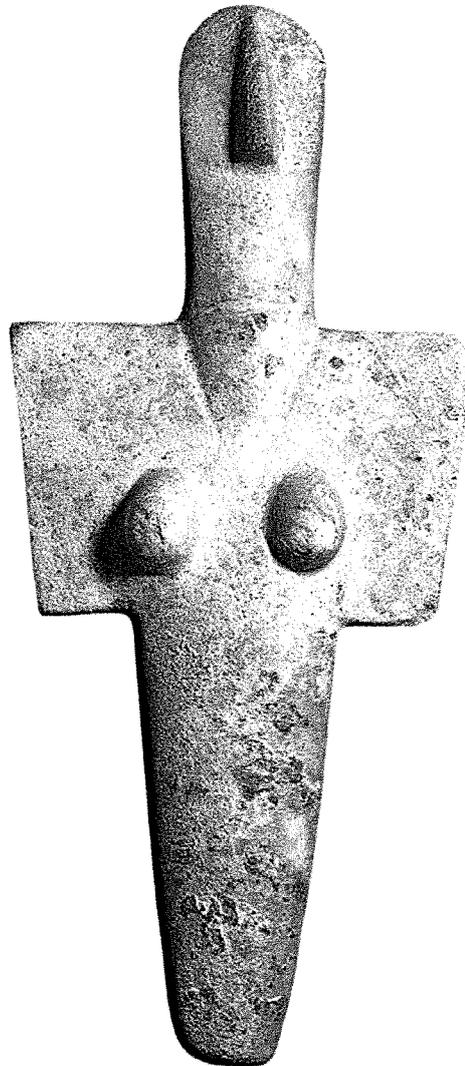


PDTA
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

NEOPLASIE DELLA MAMMELLA





SOMMARIO

REDAZIONE, VERIFICA, APPROVAZIONE.....	5
REDAZIONE.....	5
COLLABORAZIONE ALLA STESURA	6
VERIFICA	6
APPROVAZIONE.....	6
REFERENTI PDTA	6
STATO DELLE REVISIONI	6
DEFINIZIONI E TERMINOLOGIA	7
RAZIONALE DEL PDTA	7
OGGETTO.....	8
SCOPO/OBIETTIVI DEL PDTA.....	8
CAMPO DI APPLICAZIONE	9
ABBREVIAZIONI/ACRONIMI	10
CODIFICHE IC- IX CM.....	12
ICD 9 CM DIAGNOSI.....	12
ICD 9 CM PROCEDURE	13
INQUADRAMENTO PATOLOGIA.....	16
EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO	16
PERCORSO SCREENING ASSL CAGLIARI	17
DATI EPIDEMIOLOGICI E DI ATTIVITÀ.....	18
DATI PNE (PROGRAMMA NAZIONALE ESITI) 2019	19
REGIONE SARDEGNA	19
ARNAS G. BROTZU - ATTIVITÀ CHIRURGICA ESERCITATA	22
RAGIONAMENTO CLINICO	23
FLOW CHART FASE 1- DIAGNOSTICA	23
LEGENDA FLOW-CHART FASE 1- DIAGNOSTICA	24
CATEGORIE BI-RADS	26
STADIAZIONE E VALUTAZIONE COMORBILITÀ.....	36
FASE 2 - STADIAZIONE.....	37
LEGENDA FASE 2- STADIAZIONE.....	38
VALUTAZIONE COLLEGIALE	41
FASE TERAPEUTICA.....	42
TERAPIA CHIRURGICA.....	42



TERAPIA ONCOLOGICA SISTEMICA	42
TERAPIA SISTEMICA PRIMARIA O NEOADIUVANTE	42
TERAPIA SISTEMICA ADIUVANTE	42
TERAPIA SU MALATTIA METASTATICA	42
FLOW CHART FASE 3 - CHIRURGICA	44
LEGENDA FASE 3 - CHIRURGICA	45
CASI PARTICOLARI	54
CARCINOMI IN SITU	54
TRATTAMENTO CARCINOMA IN SITU	54
CARCINOMA LOBULARE IN SITU (LCIS)	55
TRATTAMENTO LCIS	55
MALATTIA DI PAGET	55
FLOW CHART FASE 4 - POST OPERATORIA	56
LEGENDA FLOW CHART FASE 4 - POST OPERATORIA	57
RADIOTERAPIA	67
FORME NON INVASIVE	67
FORME INVASIVE	68
CONTROINDICAZIONI ALLA RADIOTERAPIA	68
RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT)	68
RADIOTERAPIA DOPO CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE	69
RADIOTERAPIA POST QUADRANTECTOMIA	71
BRACHITERAPIA INTERSTIZIALE DELLA MAMMELLA	72
SCHEDULE DI TRATTAMENTO RADIANTE	72
STAZIONI LINFONODALI - IRRADIAZIONE DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA	73
RADIOTERAPIA LOCOREGIONALE DOPO MASTECTOMIA	73
CASI PARTICOLARI	74
PAZIENTI ANZIANE	74
TUMORI DELLA MAMMELLA MASCHILE	75
RECIDIVE E RITRATTAMENTI	75
DONNE GIOVANI DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA	75
TIMING DELLA RADIOTERAPIA	77
TERAPIA RADIANTE PALLIATIVA SU METASTASI	77
FOLLOW UP	78
CONTINUITÀ TERAPEUTICA ASSISTENZIALE	81



ASSISTENZA PSICOLOGICA	81
ASSISTENZA SOCIALE	83
VALUTAZIONE FISIATRICA E RIABILITAZIONE MOTORIA.....	84
LINEE GUIDA E BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO	86
PERCORSO ORGANIZZATIVO.....	88
VALUTAZIONI MULTIDISCIPLINARI (TMD).....	88
AGENDE DEDICATE DI STADIAZIONE.....	88
MONITORAGGIO, VERIFICA ATTUAZIONE PERCORSO	89
INDICATORI DI VOLUME, PROCESSO, ESITO	89
ALLEGATI	90



REDAZIONE, VERIFICA, APPROVAZIONE

REDAZIONE

Nominativo	Ruolo	Struttura
Asunis Anna Maria	Dirigente Medico	Anatomia Patologica San Michele
Balestrino Luisa	Dirigente Medico	Genetica Medica Binaghi
Casale Michele	Dirigente Medico	Medicina Generale I
Casula Maria Antonietta	Fisioterapista	Rieducazione Funzionale Businco
Deidda M. Assunta	Dirigente Medico	Radioterapia Businco
Dessena Massimo	Dirigente Medico	Oncologia Chirurgica Businco
Fancello G. Franco	Dirigente Medico	Oncologia Chirurgica Businco
Ferra Enrico	Dirigente Medico	Radiologia S. Michele
Fiori Barbara	Dirigente Medico	Oncologia Medica Businco
Locci Giorgia	Dirigente Medico	Anatomia Patologica Ospedale Businco
Loi Carla	Dirigente Medico	Oncologia Medica Businco
Luridiana Gian Luigi	Dirigente Medico	Oncologia Chirurgica Businco
Mascia Maria Grazia	Dirigente Medico	Oncologia Medica Businco
Meloni Paolo	Dirigente Medico	Radiodiagnostica Businco
Meloni Serena	Inferm. Professionale	Oncologia Chirurgica Businco
Mocci Cristina	Dirigente Medico	Patologia Mammaria, Anatomia Patologica
Mulas Carlo	Dirigente Medico	Oncologia Medica Businco
Muntoni Marta	Dirigente Medico	Oncologia Medica Businco
Murgia Maria Laura	Dirigente Medico	Radiologia Businco
Notari Francesca	Dirigente Medico	Oncologia Medica Businco
Olianas Giulia	Dirigente Medico	Esterno
Onnis Daniela	Dirigente Medico	Anatomia Patologica Businco
Orani Elisabetta	Dirigente Medico	Radiologia Businco
Orrù Giulia Maria	Inferm. Professionale	Oncologia Chirurgica Businco
Orrù Sandra	Dirigente Medico	Anatomia Patologica Businco
Orrù Silvia	Dirigente Medico	Radioterapia
Pitzalis Paola	Medico Referente PNE	Servizi Generali e di Supporto S. Michele
Pintus Marco	Dirigente Medico	Oncologia Medica Businco
Piras Maria Antonietta	Tecnico di Radiologia	Radiodiagnostica Businco
Pung Billie Joe	Dirigente Medico	Medicina Nucleare
Serra Paolo	Responsabile	SSD Farmacia Clinica e Oncologica
Spiga Marco	Dirigente Medico	Esterno
Stochino Maria Barbara	Dirigente Medico	S.C. Medicina Nucleare e Centro PET Businco
Trois Michela	Tecnico di Radiologia	Esterno
Urracci Ylenia	Dirigente Medico	Oncologia Medica Businco



Zanda Simona	Tecnico di Radiologia	Radiodiagnostica San Michele
--------------	-----------------------	------------------------------

COLLABORAZIONE ALLA STESURA

Nominativo	Ruolo	Struttura
Caria Marcolina	Inf, Professionale	Radiodiagnostica Ospedale San Michele
Corriga Anna Maria	Dirigente Medico	Direzione Sanitaria, Ospedale Businco
Demurtas Giovanna	Dirigente Medico	Radiodiagnostica Ospedale San Michele
Fadda Elisabetta	Dirigente Farmacista	Farmacia Ospedale Businco
Menna Rosalba	Dirigente Medico	Radiologa ASSL Cagliari Centro Screening
Piras Marcella	Assistente Sociale	Ospedale Businco

VERIFICA

Nominativo	Ruolo	Struttura
Giuseppe Porcu	Direttore ff	SC Anatomia Patologica Businco
Carlo Cabula	Direttore ff	SC Chirurgia Oncologica e Senologia
Locci Giorgio	Direttore	Dipartimento Cardiovascolare
Michele Boero	Direttore ff	SC Medicina Nucleare e Centro PET
Francesca Bruder	Direttore ff	SC Oncologia Medica, Businco
Claudio Pusceddu	Responsabile	SSD Radiodiagnostica Businco
Paolo Siotto	Direttore ff	SC Radiologia, Radiodiagnostica
Raffaele Barbara	Direttore	SC Radioterapia Oncologica Businco

APPROVAZIONE

Nominativo	Ruolo	Firma
Maria Teresa Addis	Direttore Medico Presidio A. Businco	
Marinella Spissu	Direttore Medico Presidio S. Michele	
Paolo Cannas	Direttore Generale ARNAS Brotzu	

REFERENTI PDTA

Referente Scientifico Progetto	Dott.ssa Carla Ghiani	Direzione Medica
Referente Clinico Percorso	Da definire	
Docenti del Percorso	Prof. Francesco Zavattaro	Presidente OIV Arnas G. Brotzu
	Dott.ssa Donatella Chiarinotti	Medico Esterno
Tutor/Facilitatore Percorso	Ing. Sarah Montisci	S.S.D. Tecnologie Sanitarie

Data Elaborazione documento	11/12/2020
-----------------------------	------------

STATO DELLE REVISIONI

Rev. N.	Paragrafi revisionati	Descrizione revisione	Data
0	-	Prima stesura	10/08/2017
1	Ragionamento clinico, Bibliografia e Indicatori	Aggiornamento 2020	11/12/2020



DEFINIZIONI E TERMINOLOGIA

PDTA/ PCO	Con i termini PDTA - Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale o PCO - Percorso Clinico Organizzativo si intendono l'insieme sequenziale (da qui percorso) di azioni /interventi che una Organizzazione Sanitaria mette in campo (allineate alle linee guida correnti) al fine di garantire al paziente le migliori possibilità di Diagnosi, Cura e Assistenza rispetto al bisogno di salute presentato
Processo	Insieme di attività che, impiegando risorse, trasformano input in output. All'interno di un'organizzazione i processi interagiscono tra loro, in quanto gli output di uno sono solitamente input di altro/i
Procedura	Documento coinvolgente più strutture o più funzioni nella conduzione di un processo che ne disciplina i passi fondamentali, le responsabilità ed i collegamenti con altri processi. La procedura è a carattere prevalentemente gestionale (esempio la presente procedura)
Protocollo/ Istruzione operativa (IO)	Documento che coinvolge, di solito, una o poche funzioni di una struttura e che descrive modalità tipicamente clinico – sanitarie di un processo. Il protocollo è a carattere prevalentemente operativo
BI-RADS	La classificazione BI-RADS applicabile alla mammografia, all'ecografia e alla RM è stata introdotta per uniformare il lessico utilizzato in diagnostica senologica e per migliorare il trasferimento delle informazioni radiologiche al clinico fornendo precise indicazioni sul management delle pazienti. Il radiologo descrive secondo termini standardizzati i reperti e li assegna ad una precisa categoria che determina la probabilità di malignità della lesione indicando il successivo iter diagnostico-terapeutico.

