*. Lancet Oncol, 2019;20(10):1360-9
35. Miller K, Wang M, Gralow J, et al.: *Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer*. N Engl J Med, 2007;357(26):2666-76
36. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al.: *Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer*. N Engl J Med, 2016;375(20):1925-36
37. Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, et al.: *Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2*. J Clin Oncol, 2022;40(17_suppl):LBA1003-LBA1003
38. Turner NC, Ro J, Andre F, et al.: *Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer*. N Engl J Med, 2015;373(3):209-19
39. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al.: *Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer*. N Engl J Med, 2018;379(20):1926-36
40. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al.: *Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer*. N Engl J Med, 2016;375(18):1738-48
41. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al.: *Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer*. N Engl J Med, 2022;386(10):942-50
42. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al.: *Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2018;19(7):904-15
43. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al.: *Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3*. J Clin Oncol, 2018;36(24):2465-72
44. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al.: *MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer*. J Clin Oncol, 2017;35(32):3638-46
45. Sledge GW Jr., Toi M, Neven P, et al.: *MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy*. J Clin Oncol, 2017;35(25):2875-84
46. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, et al.: *The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: a randomized clinical trial*. JAMA Oncol, 2020;6(1):116-24
47. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al.: *Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer*. N Engl J Med, 2019;381(4):307-16
48. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al.: *Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival*. Ann Oncol, 2021;32(8):1015-24
49. Llombart-Cussac A, Perez-Garcia JM, Bellet M, et al.: *Fulvestrant-palbociclib vs letrozole-palbociclib as initial therapy for endocrine-sensitive, hormone receptor-positive, ERBB2-negative advanced breast cancer: a randomized clinical trial*. JAMA Oncol, 2021;7(12):1791-9
50. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al.: *5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)*. Ann Oncol, 2020;31(12):1623-49
51. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al.: *Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial*. Lancet Oncol, 2013;14(10):989-98
52. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al.: *Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT*. J Clin Oncol, 2008;26(10):1664-70
53. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al.: *Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer*. J Clin Oncol, 2010;28(30):4594-600
54. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al.: *Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer*. N Engl J Med, 2012;366(6):520-9
55. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al.: *Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2*. Ann Oncol, 2014;25(12):2357-62
56. Cook MM, Al Rabadi L, Kaempf AJ, Saraceni MM, Savin MA, Mitri ZI: *Everolimus plus exemestane treatment in patients with metastatic hormone receptor-positive breast cancer previously treated with CDK4/6 inhibitor therapy*. Oncologist, 2021;26(2):101-6

Indirizzo per corrispondenza:
Dott.ssa Adele Piscopo
 e-mail: adelepiscopo@hotmail.com

a cinque diversi cromosomi e responsabili rispettivamente di atassia spinocerebellare (SCA) di tipo 1, 2, 3, 4 e 6. Al secondo gruppo, che si presenta con degenerazione retinica, appartiene l'atassia spinocerebellare di tipo 7 (SCA7) e, infine, nel terzo gruppo rientra l'atassia spinocerebellare di tipo 5 (SCA5) spesso indicata come la sindrome cerebellare "pura". Diversi geni SCA sono stati clonati e si è visto che essi presentano ripetizioni delle triplette CAG nelle loro regioni codificanti. Le varie forme di atassia cerebellare a trasmissione autosomica dominante sono causate dall'espansione di queste ripetizioni di triplette CAG, con conseguente produzione di un tratto poligluttammico allungato nella proteina corrispondente. Le ripetizioni espanse sono di dimensioni variabili e instabili, di solito aumentano di dimensioni quando vengono trasmesse alle generazioni successive.

LA SCA1

Basi genetiche

L'atassia spinocerebellare di tipo 1 (SCA1) è causata dall'espansione della ripetizione delle triplette CAG nella regione codificante del gene ATXN1. È stato osservato che l'allele malato contiene da 39 a 83 ripetizioni CAG, a fronte delle 6-38 ripetizioni presenti nell'allele normale. Esiste una forte correlazione tra il numero di ripetizioni di triplette CAG e la gravità della malattia: maggiore è l'espansione della ripetizione di CAG, più precoce è l'esordio e più grave è la malattia.