RAZIONALE DEL PDTA

La condivisione dei percorsi clinico organizzativi costituisce un elemento fondamentale per il governo del migliore percorso di cura del paziente, sia dal punto di vista dell'efficacia e dell'efficienza delle cure, sia dal punto di vista della gestione delle risorse impiegate.

Il Percorso rappresenta uno strumento di orientamento della pratica clinica che, mediante l'adattamento alle linee guida internazionali, coinvolge e integra tutti gli operatori interessati al processo al fine di ridurre la variabilità dei comportamenti attraverso la definizione della migliore sequenza di azioni, l'esplicitazione del tempo ottimale degli interventi e il riesame dell'esperienza conseguita per il miglioramento continuo della qualità in sanità.

L'ARNAS Brotzu ha declinato i principi di cui sopra in una specifica metodologia che prevede:

1. **L'elaborazione di un percorso per ciascun regime assistenziale**, soprattutto al fine di individuare indicatori di valutazione della performance clinica e di monitoraggio di risultati maggiormente significativi e aderenti alla struttura dei flussi informativi istituzionali.
2. **L'elaborazione di un documento unitario**, articolato nel cosiddetto **Ragionamento clinico-assistenziale** (in cui è definita la strategia di risposta a uno specifico bisogno di salute al fine di massimizzare l'efficacia della stessa in relazione alle conoscenze e competenze espresse dalla comunità di pratica) e nel cosiddetto **Percorso organizzativo** (in cui il ragionamento clinico assistenziale è declinato attraverso "matrici di responsabilità" che esplicitano il "chi fa che cosa, in quali tempi, con quali strumenti").



OGGETTO

Il percorso "Neoplasie Mammarie" definisce e dettaglia l'iter intrapreso all'interno dell'ARNAS Brotzu nella gestione delle patologie neoplastiche mammarie, per ogni fase della malattia, dalla diagnosi alle cure palliative o follow-up, nell'ottica di favorire il coordinamento tra i servizi e le unità operative ospedaliere

Le proposte contenute nel presente documento devono essere periodicamente aggiornate alla luce delle nuove pratiche di diagnosi e trattamento.

SCOPO/OBIETTIVI DEL PDTA

Il percorso inerente alle Neoplasie mammarie si prefigge come obiettivi specifici di:

- garantire alla donna affetta da carcinoma mammario un'efficace presa in carico multidisciplinare, secondo le migliori evidenze disponibili (LG);
- razionalizzare e rendere omogeneo il percorso diagnostico e terapeutico attuale;
- migliorare e facilitare l'accesso ai servizi di diagnosi e cura, anche con l'interazione dei servizi di diagnosi e cura di altre strutture e servizi extraaziendali (centri screening, UO di Oncologia, Servizio di Genetica Medica, MMG e servizi territoriali).

A tale scopo, le donne con casi sospetti provenienti dallo Screening regionale della Mammella, qualora debbano eseguire ulteriori indagini di approfondimento, avranno appuntamento diretto presso gli ambulatori di Radiologia Senologica. **Le donne con neoplasia accertata, o che non necessitino di ulteriori accertamenti strumentali, avranno anch'esse appuntamento diretto presso gli ambulatori chirurgici.** L'Unità di Refertazione Centralizzata dell'ASSL di Cagliari, che invia il maggior numero di pazienti, contatterà l'Accettazione degli ambulatori Chirurgici e di Radiologia Senologica per programmare la prosecuzione dell'iter diagnostico-terapeutico e consegnerà tutta la documentazione necessaria;

- uniformare le procedure tra le UU.OO. dei due presidi che all'interno dell'Azienda partecipano al percorso, anche ai fini della realizzazione della Breast Unit;
- ottimizzare la qualità delle cure prestate, in coerenza con le linee guida basate sulle prove di efficacia disponibili;
- monitorare la qualità dei trattamenti attraverso l'identificazione, la raccolta e l'analisi di indicatori di processo e di esito;
- consolidare la continuità dell'assistenza;
- offrire un percorso integrato e di qualità che garantisca la presa in carico assistenziale della paziente, riduca e standardizzi i tempi dell'iter diagnostico- terapeutico, fissando gli standard aziendali
- perfezionare gli aspetti informativi e comunicativi con la paziente, alla quale saranno garantiti:
 - la comprensione del percorso di diagnosi e cura per una partecipazione attiva e consapevole alle scelte di trattamento,
 - la sinergia e l'integrazione tra le varie fasi, con particolare attenzione agli aspetti organizzativi
 - l'accompagnamento e l'attenzione ai bisogni aggiuntivi.



Al fine di raggiungere quest'ultimo obiettivo di partecipazione degli utenti, il PDTA verrà presentato ai rappresentanti delle associazioni di volontariato "Salute Donna Onlus", "Sinergia femminile" e "Uniti per la vita".

CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente percorso è applicato alle pazienti afferenti all'ARNAS G. Brotzu, comprensiva degli Stabilimenti San Michele e Oncologico Businco.

L'Azienda Ospedaliera G. Brotzu, riconosciuta con Decreto del Presidente del Consiglio dei ministri dell'08/04/2017 come di rilievo nazionale e di alta specializzazione, è costituita da tre stabilimenti ospedalieri (San Michele, A. Businco e A. Cao) e serve un bacino teorico di 600.000 abitanti.

In particolare, lo stabilimento "**A. Businco**" è Centro di Riferimento Regionale per le patologie neoplastiche, ed eroga prestazioni terapeutico-assistenziali nell'area oncologica chirurgica – medica e riabilitativa, oltre a prestazioni diagnostico-polispecialistiche, attività chemioterapica e radioterapica.

All'interno dell'Azienda sono presenti numerose Strutture coinvolte nel PDTA del Tumore della Mammella: SC Chirurgia Oncologica e Senologia, SC Oncologia Medica, SSD Terapia del Dolore, SC Anatomia Patologica, SC Radiologia, SC Radioterapia, SC Medicina Nucleare, SC Laboratorio Analisi, SC Anestesia e Rianimazione, SSD Riabilitazione e recupero funzionale.



ABBREVIAZIONI/ACRONIMI

AI	Inibitori Aromatasi
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BLS	Biopsia Linfonodo Sentinella
CAC	Complesso Areola Capezzolo
CB	Core Biopsy (istologia)
CGO	Consulenza Genetica Oncologica
CM	Carcinoma mammario
CMF	Ciclofosfamide + Metotrexate + Fluorouracile
CNB	Core Needle Biopsy
CUP sindrome	Carcinoma of unknown primary
DBT	Digital Breast Tomosynthesis
DCIS	Carcinoma duttale in situ
DFS	Disease Free Survival
FNA	Fine Needle Aspiration (citologia)
FNB	Fine Needle Biopsy (istologia)
HER2	Human Epidermal (growth factor) Receptor 2
Ga	Gauge
G	Grading (grado di differenziazione)
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
IORT	Intra-operative Radiotherapy
IP	Infermiere Professionale
ISH	Ibridazione in situ
Kv	KiloVolt
Ki 67	Indice di proliferazione cellulare
LCIS	Carcinoma Lobulare in situ
LAA	Linfo-adenectomia ascellare
LS	Linfonodo sentinella
mCi	milliCurie
mAs	milli Ampère secondo
M.d.c.	Mezzo di contrasto
MIP	Maximum Intensity Projection
MPR	Multiplanar Reconstruction
MX	Mammografia
NACT	Neo-Adjuvant Chemotherapy
NAOT	Neo-Adjuvante Ormono-Terapia
OS	Overall Survival



OT	Ormonoterapia
Pz	Paziente
pCR	pathological Complete Response
PET	<u>Positron Emission Tomography</u>
pPR	pathological Partial Response
pSD	pathological Stable Disease
QUAD	Quadrantectomia Adenectomia
QUART	Quadrantectomia Adenectomia Radioterapia
RA	Recettore per Androgeno
RE	Recettore per Estrogeno
RM	Risonanza Magnetica
ROLL	Radio-guided occult lesion localization
RPg	Recettore per Progesterone
RT	Radioterapia
RX	Radiografia
SC O	Scintigrafia ossea (o scheletrica)
SNOLL	Sentine Node and Occult Lesion Localization
STX	Stereotassi
TC	Tomografia Computerizzata
TMD	Team Multi Disciplinare
TNM	Tumor Nodes Metastasis (sistema classificazione tumori)
TSP	terapia sistemica primaria
TSRM	Tecnico Sanitario Radiologia Medica
US	Ultrasuoni
VABB	Vacuum Assisted Breast Biopsy
VPP	Valore Predittivo Positivo



CODIFICHE IC- IX CM ICD 9 CM DIAGNOSI

(International classification of Diseases – 9th revision – Clinical Modification” 2007 vers. italiana)

CODICE	DIAGNOSI
174	Tumori maligni della mammella della donna
174.0	Tumore maligno di capezzolo e areola della mammella
174.1	Tumore maligno della parte centrale della mammella
174.2	Tumore maligno del quadrante supero-interno della mammella
174.3	Tumore maligno del quadrante infero-interno della mammella
174.4	Tumore maligno del quadrante supero-esterno della mammella
174.5	Tumore maligno del quadrante infero-esterno della mammella
174.6	Tumore maligno del prolungamento ascellare della mammella
174.8	Tumore maligno delle altre sedi specificate della mammella
174.9	Tumore maligno della mammella, non specificata
175	Tumori maligni della mammella dell'uomo
175.0	Tumori maligni di capezzolo e areola della mammella dell'uomo
175.9	Tumori maligni altre e non specificate sedi della mammella dell'uomo
196.3	Metastasi ai linfonodi ascellari
217	Fibroadenoma
233.0	Carcinomi in situ della mammella
238.3	Tumori di comportamento incerto della mammella
239.3	Tumori di natura non specificata della mammella
610.0	Cisti solitaria della mammella
610.1	Mastopatia cistica diffusa
610.2	Fibroadenosi della mammella
610.3	Fibrosclerosi della mammella
793.81	Reperto di microcalcificazioni in mammografia
793.89	Altri reperti anormali in esami radiologici della mammella
996.54	Complicazioni meccaniche di protesi mammaria
996.60	Infezione o reazione infiammatoria da protesi, impianti e innesti non specificati
V10.3	Anamnesi personale di tumore maligno della mammella
V16.3	Anamnesi familiare di tumore maligno della mammella
V43.82	Presenza di sostituzione della mammella
V45.71	Assenza acquisita di organi mammella
V45.83	Altre patologie successive a interventi chirurgici o procedure, presenza di impianto rimovibile di mammella
V50.41	Rimozione profilattica della mammella
V581.1	Infusione di farmaci chemioterapici



V581.2	Immunoterapia antineoplastica
V589	Infusione di farmaci non classificati altrove
V84.01	Suscettibilità genetica al tumore maligno della mammella

ICD 9 CM PROCEDURE

(International classification of Diseases – 9 th revision – Clinical Modification”2007 vers. italiana)

40.11	Biopsia di Strutture Linfatiche
40.19	Altre Procedure Diagnostiche Su Strutture Linfatiche (Fna Eco-Guidata e Tc-Guidata)
40.23	Asportazione di Linfonodi Ascellari
40.29	Linfoadenectomia Singola
40.51	Asportazione Radicale di Linfonodi Ascellari
85.0	Mastotomia Incisione Della Mammella (Cute) Mammotomia. (Escluso Aspirazione della Mammella, Rimozione di Protesi)
85.11 85.11.1	Biopsia [Percutanea][Agobiopsia] della Mammella Biopsia/Agobiopsia Ecoguidata della Mammella
85.12	Biopsia a Cielo Aperto della Mammella
85.20	Asportazione o Demolizione di Tessuto della Mammella
85.21	Asportazione Locale di Lesione della Mammella
85.22	Quadrantectomia della Mammella
85.25	Asportazione del Capezzolo
85.31	Mammoplastica Riduttiva Monolaterale
85.32	Mammoplastica Riduttiva Bilaterale
85.33	Mammectomia Sottocutanea Monolaterale con contemporaneo Impianto di Protesi
85.35	Mammectomia Sottocutanea Bilaterale con contemporaneo Impianto di Protesi
85.41	Mastectomia Semplice Monolaterale
85.42	Mastectomia Semplice Bilaterale
85.43	Mastectomia Semplice Allargata Monolaterale (Mastectomia Semplice con Asportazione di Linfonodi Regionali)
85.44	Mastectomia Semplice Allargata Bilaterale
85.51	Iniezione Mammoplastica di Ingrandimento Monolaterale
85.52	Iniezione Mammoplastica di Ingrandimento Bilaterale
85.53	Impianto di Protesi Monolaterale
85.54	Impianto di Protesi Bilaterale
85.6	Mastopessi
85.7	Ricostruzione Totale della Mammella
85.81	Sutura di lacerazione della Mammella
85.52	Innesto a Spessore Parziale nella Mammella
85.83	Innesto a Tutto Spessore nella Mammella
85.84	Innesto Peduncolato nella Mammella