Tuttavia, solo dal 36 al 70% della varianza dell'età all'esordio può essere spiegata dalla dimensione delle ripetizioni di CAG. Da studi svolti su un numero ampio di individui è emerso comunque che le maggiori espansioni del tratto di ripetizione CAG si trovano negli individui con SCA1 ad esordio infantile o giovanile, che tipicamente sperimentano una progressione più rapida della malattia e sono più comunemente i figli di maschi affetti. Alcuni segni clinici (quali l'atrofia facio-linguale, la disfagia, l'atrofia dei muscoli scheletrici) sono più comuni. Gli individui affetti con più di 52 ripetizioni CAG tendono a diventare significativamente disabili cinque anni dopo l'inizio della malattia. L'età di insorgenza, la gravità, i sintomi specifici e la progressione della malattia sono variabili e non possono essere previsti sulla base della storia familiare o dai risultati dei test genetici molecolari. La penetranza è considerata maggiore del 95%, ma dipende dall'età. Occasionalmente è stata segnalata l'insorgenza dopo i 60 anni. Nella SCA1 è stato osservato il fenomeno dell'anticipazione, ovvero l'aumento progressivo della gravità del fenotipo accompagnato da insorgenza via via più precoce nelle generazioni successive. La tendenza della ripetizione CAG del gene ATXN1 ad espandersi durante la trasmissione fornisce una spiegazione biologica abbastanza plausibile per l'età precoce di insorgenza nelle generazioni successive.

Si è visto che è più probabile che si verifichino espansioni delle ripetizioni quando l'allele ATXN1 patogeno è trasmesso per via paterna.

QUADRO CLINICO

Gli individui affetti mostrano una progressiva mancata coordinazione dell'andatura e spesso una scarsa coordinazione delle mani, della parola e dei movimenti oculari, a causa della degenerazione del cervelletto con coinvolgimento variabile del tronco cerebrale e del midollo spinale.

Per quanto riguarda la SCA1, l'esordio si verifica tipicamente nella terza o quarta decade di vita. Nella SCA1 ad esordio in età adulta, la durata della malattia dall'insorgenza dei sintomi alla morte varia da 10 a 30 anni; gli individui con malattia ad esordio giovanile invece (i cui sintomi compaiono prima dei 13 anni) mostrano una progressione molto più rapida e una malattia più grave e muoiono prima dei 16 anni.

La maggior parte degli individui affetti presenta inizialmente difficoltà nell'andatura; è anche comune il parlare in modo confuso. Gli individui affetti possono mostrare riflessi tendinei profondi accentuati, saccadi ipermetriche e nistagmo nelle prime fasi della malattia. Nella fase iniziale della malattia può verificarsi anche una lieve disfagia, indicata dalla sensazione di soffocamento durante l'ingestione di cibi e bevande. In alcuni individui possono essere rilevati atrofia del nervo ottico e gradi variabili di oftalmoparesi. In alcuni soggetti con SCA1 è stata osservata maculopatia occulta o clinicamente significativa. Atrofia muscolare, riflessi tendinei profondi ridotti o assenti e perdita della propriocezione o del senso vibratorio possono verificarsi negli stadi medi o avanzati della malattia. La polineuropatia sensorimotoria, mista (cioè assonale e demielinizante), si verifica nell'82% degli individui con SCA1. La disfunzione bulbare, la quale si manifesta con atrofia dei muscoli facciali e masticatori, fascicolazioni periorali e grave disfagia che porta a frequenti aspirazioni, diventa prominente negli stadi finali della malattia. Gli individui affetti alla fine sviluppano insufficienza respiratoria, che è la principale causa di morte (Fig. 3).

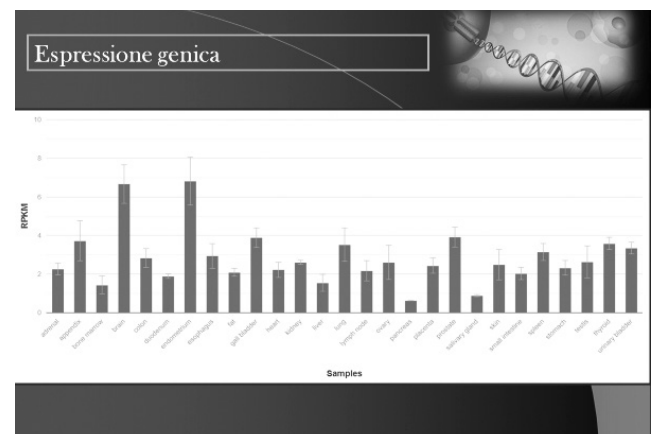


Figura 3: Espressione genica SCA1.