85.85	Ricostruzione con Lembo Muscolare o Muscolocutaneo della Mammella
85.86	Trasposizione del Capezzolo
85.87	Altra Riparazione o Ricostruzione del Capezzolo
85.91	Aspirazione della Mammella (Esclusa Biopsia Percutanea)
85.93	Revisione di Protesi della Mammella
85.94	Rimozione di Protesi della Mammella
85.95	Inserzione di Espansore Tessutale nella Mammella
85.96	Rimozione di Espansore Tessutale dalla Mammella
87.35	Duttogalattografia
87.37	Mammografia
88.73	Ecografia della Mammella
88.92	Altra Risonanza Magnetica (Rm) (Mammella)
91.37.3	Ibridazione in situ (Fish) su Metafasi, Nuclei Interfasici, Tessuti con Sonde Molecolari a Singola Copia in Cosmide
91.39.1	Es. Citologico da Agoaspirazione Nas
91.39.6	Marcatori Immunoistochimici Predittivi di risposta alla Terapia (Hercep Test)
91.46.5	Es. Istocitopatologico Mammella: Biopsia Stereotassica
91.47.1	Es. Istocitopatologico Mammella: Nodulesctomia
91.47.8	Pannello dei Fattori Prognostici e Predittivi di risposta alla Terapia per Patologia Neoplastica Maligna della Mammella
92.16.1	Linfoscintigrafia (anche SNOLL e ROLL)
92.14	Scintigrafia Ossea (o Scheletrica)
92.18.6	Tomoscintigrafia Globale Corporea (Pet)
92.24	Teleradioterapia mediante Fotoni X di Megavoltaggio uso di Acceleratore Lineare
92.24.1	Teleterapia con Acceleratore Lineare con Campo Fisso o due Campi Contrapposti per Seduta e per Focolaio Trattato
92.24.2	Teleterapia con Acceleratore Lineare con Campi Multipli, di Movimento, per Seduta e per Focolaio Trattato
92.24.3	Teleterapia con Acceleratore Lineare -Tecnica Flash per Seduta e per Focolaio
92.25	Teleradioterapia con Elettroni Teleterapia con Acceleratore Lineare
92.25.1	Teleterapia con Elettroni a uno o piu' Campi Fissi per Seduta e per Focolaio Trattato
92.28.6	Terapia Palliativa del Dolore da Metastasi Ossee
92.29.2	Individuazione del Volume Bersaglio e Simulazione con TC Simulatore o TC - in caso di iniezione di Mezzo di Contrasto Codificare Anche (38.99.2) Intero Trattamento
92.29.4	Studio Fisico-Dosimetrico Calcolo della Dose in Punti
92.29.5	Studio Fisico-Dosimetrico con Elaboratore Su Scansioni Tc (In Caso Di Ricostruzione 3d Codificare Anche (88.90.2)
89.01	Visita Fisiatrica di Controllo
93.03	Valutazione Protesica
93.04.2	Valutazione Manuale di Forza Muscolare



93.11.4	Rieducazione Motoria Individuale in Motuleso Segmentale Semplice
93.11.5	Rieducazione Motoria in Gruppo
93.19.1	Esercizi Posturali Propriocettivi
93.26	Risoluzione Manuale di Aderenze Articolari
93.39.2	Massoterapia per Drenaggio Linfatico
93.56.4	Bendaggio Adesivo Elastico
93.56.7	Altro bendaggio (bendaggio linfologico)
93.18.2	Esercizi Respiratori
94.09	Colloquio Psicologico Clinico
94.3	Psicoterapia Individuale
94.44	Psicoterapia di Gruppo per Seduta e per Partecipante
99.25	Iniezione o Infusione di Sostanze Chemioterapiche per Tumore
99.28	Infusione /Somministrazione di Modificatori della Risposta Biologica/ Immunoterapia a Scopo Antineoplastico
99.29	Infusione di Farmaci Non Classificati Altrove



INQUADRAMENTO PATOLOGIA

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Il carcinoma mammario (CM) è la neoplasia più frequente nel sesso femminile rappresentando il 30% di tutte le diagnosi per tumori maligni diagnosticati nelle donne, con differente frequenza nelle varie fasce di età (0-49=40%, 50-69=35%, >70=22%). I nuovi casi /anno stimati in Italia nel 2020 sono circa 55.000, con una stima di circa 12.300 decessi (dati ISTAT).

Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, i tumori della mammella rappresentano il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'età 0-49 anni (40%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana +70 anni (22%). Il rischio di sviluppare un tumore della mammella è 1/9 con differenze per fasce di età: il rischio è 1/40 nelle giovani, 1/20 nelle adulte e 1/25 nelle anziane. Per quanto riguarda il trend, la mammella mostra un lieve aumento dell'incidenza in Italia (+0,3%) soprattutto nelle donne fuori fascia screening e nelle aree del centro-Nord per l'estensione dei programmi di screening e della popolazione target (da 50-69 anni a 45-74 anni), ma presenta un trend in crescita anche in alcune regioni del Sud.

La malattia presenta un'ampia variabilità geografica, con tassi più alti, fino a 10 volte, nei Paesi economicamente più avanzati. L'incidenza del carcinoma mammario ha presentato una flessione in molte aree del mondo intorno al Duemila. La significativa riduzione di incidenza osservata negli USA nel 2003 nelle donne con età ≥ 50 anni, e prevalentemente per i tumori ormono-responsivi, è stata messa in relazione alla riduzione di prescrizioni di terapia ormonale sostitutiva in menopausa dopo la pubblicazione dei risultati dello studio WHI4 (che avevano evidenziato un'aumentata incidenza di tumori invasivi mammari e di malattie cardiovascolari con l'uso di una terapia ormonale contenente estroprogestinici).

In Italia l'iniziale riduzione di incidenza, considerando la minore diffusione della terapia ormonale sostitutiva tra le donne in menopausa, viene principalmente riferita all'effetto di saturazione dell'incidenza determinata dai primi round dei programmi di screening mammografico,5 che nella seconda metà degli anni '90 hanno interessato ampie aree del Paese.

Le donne del Centro hanno meno probabilità di avere un tumore della mammella (-12%) e quelle del Sud -23%.

Il carcinoma mammario rappresenta il 28% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 14% dopo i 70 anni.

La mortalità appare in calo in tutte le classi di età, soprattutto nelle donne con meno di 50 anni, attribuibile alla maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce e quindi all'anticipazione diagnostica e anche ai progressi terapeutici. Le differenze di mortalità osservate tra le diverse macroaree italiane sono abbastanza limitate, con un tasso standard di 34,7 casi ogni 100.000 al Nord, 30,5 casi al Centro e 32,9 casi al Sud-Isole.

La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore della mammella in Italia è pari all'87%. Non presenta eterogeneità elevata tra fasce di età: la sopravvivenza a 5 anni è pari al 91% nelle donne giovani (15-44 anni), 92% tra le donne in età 45-54 anni, 91% tra le donne in età 55-64, 89% tra le donne in età 65-74 anni, leggermente inferiore, 79%, tra le donne anziane (75+). Si



evidenziano livelli leggermente inferiori nel Meridione: Nord Italia (87-88%), Centro (87%) e Sud (85%). La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi è pari all'80%.

Complessivamente in Italia vivono oltre 800.000 donne che hanno avuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 44% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 24% di tutti i casi prevalenti (uomini e donne).

Tra queste donne, la diagnosi è stata formulata da meno di 2 anni nel 16% dei casi, tra 2 e 5 anni nel 14%, tra 5 e 10 anni nel 23%, oltre i 10 anni nel 47% (AIRTUM 2020)

Tra i fattori di rischio:

- l'età (con una incidenza che cresce sino ai 50-55 anni, età della menopausa, raggiungendo un plateau fino ai 60 anni per poi riprendere a salire)
- la vita riproduttiva e fattori ormonali
- fattori metabolici e dietetici (obesità)
- pregressa radioterapia sul torace soprattutto sotto i 30 anni
- precedente diagnosi di patologia displasica o neoplastica della mammella
- familiarità ed ereditarietà: in alcune famiglie l'incidenza di carcinoma mammario è superiore a quella attesa nella popolazione generale. Si stima che le forme ereditarie e familiari complessivamente incidano per il 15% e che circa il 5% dei carcinomi mammari siano concentrati in famiglie ad alto rischio con predisposizione ereditaria multifatoriale che determina un life time risk maggiore del 50-60%, associato a precoce esordio della malattia, tipicamente in età premenopausale. Circa un 50% di questi carcinomi mammari sono determinati da mutazioni patogenetiche dei geni BRCA1 o BRCA2.

PERCORSO SCREENING ASSL CAGLIARI

Le donne in età compresa tra 50 e 69 anni, ricevono un invito tramite lettera per eseguire una Mammografia gratuita biennale.

La mammografia di screening, effettuata in doppia proiezione, viene refertata in doppio cieco da parte di due diversi radiologi.

Nel caso la Mammografia sia negativa per tumore, la donna verrà richiamata ad un controllo successivo dopo due anni.

Nel caso di mammografia sospetta o positiva per tumore, la donna verrà richiamata per approfondimenti diagnostici che constano in:

- approfondimenti di tipo non invasivo: visita, ulteriori proiezioni, tomosintesi ed ecografia
- approfondimenti di tipo invasivo: esame citologico su guida ecografica.

Nel caso di **opacità sospette** alla mammografia, confermate ecograficamente, si esegue l'esame citologico e i vetrini vengono inviati per la lettura all'Anatomia Patologica dell'ARNAS Brotzu. Ricevuto il referto, nel caso di positività (C4 e C5) la donna viene inviata con la documentazione agli ambulatori Senologici del PO Businco.



Nel caso di **referto C1** l'esame citologico viene ripetuto.

Se **referto C2** la donna verrà richiamata a round successivo di screening.

In caso di **referto C3** con concordanza tra immagini radiologiche e referto citologico di benignità, la donna viene richiamata a round successivo; in caso di discordanza tra immagini radiologiche e referto citologico di probabile benignità, la donna viene inviata ad esame microistologico presso gli ambulatori Senologici del PO Businco (ARNAS Brotzu).

In caso di **microcalcificazioni sospette o di distorsioni** senza corrispettivo ecografico, la donna viene inviata agli ambulatori radiologici o chirurgici per la prosecuzione dell'iter diagnostico con VABB o RM o biopsia su repere.

Alle Donne con sospetto tumore ereditario, chiamate allo screening, viene consigliata la consulenza genetica e, nel caso di conferma, vengono invitate a seguire il percorso diagnostico indicato dalle linee guida ministeriali.

DATI EPIDEMIOLOGICI E DI ATTIVITÀ

La donna con sospetto clinico e/o radiologico di neoplasia mammaria accede al percorso clinico-assistenziale da:

- **Centri screening per il tumore della mammella.**

Le Unità di Refertazione Centralizzata, contattano l'Accettazione degli ambulatori Chirurgici e di Radiologica Senologica per programmare la prosecuzione dell'iter diagnostico-terapeutico, e consegnano alla pz tutta la documentazione necessaria da presentare allo appuntamento prestabilito;

- **Accesso diretto o invio da medico di base** agli ambulatori sotto riportati:

- Ambulatori di senologia-radiologica dell'Azienda Brotzu o altra azienda
- Ambulatori di senologia-chirurgica dell'Azienda Brotzu o altra azienda
- Ambulatori di Oncologia (meno frequentemente).

La **discussione multidisciplinare** settimanale dei casi sia nella fase preoperatoria che post-operatoria costituisce il punto cardine dell'approccio multidisciplinare per definire ulteriore iter diagnostico e terapeutico. Oltre che strumento didattico per gli operatori, garantisce una scelta terapeutica condivisa che permette di offrire alla paziente le cure necessarie, personalizzate, e contribuisce all'aumento della sopravvivenza.



DATI PNE (PROGRAMMA NAZIONALE ESITI) 2019

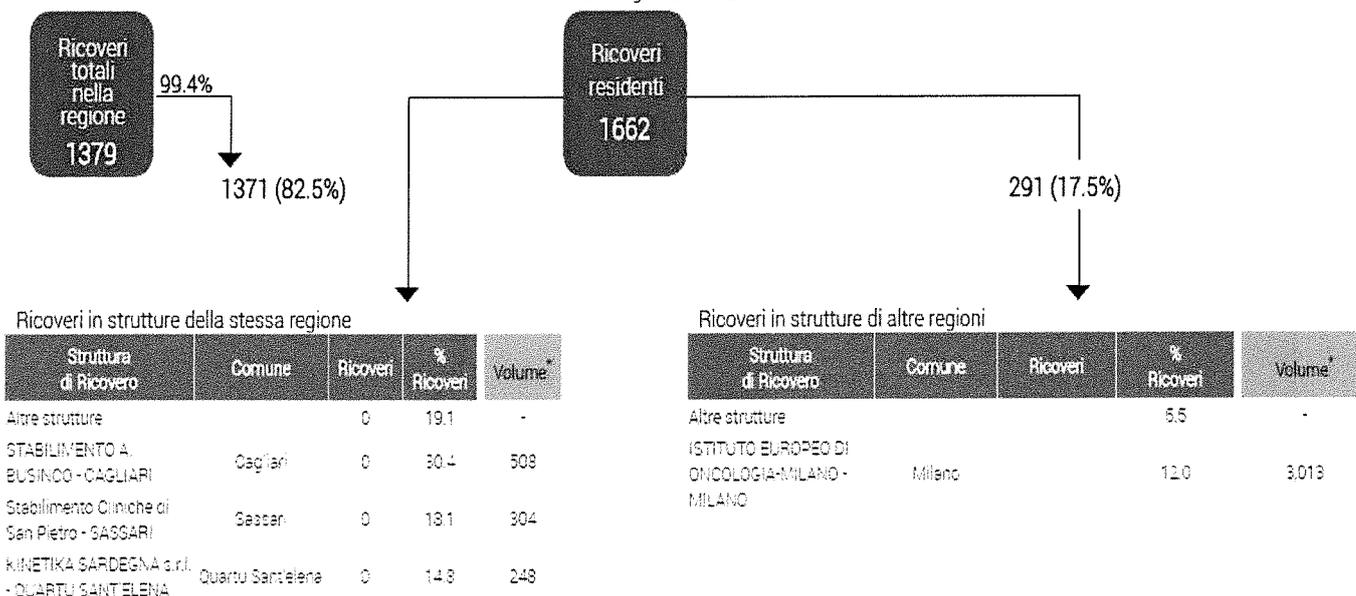
Secondo i dati dell'ultima edizione PNE relativi ai ricoveri all'anno 2018, lo stabilimento Businco effettua più del 30 % di tutti gli interventi per Tumore maligno della mammella della Regione Sardegna, per un volume totale di 508 interventi chirurgici effettuati nel 2018, gli interventi sono stati eseguiti tutti dalla SC di Chirurgia Oncologica e Senologia (vedi Tab. 5, 6 e 7), di questi il 63,39% sono interventi di tipo conservativo e la proporzione dei nuovi interventi di resezione entro 120 gg dall'intervento conservativo per TM è di 17,7%.

Nell'anno 2019 sono stati effettuati 504 interventi per Tumore maligno della mammella e la proporzione dei nuovi interventi di resezione entro 120 gg dall'intervento conservativo per TM è scesa a 13,96%, secondo protocollo PNE.

REGIONE SARDEGNA INTERVENTI PER TUMORE MALIGNO MAMMELLA

Interventi per tumore maligno Mammella

Sardegna 01-01-2018 - 31-12-2018



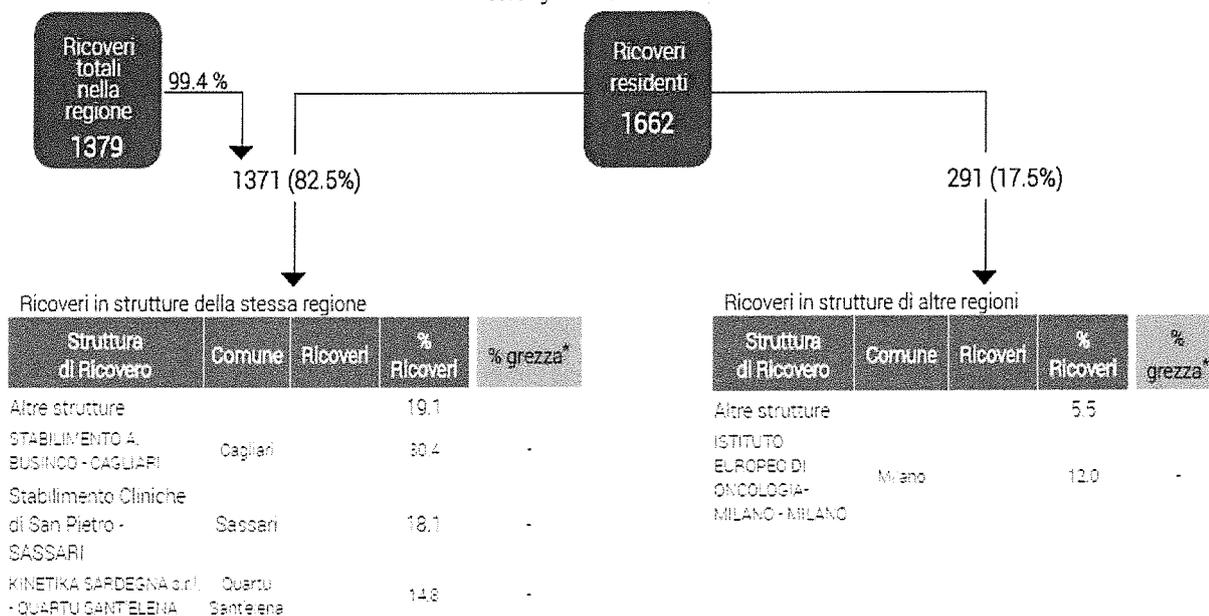
*Volume totale di ricoveri nella struttura per l'indicatore in studio



K MAMMELLA PROPORZIONE INTERVENTI CONSERVATIVI

Intervento chirurgico per TM mammella: proporzione di interventi conservativi

Sardegna 01-01-2018 - 30-11-2018

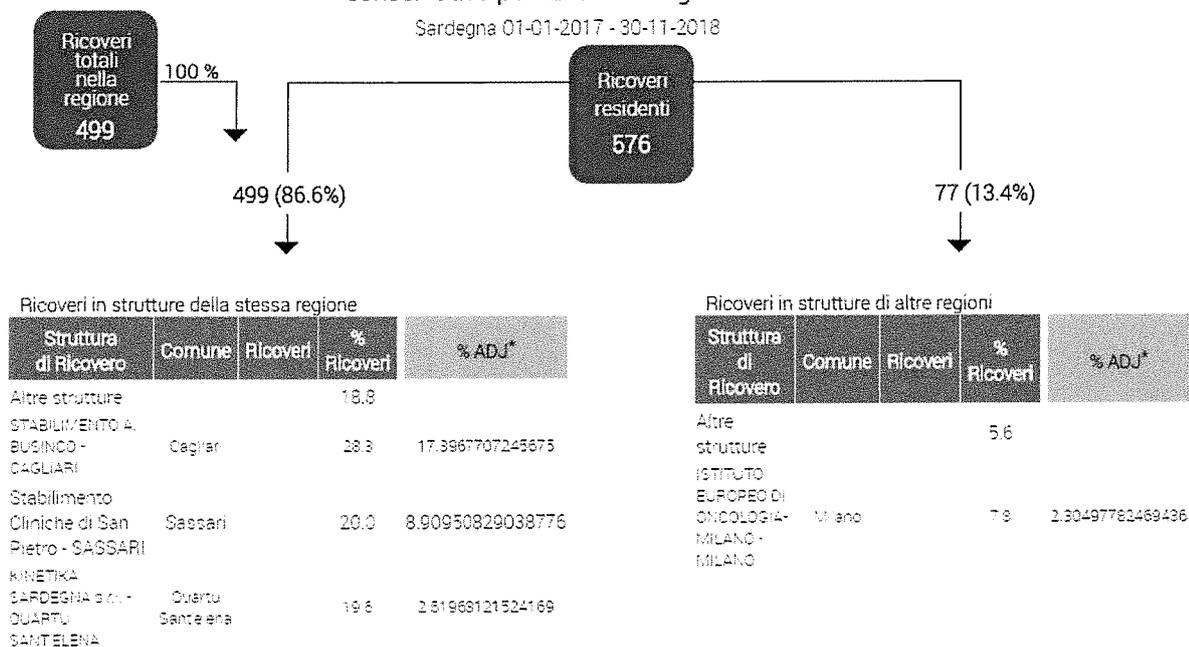


*Rischio prezzo calcolato su tutti i ricoveri della struttura per l'indicatore in studio

K MAMMELLA – NUOVI INTERVENTI DI RESEZIONE ENTRO 90 GIORNI

Proporzione di nuovi interventi di resezione entro 90 giorni da un intervento chirurgico conservativo per tumore maligno della mammella

Sardegna 01-01-2017 - 30-11-2018

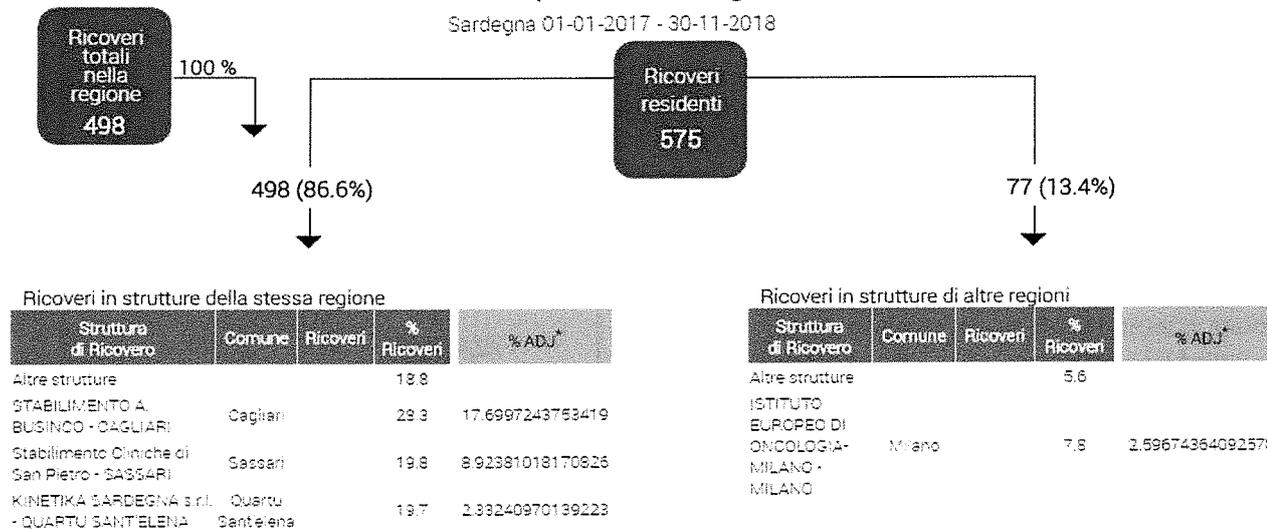




K MAMMELLA – NUOVI INTERVENTI DI RESEZIONE ENTRO 120 GIORNI

Proporzione di nuovi interventi di resezione entro 120 giorni da un intervento chirurgico conservativo per tumore maligno della mammella

Sardegna 01-01-2017 - 30-11-2018

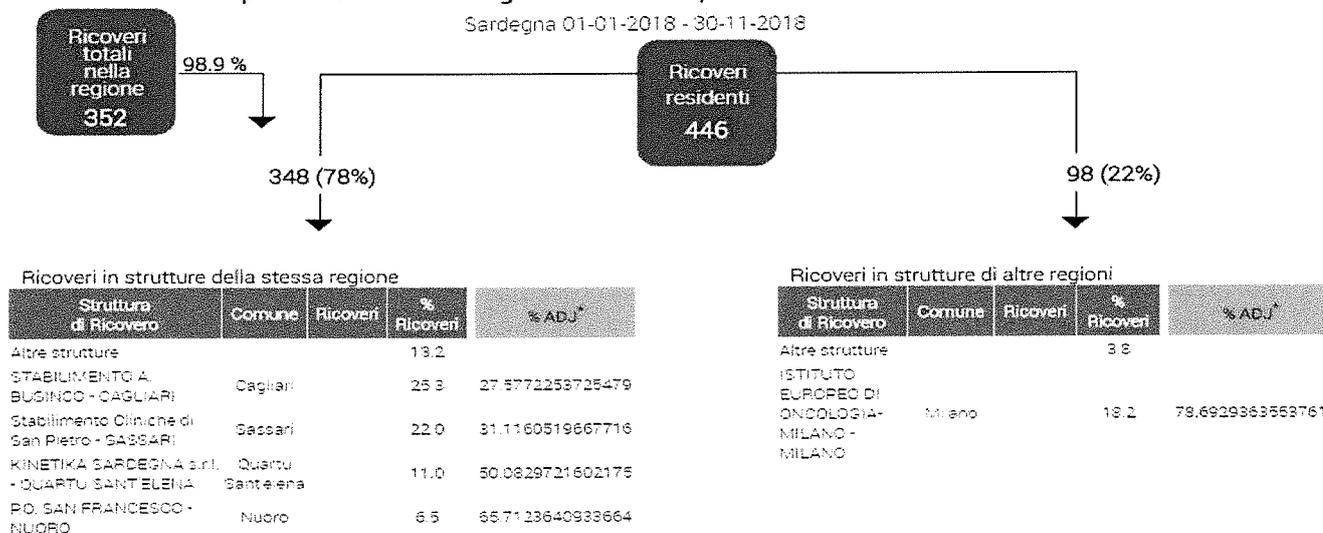


*Rischio aggiustato calcolato su tutti i ricoveri della struttura per l'indicatore in studio