DIAGNOSI

Le manifestazioni fenotipiche dell'atassia spinocerebellare di tipo 1 (SCA1) non sono specifiche e non esistono criteri diagnostici formali; quindi, la diagnosi di SCA1 si basa sui test genetici molecolari. Negli individui che hanno (a) sintomi compatibili con SCA1 e (b) un parente di primo o secondo grado con SCA1 dimostrata con indagini molecolari, la diagnosi è fortemente sospettata; tuttavia, è ancora raccomandato il test genetico molecolare dell'individuo sintomatico per la conferma della diagnosi.

L'assenza di una storia familiare di individui affetti con sintomatologia simile non preclude la diagnosi.

In un probando la diagnosi di SCA1 viene stabilita mediante l'identificazione di un'espansione trinucleotidica

CAG anormale in eterozigosi nel gene ATXN1 attraverso l'esecuzione di test genetici molecolari per l'identificazione di varianti alleliche patogene, definite o meno come tali sulla base della dimensione dell'espansione trinucleotidica. Sono considerati sicuramente *alleli normali* quelli che presentano da 6 a 35 ripetizioni CAG. È stato riscontrato che questi alleli normali presentano interruzioni ripetute di trinucleotidi CAT ed essi sono considerati non mutabili. Può poi verificarsi la presenza di alleli *a penetranza ridotta*: con un numero di ripetizioni CAG che va da 45 in su, interrotte da ripetizioni CAT, accompagnato dall'assenza di sintomi, nonostante la presenza di un genitore affetto.

Infine è possibile trovarsi di fronte ad *alleli complessi*, per esempio nel caso di un individuo sintomatico con un numero di ripetizioni superiore a 44 in presenza di una o più ripetizioni CAT a seguito di lunghi tratti ininterrotti. In questi casi, la correlazione con l'età all'esordio può essere più appropriata se si considera il solo tratto di ripetizioni CAG allungato ininterrotto.

I test genetici molecolari possono essere condotti sostanzialmente con 2 approcci: test su un singolo gene o utilizzo di un pannello multigenico.

L'analisi mirata per il numero di ripetizioni CAG in eterozigosi nel gene ATXN1 deve essere eseguita per prima, dopodiché può essere preso in considerazione un pannello multigenico che includa ATXN1 e altri geni di interesse (quelli responsabili delle altre forme di atassia sostanzialmente).

TRATTAMENTO

Diversi studi hanno dimostrato che la riabilitazione intensiva (o fisioterapia coordinativa) migliora la funzione

motoria in un gruppo eterogeneo di individui con vari tipi di degenerazione cerebellare. Sebbene questi studi non includessero individui con SCA1, una formazione coordinativa intensiva può essere raccomandata per le persone con SCA1 in quanto produce un miglioramento dei sintomi con eventi avversi limitati.

Tuttavia, sarà necessario eseguire ulteriori studi che includano individui con SCA1 per determinare l'efficacia di tale trattamento.

PROGNOSI

La prognosi è sfavorevole. Negli stadi avanzati della malattia, di solito 10-15 anni dopo l'esordio, le disfunzioni bulbari secondarie al coinvolgimento dei nuclei midollari inferiori possono provocare aspirazione e mettere a rischio la vita del paziente.

SITOGRAFIA

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6310>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1184/>
3. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ATXN1>
4. <https://www.omim.org/entry/164400>
5. <https://www.omim.org/entry/601556>
6. <https://www.uniprot.org/uniprot/P54253>
7. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=IT&data_id=13772&MISSING%20CONTENT=Atassia-spinocerebellare--tipol&search=Disease_Search_Simple&title=Atassia%20spinocerebellare,%20tipo%201

Indirizzo per corrispondenza:
Dott. Bruno Talento
e-mail: brunotalento@libero.it

Convegno

La multidisciplinarietà nella evoluzione diagnostica della Medicina di Laboratorio

FORUM CLINICO DIAGNOSTICO SIPMeL

Salerno, 8-9 maggio 2026 – Centro Congressi Grand Hotel Salerno

Responsabili Scientifici: B. Talento, R. Grimaldi, A. Burgio



PROGRAMMA SCIENTIFICO

Venerdì 8 Maggio

13.00 Registrazione partecipanti

14.00-14.30 Introduzione al Convegno

I SESSIONE: Nuovi aspetti eziopatogenetici, clinici e laboratoristici delle malattie autoimmuni e oncologiche