K MAMMELLA – RICOSTRUZIONI CONTEMPORANEE

Proporzione di interventi di ricostruzione o inserzione di espansore nel ricovero indice per intervento chirurgico demolitivo per tumore invasivo della mammella

Sardegna 01-01-2018 - 30-11-2018



*Rischio aggiustato calcolato su tutti i ricoveri della struttura per l'indicatore in studio

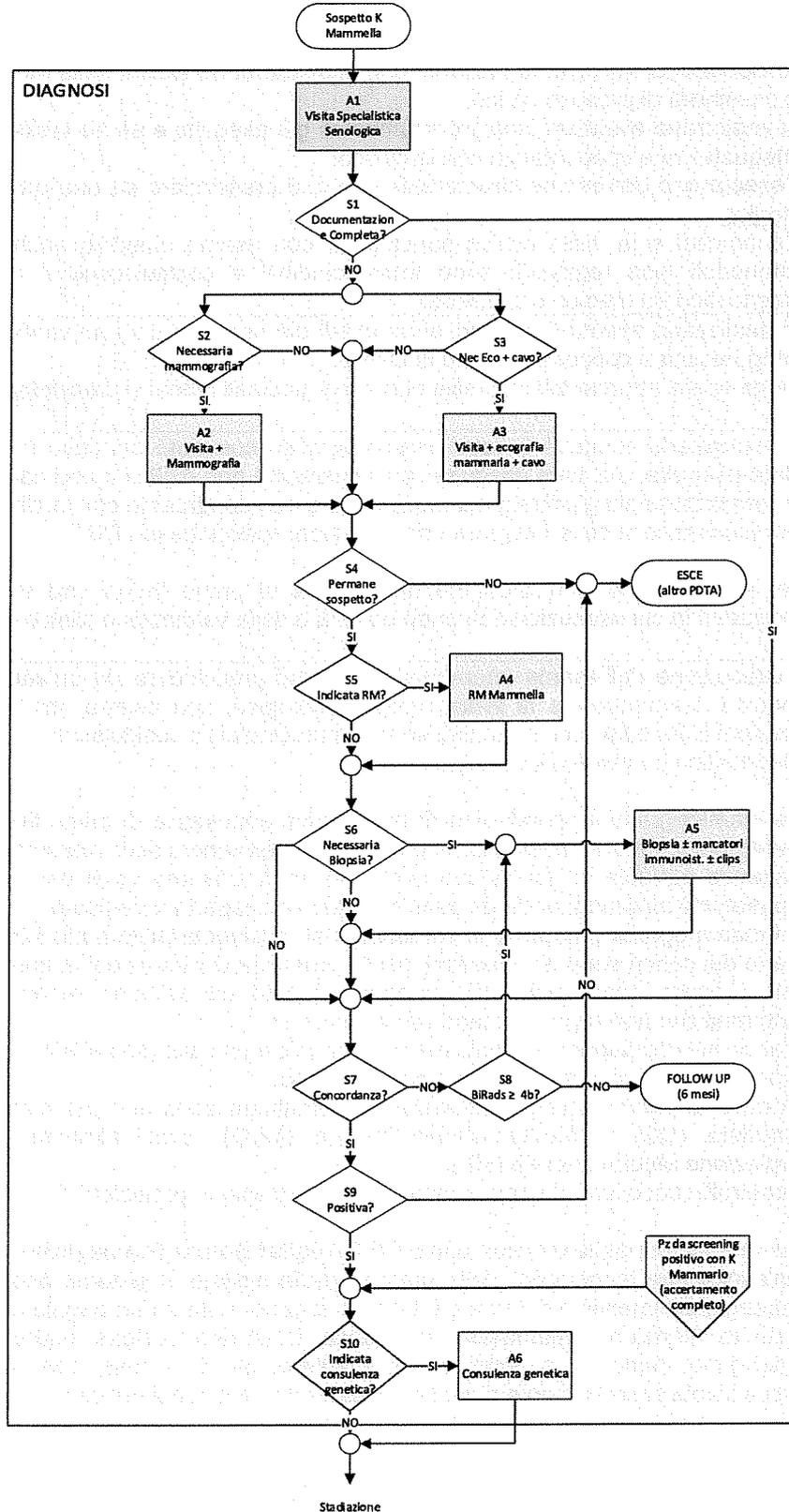


ARNAS G. BROTZU - ATTIVITÀ CHIRURGICA ESERCITATA

INDICATORI PNE	OSPEDALE BUSINCO	
	ANNO 2017	ANNO 2018
Intervento chirurgico per TM Mammella: Volume ricoveri	552	508
Proporzione di Interventi chirurgici conservativi per Tumore maligno della Mammella	72,46%	63,39%
Proporzione di nuovi interventi di resezione entro 90 giorni da un intervento chirurgico conservativo per Tumore maligno della Mammella	17,37%	17,40%
Proporzione di nuovi interventi di resezione entro 120 giorni da un intervento chirurgico conservativo per Tumore maligno della Mammella	17,74%	17,70%
Proporzione di interventi di ricostruzione o inserzione di espansore nel ricovero indice per intervento chirurgico demolitivo per Tumore invasivo della Mammella	27,19%	27,58%



RAGIONAMENTO CLINICO FLOW CHART FASE 1- DIAGNOSTICA





LEGENDA FLOW-CHART FASE 1- DIAGNOSTICA

Cod	Attività/Snodo	Descrizione
A1	Visita specialistica (senologica)	<p>Lo Specialista accoglie la paziente con sospetto di neoplasia della mammella e valuta la possibilità di presa in carico.</p> <p>Si analizzano eventuali indagini strumentali già eseguite e se ne verifica completezza, adeguatezza e concordanza con la clinica.</p> <p>L'esecuzione dell'esame strumentale non può prescindere da una <u>attenta valutazione medica</u>.</p> <p>L'anamnesi e la visita clinica senologica, con esame obiettivo anche delle stazioni linfonodali loco regionali, sono imprescindibili e costituiscono il primo approccio diagnostico tra medico e paziente.</p>
S1	Documentazione completa?	<p>Si analizzano eventuali indagini strumentali già eseguite e se ne verifica completezza, adeguatezza e concordanza con la clinica.</p> <p>Se gli esami strumentali in analisi non sono giudicati idonei si completano o si ripetono.</p>
S2	Necessaria mammografia?	<p>E' necessario eseguire l'esame mammografico completo nel caso l'indagine non sia stata eseguita, sia stata eseguita con apparecchi non digitali o con carenze tecniche o la refertazione sia giudicata non sufficiente o non congruente con la clinica.</p> <p>Se necessario si deve integrare con proiezioni specifiche e/o DBT.</p> <p>La Mammografia è un'indagine diagnostica di primo livello che utilizza radiazioni ionizzanti la cui esecuzione dipende dall'età e dalla valutazione clinico-anamnestica.</p>
A2	Visita + Mammografia	<p>L'esecuzione dell'esame strumentale non può prescindere da un'attenta valutazione medica. L'anamnesi e la visita clinica senologica, con esame obiettivo anche delle stazioni linfonodali loco regionali, sono imprescindibili e costituiscono il primo approccio diagnostico tra medico e paziente.</p> <p>La mammografia è un'indagine di diagnostica senologica di primo livello che utilizza radiazioni ionizzanti. È l'esame di prevenzione del cancro della mammella, indicato con cadenza annuale in donne con età ≥ 40 anni. L'esame deve essere eseguito con apparecchi all'avanguardia da personale tecnico esperto e dedicato.</p> <p>La mammografia è l'esame di screening del carcinoma mammario (CM) e la maggior parte dei cancri sono diagnosticati per la presenza di alterazioni mammografiche. Non tutti i cancri sono visibili mammograficamente ed esistono reperti mammografici anormali che non rappresentano un cancro.</p> <p>L'accuratezza diagnostica della mammografia è molto alta (fino al 98%) nelle mammelle adipose, ma si abbassa nelle mammelle dense.</p> <p>In caso di primo esame le proiezioni da effettuare sono due per mammella: Cranio-Caudale (CC) e Medio-Laterale-Obliqua (MLO), eventualmente integrata dalla proiezione Medio-Laterale (ML).</p> <p>I controlli successivi al primo esame prevedono solo le proiezioni CC e MLO.</p> <p>La tomosintesi digitale mammaria o DBT (Digital Breast Tomosynthesis) rappresenta un'evoluzione tecnologica della mammografia digitale. Il sistema acquisisce multiple immagini bidimensionali mentre il tubo radiogeno ruota su un angolo di pendolamento definito intorno alla mammella compressa. Dalla ricostruzione mediante algoritmo si ottengono immagini a strati sottili, mediamente di 1 mm, che possono essere visualizzate singolarmente o continuativamente nella funzione cine loop.</p> <p>La DBT incrementa la sensibilità mammografica, con particolare riferimento ai problemi legati alla sovrapposizione delle strutture tissutali nell'imaging bidimensionale e incrementa la specificità migliorando la percezione di una lesione e dei suoi limiti.</p> <p>L'indagine viene eseguita posizionando la paziente come per una proiezione mammografica e richiede una dose di poco superiore a una proiezione mammografica.</p>



		<p>L'indagine mammografica non ha la possibilità di individuare tutti i cancri: alcune alterazioni non sono visibili o sono difficili da interpretare specie nelle strutture mammarie dense.</p> <p>L'esame va sempre integrato con visita clinica per evidenziare alterazioni cliniche non evidenti mammograficamente.</p>
S3	Necessarie eco + cavo?	<p>E' necessario eseguire l'esame ecografico della mammella in caso l'indagine non sia stata eseguita o se la refertazione sia giudicata non sufficiente o non congruente con la clinica: essendo metodica operatore dipendente, di fronte a referti o immagini dubbie e/o non concordanti è sempre consigliabile la ripetizione dell'esame per confermare il sospetto clinico-diagnostico.</p> <p>La scelta dell'esame strumentale di primo livello dipende dall'età e dalla valutazione clinico-anamnestica.</p> <p>L'ecografia mammaria è un'indagine diagnostica di primo livello che non utilizza radiazioni ionizzanti e pertanto è l'indagine di scelta in donne con età inferiore ai 40 anni o in donne per le quali è controindicata la mammografia (gravidanza).</p> <p><u>L'esame ecografico della mammella deve sempre comprendere lo studio dei cavi ascellari.</u></p>
A3	Visita + Ecografia mammaria + cavo ascellare	<p>L'esecuzione dell'esame strumentale non può prescindere da una <u>attenta valutazione medica</u>: sono imprescindibili e costituiscono il primo approccio diagnostico tra medico e paziente l'anamnesi e la visita clinica senologica, con esame obiettivo anche delle stazioni linfonodali loco regionali</p> <p>L'ecografia mammaria è un'indagine diagnostica di primo livello che non utilizza radiazioni ionizzanti e pertanto è l'indagine di scelta in donne con età inferiore ai 40 anni o in donne per le quali è controindicata la mammografia (gravidanza).</p> <p>L'esame ecografico della mammella deve sempre comprendere lo studio dei cavi ascella</p> <p>E' il principale esame di integrazione diagnostica della mammografia in presenza di segni clinici o mammografici sospetti (alterazioni mammografiche o tumefazioni clinicamente palpabili); permette di recuperare una parte di alterazioni non evidenziabili all'esame mammografico. La più comune applicazione dell'ecografia è la valutazione di aree clinicamente o mammograficamente sospette e per differenziare formazioni cistiche da noduli solidi.</p> <p>Ha valori di accuratezza diagnostica elevati in mani esperte (80-90%) e se abbinata alla mammografia consente di recuperare la maggior parte delle alterazioni mammograficamente occulte.</p> <p>L'ecografia mammaria si esegue con sonde lineari dedicate ad alta frequenza (10 MHz o superiore) e con apparecchi dotati di applicazioni quali color e power doppler, imaging armonico ed elastosonografia; viene eseguito a paziente in posizione supina con braccia alzate. Può rendersi necessario valutare la paziente in posizione obliqua o su fianco e in alcuni casi in posizione seduta.</p> <p>L'esame ecografico di ogni mammella deve essere eseguito con rigore metodologico per quadranti con scansioni trasversali, longitudinali e radiali, con studio dettagliato del complesso areola-capezzolo e del cavo ascellare. Il fascio ultrasonoro deve essere perpendicolare e va applicata una gentile e uniforme pressione.</p> <p>Il campo di vista inizialmente deve comprendere tutto il tessuto mammario dalla linea cutanea al muscolo pettorale. In caso di alterazioni o di studio di dettaglio si ingrandisce l'immagine e si usano tutte le applicazioni sonografiche che possono aiutare il radiologo ad interpretare l'immagine.</p> <p>Ogni alterazione rilevata va localizzata per quadrante ed eventualmente per distanza dalla cute, dal pettorale e da capezzolo e va classificata secondo il lessico BI-RADS. (vedi paragrafo seguente).</p>
S4	Permane sospetto?	<p>Ogni indagine senologica di primo o secondo livello deve essere conclusa con un referto che dia chiare indicazioni sul successivo iter diagnostico-terapeutico (<i>BI-RADS Recommendations</i>). La classificazione BI-RADS permette di assegnare i reperti ad una</p>