Moderatori: V. Pafundi, L. Postiglione, G. Grande

14.30-14.55 Relazione tra malattie autoimmuni e malattie oncologiche: aspetti eziopatogenetici, clinici e terapeutici S. D'Angelo

14.55-15.20 Il contributo del Laboratorio nello studio di profili autoanticorpi nelle malattie autoimmuni correlate a malattie oncologiche e immunoterapie: l'esperienza dello studio RE-ONCHEK T. Carbone

15.20-15.30 Discussione

II SESSIONE: Il Laboratorio al servizio del Laboratorio moderna

Moderatori: T. Aronica, V. Sargentini, A.M. Cenci

15.30-16.00 Può il Monocyte Distribution Width (MDW) essere utile marcatore di flogosi e/o sepsi nella popolazione pediatrica? F. Gervasi

16.00-16.30 La malattia di Kawasaki: nuovi marcatori di laboratorio diagnostici e predittivi M.C. Maggio

16.30-16.40 Discussione

III SESSIONE: Diagnostica precoce tumorale: perché sottoporsi a screening? Limiti e specificità

Moderatore e conduttore: E. Rimini

17.00-18.00 Tavola Rotonda I. Iop, A. Saggese Tozzi, S. De Vita, T. Spinosa, A. Miro, M. Cantelmi

IV SESSIONE: Nuove sfide e vecchi alleati nella diagnostica microbiologica

Moderatori: A. Burgio, B. Biasioli, V. Felice, L. Rossi

18.00-18.20 La fast microbiology per la gestione delle infezioni batteriche M. Caruso

18.20-18.40 Ruolo del Laboratorio nella definizione dei valori decisionali e nell'utilizzo clinico nelle infezioni batteriche/virali R. Coppola

18.40-19.00 Antimicrobialstewarship: nuove strategie e tecnologie per l'AMR A. Perrella

19.00-19.20 Discussione

Sabato 9 Maggio

V SESSIONE: Oncologia di Genere: ricerca, prevenzione e ruolo della Medicina di Laboratorio

Moderatori: B. Talento, C. Callà, R. Grimaldi

09.00-09.20 Nuove frontiere della Medicina di Laboratorio nella lotta contro il tumore in prospettiva di genere

P. Sabatini, G. Annunziata

09.20-09.40 Identità di genere e medicina genere specifica nello screening, nella prevenzione e nella gestione della malattia oncologica

M.L. Genna

09.40-10.00 Reumatologia, neoplasie e genere: un legame che crea una disciplina condivisa P. Amato

10.00-10.10 Discussione

VI SESSIONE: Il Laboratorio del futuro nell'era delle terapie avanzate: sfide e tecnologie Disruptive per il monitoraggio dei farmaci a RNA

Moderatori: P. Cappelletti, E. Ranieri, V. Izzo

10.10-10.30 EVs come interfaccia Molecolare: dalla tracciabilità alla somministrazione di farmaci a RNA F. De Luca

10.30-10.50 Monitoraggio dei farmaci a RNA R. Cuttano

10.50-11.10 Metodi gold-standard in spettrometria di massa/cromatografia. Ruolo, vantaggi e limiti operativi nel laboratorio moderno dalla tecnologia ai casi clinici L. Santoro

11.10-11.20 Discussione

VII SESSIONE: Governance e sostenibilità del sistema sanitario

Moderatore e conduttore: M. Energe

11.40-13.10 Tavola Rotonda "Tariffari regionali a confronto: criticità, opportunità e prospettive future"

A. Antico, A. Vero, G. Sabino, M. D'Amora, A. Petruzzello, L. Cinquanta

13.10 Conclusioni B. Talento

Razionale

La pluridisciplinarietà in ambito della Medicina di Laboratorio rappresenta oggi un pilastro fondamentale nella gestione dei processi diagnostici, terapeutici e clinici supportando l'erogazione dei servizi essenziali per i pazienti determinando ricadute nel processo clinico e nell'ottimizzazione di scelte diagnostiche finalizzate ad una migliore ed efficace gestione dei tempi di degenza e terapia del paziente. L'obiettivo è promuovere una cultura della collaborazione interprofessionale valorizzando il contributo della Medicina di Laboratorio nella costruzione di percorsi diagnostici basati su evidenze.