	<p>specifica classe di sospetto (se i singoli esami strumentali hanno classi BI-RADS diverse presa in considerazione la classe di maggior sospetto).</p> <p>Alla luce della clinica e delle indagini diagnostiche di primo livello si ha il giudizio finale secondo la classificazione BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) stabilita dall'American College of Radiology. (ved paragrafo seguente)</p> <p>Per ogni indagine di 1° livello eseguita dalla paziente ci sarà una categoria di appartenenza. La classificazione finale sarà quella di maggior sospetto</p>
--	---

CATEGORIE BI-RADS

Categoria		Indicazioni Comportamentali
0	Incompleto	La valutazione diagnostica di primo livello non consente l'assegnazione certa ad una classe di sospetto, è necessario un ulteriore accertamento (esempio RM)
1	Negativo	Effettuare secondo prevenzione o sorveglianza; non ci sono segni di patologia
2	Segni Benigni	Effettuare controlli secondo prevenzione o sorveglianza; ci sono segni radiologici di patologia benigna (fibroadenomi calcifici, cisti liquide o cisti lipoidee, galattoceli, amartomi, ectasia duttale semplice, calcificazioni vascolari o caratteristicamente benigne, granulomi, cicatrici chirurgiche, lipomi, fibrolipomi).
3	Segni Probabilmente Benigni	Effettuare Follow up a 6 mesi; ci sono segni radiologici di patologia verosimilmente benigna per cui si richiede follow-up a 6 mesi (noduli ipoecogeni rotondeggianti od ovalari a margini circoscritti, asimmetrie parenchimali, calcificazioni di tipo verosimilmente benigno). In alcuni casi anche i segni classificati come BI-RADS 3 possono essere inviati a tipizzazione (ansia della paziente, programma di avere gravidanze o di subire interventi di chirurgia plastica, elevato rischio genetico, carcinoma sincro). Il valore predittivo positivo del segno classificato BI-RADS 3 ovvero la probabilità di essere maligno è inferiore al 2% e recentemente grazie agli avanzamenti tecnologici, alla ricerca e all'esperienza si considera inferiore all'1%.
4	Segni sospetti	I segni classificati come BI-RADS 4 hanno un valore predittivo positivo medio di circa il 30% (variabile dal 2 al 95%). In questi casi è sempre raccomandata la biopsia. Data l'ampia forchetta della percentuale di probabile malignità la categoria 4 è stata sottoclassificata in 4A (lieve sospetto 13%), 4B (moderato sospetto 36%), 4C (alto sospetto 79%) (microcalcificazioni indeterminate, noduli con margini indistinti o microlobulati, asimmetriche non chiaramente parenchimali). La più comune patologia associata alla categoria 4 è rappresentata da alterazioni fibrocistiche (28%), segue il DCIS (23%).
5	Segni altamente sospetti	Alla categoria BI-RADS 5 vanno assegnate lesione con probabilità di malignità superiore al 95% per le quali si richiede tempestivo accertamento cito/istologico.
6	Malignità accertata con istologia	La categoria 6 si riferisce a lesioni già tipizzate istologicamente con risultato di malignità

TABELLA RIASSUNTIVA

0- incompleto	→ ulteriori indagini
1- negativo	→ controlli come da screening
2- segni benigni	→ controlli come da screening
3- segni probabilmente benigni	→ follow up a 6 mesi
4- alterazione sospetta	→ biopsia



5- segni altamente sospetti per la malignità		→ biopsia
6- malignità accertata mediante istologia		→ trattamento
COD.	Attività/Snodo	Descrizione
S5	Indicata RM?	<p>Se l'inquadramento diagnostico di primo livello non è sufficiente per l'assegnazione alla classe BI-RADS (BIRADS 0) si prende in considerazione la possibilità di eseguire la RM mammaria (esame di secondo livello) per avere una classe BI-RADS-R.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in caso di evidente sospetto clinico/mammografico/ecografico (esami di primo livello discordanti); l'esame RM delle mammelle non sostituisce la tipizzazione istologica. Può orientare l'eventuale prelievo biptico e fornire alcuni ulteriori elementi diagnostici. • In caso di discordanza dimensionale >1 cm tra mammografia ed ecografia, di sospetto di multifocalità o bilateralità e in caso di pazienti giovani con seno denso e con alto rischio genetico. • In caso di sospetto di recidiva neoplastica su cicatrice
A4	RM	<p>In caso di esame RM dovrà essere sempre valutato anche lo stato dei linfonodi della catena mammaria interna.</p> <p>L'esame si esegue con mdc e nelle donne fertili nella seconda settimana del ciclo.</p> <p>E' importante spiegare alla paziente come si esegue l'esame (posizione prona all'interno dello scanner, immobilità per 20 minuti circa), quali sono i rischi correlati all'utilizzo del mdc (rischio allergico, rischio nefropatico), quali sono i vantaggi e gli svantaggi legati alla metodica (falsi positivi, falsi negativi).</p> <p>Lo studio RM con somministrazione di mdc consiste nell'acquisizione di sequenze pesate in T2 e in diffusione, di sequenze 3D dinamiche (ottenute prima e durante somministrazione di mdc) e di sequenze T1 tardive. A completamento dell'indagine si effettuano ricostruzioni MPR e MIP.</p> <p>Il REFERTO deve essere strutturato, deve utilizzare il lessico BI-RADS e deve terminare con una chiara indicazione al successivo management clinico-strumentale.</p> <p>Il radiologo dovrà essere in grado di valutare il T e pertanto le dimensioni della neoplasia e l'eventuale multifocalità/multicentricità e bilateralità. Dovrà chiaramente indicare: la sede della lesione con particolare attenzione alla distanza dal capezzolo, dalla cute e dalla fascia del muscolo pettorale; se esistono segni di infiltrazione del complesso areola-capezzolo del muscolo pettorale o della cute e se ci sono segni radiologici di carcinoma infiammatorio. Il radiologo dovrà essere in grado di valutare lo stato dei linfonodi ascellari definendoli patologici se ci sono segni chiari di coinvolgimento metastatico o sospetti se ci sono alcune alterazioni non sicuramente patologiche</p>
S6	Necessaria biopsia?	<p>L'indagine clinico-strumentale valutata BI-RADS 4 (sospetto per malignità) e BI-RADS 5 (altamente suggestivo per malignità) deve essere completata con prelievo percutaneo che consenta diagnosi cito-istologica.</p> <p>Le tipizzazioni percutanee con ago possono essere guidate dall'ecografia, dalla mammografia, dalla RM. La scelta dell'ago e del sistema biptico dipendono dalla tipologia della lesione e dalle condizioni cliniche della paziente</p>
A5	Biopsia +/- marcatori immunoistologici +/- clips	<p>BIOPSIA -METODICHE DI PRELIEVO</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ago-aspirato con ago sottile (FNA) per citologia, <input type="checkbox"/> agobiopsia con ago tranciante (core-biopsy,CB) <input type="checkbox"/> agobiopsia con retro-aspirazione (VABB) per istologia. <p>L'agoaspirato FNA (FINE NEEDLE ASPIRATION) è il prelievo di cellule effettuato con ago sottile. L'ago usato è quindi di calibro minore rispetto a quello utilizzato nella biopsia core needle(FNB). L'FNA si esegue generalmente senza anestesia locale e con aghi di piccolo calibro (21-22 Ga). Questo tipo di prelievo è la prima scelta in caso di lesioni con componenti fluide.</p> <p>Si punge la lesione con l'ago e, con movimento leggero di va e vieni, si preleva il materiale per l'esame citologico mantenendo la siringa in continua aspirazione. Se la lesione è fluida si procede all'aspirazione di tutto il materiale fino a scomparsa della lesione stessa.</p>



La biopsia con ago tranciante (CORE NEEDLE BIOPSY/FNB) è un prelievo di tessuto per esame istologico ottenuto mediante l'utilizzo di un ago da 14-18 Ga con meccanismo tranciante di tipo automatico o semiautomatico. Prima della procedura vanno accertate eventuali controindicazioni all'uso dell'anestetico locale o importanti patologie della coagulazione e viene firmato il consenso informato. L'agobiopsia è l'esame di scelta per la tipizzazione delle lesioni mammarie sia palpabili che non palpabili.

La biopsia mammaria vacuum assisted (VABB: Vacuum Assisted Breast Biopsy) consente il prelievo di frustoli di tessuto per esame istologico in numero e di dimensioni maggiori rispetto alla biopsia con ago tranciante. Il sistema bioptico VABB utilizza aghi di grosso calibro (11-8 Ga), è dotato di una guida nel cui lume l'ago tranciante ruota e taglia il tessuto con fuoriuscita automatica dei frustoli lavorando in aspirazione continua ottenuta attraverso la creazione di vuoto. La quantità dei frustoli prelevati è in media 12. La biopsia VABB può essere eseguita sotto guida ecografica, mammografica o RM. Questo tipo di campionamento microistologico è il metodo elettivo in caso di cluster di microcalcificazioni sospette o distorsioni parenchimali o alterazioni di tipo non-mass. In caso di utilizzo di aghi di grosso calibro è opportuno eseguire preliminari esami ematologici per la valutazione dello stato di coagulazione (PT, PTT, fibrinogeno, emocromo): solo se gli esami risultano nella norma è possibile eseguire la procedura. Bisogna accertarsi che non ci siano controindicazioni all'uso dell'anestetico locale e dell'adrenalina, che talora si associa all'anestetico per ridurre il rischio di emorragia. La procedura viene eseguita in condizioni di sterilità. Si deve sempre preferire come guida ai prelievi la guida ecografica per minor disagio della paziente, costi contenuti, semplicità, tempi rapidi di esecuzione, minor rischio di complicanze e maggior congruità dei prelievi, nonché possibilità di seguire con precisione l'ago durante tutta la procedura. L'esame patologico con conferma di malignità sul tumore primitivo deve essere integrato con la **citologia/microistologia dei linfonodi ascellari sospetti**. La biopsia con ago è obbligatoria per le pazienti candidabili a terapia sistemica primaria per la conferma di carcinoma infiltrante e l'adeguata determinazione dei biomarkers. L'individuazione della sede nella neoplasia al momento della diagnosi e la sua tracciabilità per assicurare la corretta resezione dopo la TSP verrà eseguita mediante registrazione in cartella della sede della neoplasia con riferimento ai quadranti dell'orologio distanza dal capezzolo, o posizionamento di un marker.

INSERIMENTO CLIP

Le clip o marcatori tissutali sono dei device radiopachi amagnetici che vengono rilasciati a termine di procedure biottiche nel sito del prelievo che possono essere sempre rilevati mammograficamente e che permangono evidenti ecograficamente per un tempo variabile che può andare da 1 a 3 mesi a seconda del device utilizzato.

Servono per:

- Indicare con precisione il punto in cui il prelievo è stato eseguito
- Individuare il punto in cui effettuare l'escissione chirurgica delle lesioni non palpabili
- Scegliere l'approccio chirurgico nelle lesioni non palpabili
- Monitorare la sede dove è stata eseguita la biopsia nel caso in cui non sia stato necessario intervenire chirurgicamente

Deve essere sempre posizionato dopo le biopsie VABB assistite eseguite sia sotto guida mammografica, ecografica e RM. Si può inserire dopo prelievo bioptico eseguito con ago tranciate su guida ecografica in caso di:



- Indicazione a terapia neoadiuvante
- Lesioni non palpabili
- Lesioni non massa biopsiate su guida ecografica.

BIOPSIA CHIRURGICA - LESIONI NON PALPABILI

Grazie ai programmi di screening e all'incrementata sensibilità della tecnica mammografica sempre più neoplasie vengono scoperte quando sono clinicamente occulte, tanto che circa 50% dei tumori mammari è una lesione non palpabile e 25/ 30% è una lesione in situ.

Quando è indicata l'escissione di una lesione non palpabile, è necessaria una localizzazione preoperatoria imaging-guidata. Requisiti per una corretta localizzazione preoperatoria sono l'identificazione della lesione e della guida (posizionata entro 1 cm dalla lesione) e la permanenza della guida nel sito della lesione fino al momento dell'intervento chirurgico.

Tutte le procedure di localizzazione delle lesioni non palpabili devono essere seguite da controllo radiologico (mammografico o eventualmente ecografico) del pezzo operatorio per confermare l'avvenuta exeresi della focalità.

MARKER CUTANEO

Quando la lesione è abbastanza superficiale, sicuramente il tatuaggio cutaneo ecoguidato con paziente in posizione chirurgica è il metodo più semplice ed efficace. Se la lesione è visibile solo radiologicamente, la sua posizione verrà individuata con proiezioni mammografiche previo posizionamento di marker metallico sulla cute (es. pallino da caccia fissato con cerotto). Accertata la corretta proiezione cutanea, si effettua marcatura.

FILO GUIDA (Reperage)

Questa procedura consente la centratura della lesione con filo metallico posizionato sotto controllo ecografico (US) o mammografico (MX), consentendo la sua exeresi mirata.

Indicazioni:

- Focalità non valutabili con biopsia percutanea
- Microcalcificazioni non valutabili con VABB stereotassico
- Prelievo tissutale in caso di discordanza tra immagine non palpabile e negatività istologica dopo biopsia percutanea
- Guida per quadrantectomia mirata su neoplasia non palpabile accertata istologicamente

La metodica si effettua con ago 21G contenente all'interno un filo d'acciaio 25G biocompatibile con estremità ad uncino (self retaining anchor wire): su guida US o MX l'ago viene posizionato sulla lesione e, attraverso esso, si introduce il filo metallico che si ancora al parenchima mammario con l'apice uncinato. Si sfila quindi l'ago-guida lasciando in situ il filo metallico, che servirà come repere per l'exeresi chirurgica della lesione. La indicazione al posizionamento del filo di repere o al prelievo mammoguidato compete esclusivamente al radiologo che potrebbe non concordare con l'indicazione posta da radiologi esterni all'azienda e qualora sia finalizzata alla resezione chirurgica di lesioni non palpabili richiede la collaborazione tra radiologo e chirurgo.

La procedura può essere effettuata anche il giorno precedente all'intervento chirurgico, tuttavia è preferibile eseguirla nella stessa giornata per minimizzare il rischio di dislocazione del filo.



ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization)

In questa metodica di localizzazione preoperatoria è fondamentale la collaborazione tra medico nucleare e radiologo, eventualmente con la presenza del chirurgo operatore.

La procedura prevede l'utilizzo del radiofarmaco ^{99m}Tc-MAA (macro-aggregati di albumina umana coniugata con Tecnezio 99 metastabile) inoculato intralesione con ago sottile guidato dall'imaging (ecografia o radiostereotassi); le dimensioni molecolari dei macro-aggregati consentono la permanenza del radiofarmaco in situ fino a 24 ore.

Successivamente la sonda gamma, rilevando le radiazioni emesse dal farmaco marcato con tecnezio, consente la localizzazione intra-operatoria della lesione e ne guida la exeresi.

Se necessario, la procedura ROLL può essere abbinata alla ricerca del linfonodo sentinella.

DIAGNOSTICA CITOLOGICA (FNA)

Lo scopo di questa metodica è di ottenere un campione rappresentativo di lesioni palpabili e non palpabili della mammella identificate con la mammografia o con l'ecografia o con l'esame clinico.

L'approccio clinico-mammografico e citologico può raggiungere un'accuratezza diagnostica del 99% su lesioni palpabili, ma anche per lesioni non palpabili la sensibilità della metodica è più che accettabile.

Il dato citologico delle lesioni non palpabili deve essere correlato al dato radiologico e clinico. Inadeguati e falsi negativi sono più frequenti per le lesioni non palpabili.

Se il sospetto radiologico permane è consigliato affidarsi ad altre metodiche (core biopsy, core biopsy vacuum-assisted, escissione chirurgica, o esame intraoperatorio).

Reperti citologici sospetti per malignità con radiologia negativa necessitano parimenti di altre metodiche per definire la lesione.

VANTAGGI:

- Test semplice e sicuro che permette sovente di pianificare l'intervento chirurgico
- Poco costoso e rapido rispetto alla biopsia.
- Svantaggi:
- Elevato tasso di campioni inadeguati in alcune lesioni con scarsa cellularità
- L'assenza del dato architetturale può rendere difficile la distinzione tra lesioni maligne ben differenziate e lesioni benigne, in quanto la diagnosi si basa unicamente sulla valutazione delle caratteristiche morfologiche degli elementi cellulari e sulla modalità di aggregazione
- Necessità di personale addestrato e qualificato.

INFORMAZIONI CLINICHE

Una buona qualità del preparato va correlata ad adeguate notizie cliniche:

- Centro di prelievo, specificando il medico che ha eseguito l'indagine
- Sede della lesione
- Tipo di lesione: nodulo solido, cisti
- Tecnica di localizzazione e di agoaspirazione: lesione palpabile o non palpabile



- Caratteristiche radiografiche ed ecografiche della lesione

REFERTAZIONE

Il ruolo della diagnosi citologica è quello di distinguere tra processo benigno e maligno con la finalità di:

- Ridurre le procedure chirurgiche sulle lesioni benigne
- Ridurre le procedure chirurgiche diagnostiche e programmare un'unica sessione di chirurgia terapeutica e di stadiazione dell'ascella.

CATEGORIE DIAGNOSTICHE CITOLOGICHE

Non sempre è possibile differenziare lesioni benigne da quelle maligne. Oltre alla qualità dei preparati e alla rappresentatività della lesione, l'esperienza del citopatologo riveste un importante ruolo. Si ritiene che il laboratorio di Citodiagnostica debba refertare almeno 200 agoaspirati/anno per migliorare la qualità delle diagnosi e/o partecipare attivamente e continuativamente a programmi di controllo di qualità.

Il **grado di sospetto citologico** è graduato con scala da C1 a C5:

- **C1** non interpretabile/non rappresentativo/ solo tessuto normale
- **C2** benigno
- **C3** atipia in lesione probabilmente benigna
- **C4** sospetto per malignità o carcinoma probabile
- **C5** maligno

RICHIESTE DIAGNOSTICA ISTOLOGICA AGOBIOPSIE (NCB /VABB)

La corretta interpretazione delle biopsie richiede la conoscenza di dettagli clinici e di imaging che devono essere forniti nel modulo di richiesta in cui vanno indicati:

- L'unità operativa da cui proviene il materiale
- La lateralità
- Il quadrante
- La categoria di classificazione radiologica sec. BIRADS (R/U)
- L'aspetto radiologico
- La tecnica di localizzazione
- Il numero dei frustoli
- La presenza di calcificazioni
- In caso di prevista terapia neoadiuvante va inoltre indicata la stadiazione clinica e strumentale, se eseguita.

Categorie Diagnostiche ISTOLOGICHE

L'esame istologico dei campioni deve portare ad accurata diagnosi in cui, accanto alla descrizione morfologica eventualmente corredata dall'immunoistochimica, sia presente una conclusione diagnostica con riferimento al sistema di refertazione proposto dalle Linee Guida Europee e dall'AFIP.

Le categorie diagnostiche sono puramente morfologiche. La correlazione con il dato clinico e radiologico viene demandata ad una valutazione multidisciplinare tra clinico e patologo.

Il **grado di sospetto istologico** è graduato con scala da B1 a B5:

- **B1** non interpretabile/ solo tessuto normale
- **B2** benigno
- **B3** lesione a potenziale maligno incerto



- **B4** sospetto maligno
- **B5** maligno:
 - Carcinoma In situ
 - Carcinoma Invasivo
 - Carattere invasivo non determinabile
 - Altre malignità

L'adeguato inquadramento diagnostico del tumore della mammella necessita di:

- Definizione dell'estensione di malattia secondo il sistema TNM che consente di definire lo stadio clinico e patologico della malattia (in uso la 7ª edizione dell'American Joint Committee on Cancer del 2009);
- Definizione dell'istotipo e del grado di differenziazione (in uso la classificazione WHO 2012). Il carcinoma infiltrante di tipo non specifico (NST), altrimenti noto come carcinoma duttale non specifico è quello più frequente (70-80%) e comprende un gruppo eterogeneo di tumori non classificabili come tipi istologici specifici (come il carcinoma lobulare o il tubulare). Non infrequente la possibilità di forme miste con l'associazione di due o più tipi istologici e la coesistenza di carcinoma infiltrante e in situ;
- Definizione dell'immunofenotipo e sottotipi genico-molecolari: il carcinoma mammario presenta una grande eterogeneità di comportamenti biologici, aggressività e risposta alle terapie.

SOTTOTIPI IMMUNOFENOTIPICI

Il carcinoma mammario si presenta come una malattia estremamente eterogenea dal punto di vista della classificazione molecolare, caratteristica che si traduce in decorsi clinici e opzioni terapeutiche differenti in malattie apparentemente simili.

Le analisi di espressione genica (tramite metodica di microarray) hanno permesso di individuare una "intrinsic gene list" di 496 geni che permette di distinguere in quattro sottotipi di carcinomi invasivi: i Luminal A, Luminal B, HER2, Basal like. Si tratta di sottogruppi a prognosi diverse all'interno dei quali esiste un'elevata eterogeneità che ha permesso di definire ulteriori sottotipi di carcinoma mammario. Nella pratica clinica la valutazione immunohistochimica dei recettori ormonali, del Ki67 e di HER2 permette di individuare cinque sottogruppi fenotipici di carcinoma mammario di rilevanza clinica che presentano una relativa corrispondenza con i 4 profili derivanti dall'espressione genica. Si caratterizzano per differenze in sopravvivenza libera da malattia, sedi di ripresa di malattia e sopravvivenza globale e presentano implicazioni terapeutiche anche nel trait adiuvante:

- **LUMINALI A-LIKE:** neoplasie a prognosi favorevole caratterizzate da marcata espressione dei recettori ormonali (recettori estrogenici e progestinici con positività > 20%), HER2 negativo e bassa attività proliferativa (Ki67 < 20%). (Consensus di San Gallen 2013)
- **LUMINALI B-LIKE/HER2 NEGATIVI:** recettori ormonali positivi HER2 negativo e/o alta attività proliferativa correlata ad una alta espressione di geni di proliferazione, caratteristica per cui si distinguono per un elevato rischio di recidiva;
- **LUMINALI B-LIKE/HER2 POSITIVI:** recettori ormonali positivi, HER2 iperespresso (score 3+ delle reazioni d'immunohistochimica) o amplificato, qualsiasi valore di RPg e di attività proliferativa;
- **HER2 POSITIVI (NON LUMINALI):** HER2 iperespresso (score 3+ nelle reazioni d'immunohistochimica) o amplificato (ISH) ed entrambi i recettori ormonali negativi;



- **TRIPLO-NEGATIVI:** assenza di espressione dei recettori ormonali e negatività di HER2. All'interno del sottogruppo "triplo negativo" sono compresi alcuni istotipi speciali come il midollare tipico e l'adenoideo-cistico, a basso rischio di ripresa di malattia. Recentemente grazie agli studi espressione genica sono stati individuati ben sei sottotipi differenti di "triple negative" caratterizzati da diversa biologia molecolare e comportamento clinico s dimostrazione della estrema eterogeneità presente all'interno di questi sottogruppi.

Quanto detto sopra sottolinea l'importanza di una corretta determinazione immunoistochimica dei determinanti biomolecolari della malattia, rendendo indispensabile il rispetto dei requisiti essenziali, quali l'adeguata processazione del tessuto neoplastico, l'utilizzo di test e metodiche validate, l'adesione alle linee guida internazionali, la valutazione della concordanza/discordanza con il grading e l'istotipo. Il laboratorio di anatomia patologica deve partecipare ed eseguire sistematicamente controlli di qualità.

FATTORI PROGNOSTICI E PREDITTIVI

Fattori correlati alla sopravvivenza (prognosi) della paziente alcuni dei quali risultano utili e importanti nella scelta del tipo di trattamento:

- Dimensione del tumore (T)
- Stato dei linfonodi ascellari (N)
- Grado istologico (G)
- Attività proliferativa (Ki67)
- Tipo istologico
- HER2 status
- Recettori Ormonali (Recettore per l'estrogeno RE e per il progesterone RPg)
- Invasione vascolare
- Età della paziente (< 35 anni: peggiore prognosi)
- Profili di espressione genica (Luminal A, Luminal B, HER2-enriched, basal-like)
- Classificatori genomici quando disponibili

DIMENSIONI DEL TUMORE:

Non esiste un valore soglia indicativo di buona o cattiva prognosi a meno che non si tratti di tumori molto piccoli. Ciononostante, anche nei tumori di dimensioni <1 cm la valutazione del rischio deve tenere conto degli altri parametri prognostici in particolare stato di linfonodi ascellari, fattori biologici e età della paziente.

STATO DEI LINFONODI ASCELLARI:

Deve essere valutato insieme agli altri fattori; cellule tumorali isolate (ICT) e micrometastasi al linfonodo sentinella non sembrano avere rilevanza sulla prognosi.

GRADO ISTOLOGICO:

Un grado istologico elevato (G3) è considerato fattore prognostico sfavorevole;

ATTIVITÀ PROLIFERATIVA:

Misurata tramite espressione di Ki67, è un fattore prognostico riconosciuto. Non è possibile ad oggi definire un valore soglia che sia indicativo di bassa o alta attività proliferativa al fine di predire la necessità di una ormonoterapia verso una terapia sequenziale (chemioterapia e a seguire ormonoterapia). In uno studio condotto su 357 tumori mammari studiati con profili di espressione genica, nei 144 casi identificati come



luminali un Ki 67 del 14% è risultato essere valore cut-off in grado di distinguere tra luminale A e luminali B/HER2 neg.

TIPO ISTOLOGICO:

Gli istotipi tubulare, cribriforme, adenoideo-cistico hanno una prognosi favorevole

INVASIONE VASCOLARE:

Non universalmente accettata come fattore prognostico ma in diversi studi è risultata predittiva di una peggiore sopravvivenza libera da malattia e peggiore sopravvivenza globale in quelle pazienti con altri fattori di rischio espressi.

STATO DI HER²:

La sovra-espressione di Her2 (IHC) e l'amplificazione genica sono presenti in circa il 13%-15% dei tumori mammari. Rappresentano un consolidato fattore prognostico e un fattore predittivo di risposta ai farmaci anti-HER2 sia nella fase adiuvante sia metastatica e di verosimile resistenza alla terapia endocrina.

La determinazione di HER2 nel carcinoma della mammella viene oggi effettuata secondo le raccomandazioni ASCO/CAP 2013 mediante immunistochimica e/o ibridazione in situ con sonda singola o doppia, secondo algoritmo ben definito (LG AIOM 2016).

STATO DEI RECETTORI ORMONALI (ER, PgR):

Le nuove raccomandazioni ASCO per la determinazione immunistochimica dei recettori ormonali considerano positivi i tumori con almeno 1% di cellule positive. Esiste tuttavia una relazione tra i livelli di positività dei recettori ed i benefici ottenuti dai trattamenti ormonali sia nella malattia metastatica sia nel setting adiuvante e neoadiuvante.

MULTIFOCALITÀ:

Presenza di più focolai di tumore circondati da parenchima sano

Si definiscono i "nodi satelliti" quelle lesioni che distano dal nodo principale meno di 5 mm e sono separati da parenchima sano. Quando più tumori sono presenti nella stessa mammella il T viene dato in base alle dimensioni del focolaio più grande. La multifocalità impatta su interessamento linfonodale, aumento del rischio di recidiva e sull'aumento del rischio di morte cancro correlata. E' di recente introduzione il termine di "carcinoma diffuso" ad indicare tumori a crescita solitamente lobulare che coinvolgono uno o più quadranti.

LINFOCITI INTRATUMORALI:

Carcinomi mammari con uno spiccato infiltrato linfocitario stromale intratumorale hanno una prognosi migliore

PROFILI DI ESPRESSIONE GENICA

Per definire con maggiore precisione la prognosi e selezionare il miglior trattamento per la singola paziente sono in fase di studio test genici su campioni tumorali che utilizzano un numero limitato di geni ed alcuni di questi test sono già in uso in alcuni Paesi. Sono oggi disponibili in commercio vari test di analisi dei profili genici come Prosigna, Mammaprint, Oncotype DX, Breast Cancer Index, Endopredict, test validati prevalentemente in studi retrospettivi.

L'introduzione di tali test potrebbe essere d'aiuto nella decisione se praticare solo ormonoterapia o chemioterapia e ormonoterapia adiuvante, in pazienti con tumore con recettori ormonali positivi, HER2 negativo, linfonodi negativi o 1-3 linfonodi positivi. L'utilizzo di questi test potrà cambiare lo scenario nella selezione dei trattamenti. Recentemente sono stati pubblicati i dati parziali di due studi prospettici, dal disegno



		<p>molto complesso e tuttora in corso, che hanno utilizzato rispettivamente i test Oncpotype e Mammaprint.</p> <p>Lo studio TAILORx ha al momento evidenziato che le pazienti recettori ormonali +, HER2-, pN0 e indicazioni a chemioterapia adiuvante sulla base delle sole caratteristiche clinico-patologiche, hanno, in presenza di un basso recurrence score genomico, un basso tasso di ripresa a 5 anni con la sola ormonoterapia adiuvante. Nello studio MINDACT, nell'ambito delle 1550 pazienti ad alto rischio clinico e basso rischio genomico non randomizzate a ricevere la chemioterapia, la sopravvivenza libera da metastasi a 5 anni è stata del 94,7% (95% CI 92,5-96,2). La differenza assoluta in sopravvivenza tra queste pazienti e quelle che hanno ricevuto chemioterapia è stata del 1.5% e gli autori dello studio concludono che alla di luce di ciò circa il 46% delle pazienti ad alto rischio clinico e basso rischio genomico potrebbero non ricevere chemioterapia.</p>
S7	Concordanza?	<p><u>Il dato citologico delle lesioni non palpabili deve essere correlato al dato radiologico e clinico.</u> Inadeguati e falsi negativi sono più frequenti per le lesioni non palpabili. Se il sospetto radiologico permane è consigliato affidarsi ad altre metodiche (core biopsy, core biopsy vacuum-assisted, escissione chirurgica, o esame intraoperatorio). <u>Reperti citologici sospetti per malignità con radiologia negativa necessitano parimenti di altre metodiche per definire la lesione</u></p> <p>In considerazione della minore sensibilità e specificità della diagnostica citologica rispetto a quella istologica, qualora il quadro clinico/strumentale/citologico (tripletta diagnostica) siano totalmente concordanti, si può procedere. Laddove sia presente una minima discordanza di questi 3 parametri, è indispensabile la conferma diagnostica con altre metodiche (es. intraoperatorio, agobiopsia, biopsia incisionale, etc.).</p>
S8	Bi Rads ≥ 4b?	Vedi classificazione pag.26
S9	Positiva?	Una concordanza cito-radiologica positiva per neoplasia guida alla prosecuzione delle indagini. Se la clinica e gli esami strumentali eseguiti dalla paziente risultato negativi o con presenza di reperti sicuramente benigni (classi BI-RADS 1 e 2) la paziente viene invitata ad eseguire controlli regolari secondo protocolli di prevenzione e di sorveglianza (screening organizzato biennale, tra i 50 ed i 69 anni, o controllo annuale in base alla valutazione clinico-anamnestica).
S10	Indicazione consulenza genetica?	<p>Alle donne con sospetto tumore ereditario viene consigliata la consulenza genetica e, nel caso di conferma, vengono invitate a seguire il percorso diagnostico indicato dalle linee guida ministeriali.</p> <p>CRITERI di INVIO (sospetto tumore ereditario della mammella)</p> <p>Storia personale di tumore:</p> <p>Maschio con carcinoma mammario</p> <p>Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico</p> <p>Donna con carcinoma mammario:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 36 anni, ▪ ≤ 50 anni con carcinoma bilaterale, ▪ ≤ 50 anni e storia familiare di > 1 parente di primo grado* con: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carcinoma mammario ≤ 50 anni ▪ Carcinoma ovarico a qualsiasi età ▪ Carcinoma mammario bilaterale ▪ Carcinoma mammario maschile ▪ ≥ 50 anni solo se storia familiare di carcinoma mammario o ovarico o carcinoma esocrino del pancreas in ≥ 2 parenti in primo grado tra di loro* (di cui uno in primo grado con lei) ▪ ≤ 60 anni con carcinoma mammario "triplo-negativo" <p>Sola storia familiare di tumore:</p>



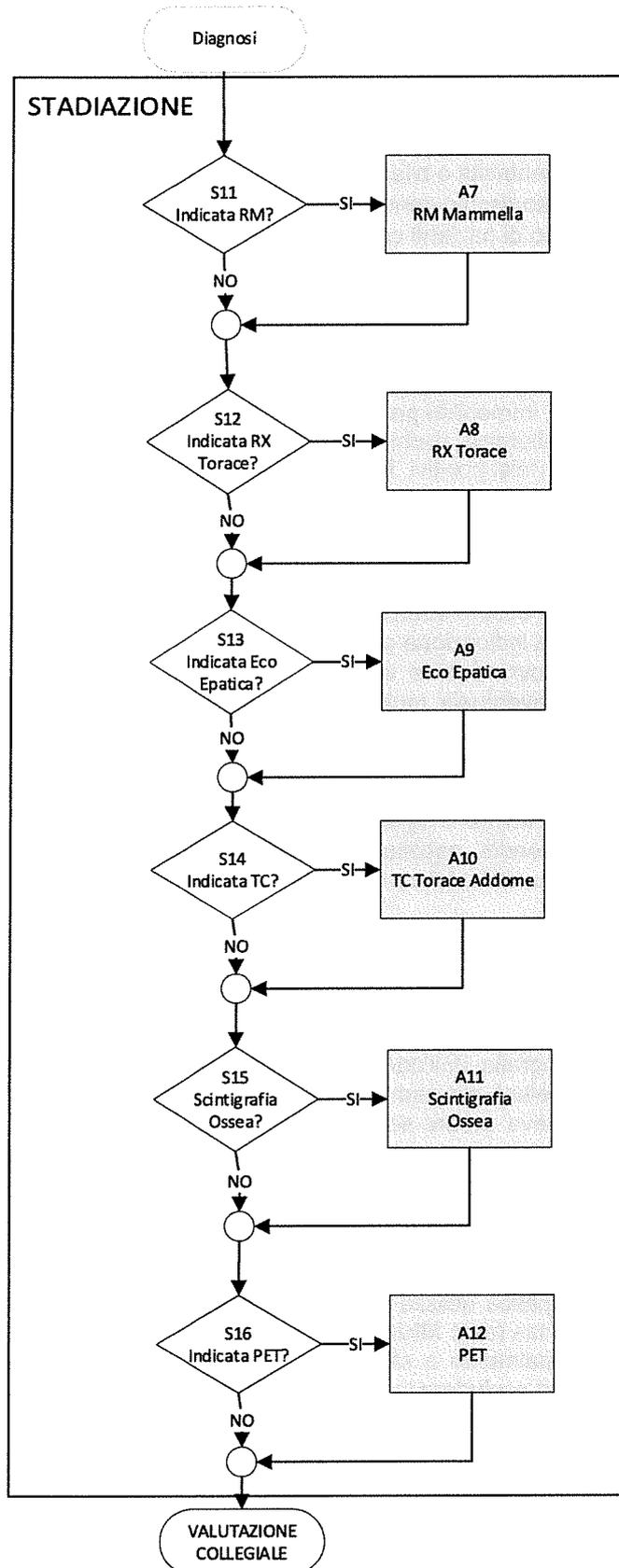
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ che rientri in uno dei punti sopra elencati a partire da un parente di primo grado* ▪ con precedente identificazione in famiglia di una mutazione ereditaria in un gene predisponente (BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, ecc.) ▪ Situazioni di storia familiare oncologica in cui siano presenti casi di carcinoma mammario e pattern complicati di tumori multipli insorti in giovane età (tra cui in particolare: sarcomi, carcinoma gastrico diffuso, carcinoma prostatico aggressivo, tumori primitivi multipli, tumori rari). <p><i>*legenda asterischi: genitore, fratello, figlio e, per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado</i></p>
A6	Consulenza Genetica	<p>La consulenza che precede l'esecuzione di un test genetico è volta a chiarire l'appropriatezza del test, le implicazioni cliniche, i limiti, l'attendibilità e la specificità, nonché ad acquisire e/o integrare dati sull'albero genealogico e raccogliere il consenso informato.</p> <p>La consulenza genetica (CGO) è un processo comunicativo, riconosciuto come prestazione specialistica, che ha lo scopo di fornire a individui a rischio per patologie genetiche o alle famiglie in cui è presente una malattia a componente genetica:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ l'inquadramento diagnostico, in collaborazione con eventuali specialisti di branca ▪ un'informazione completa sulla condizione patologica e sulla modalità di trasmissione ▪ una valutazione del rischio di ricorrenza/occorrenza nella famiglia ▪ un'informazione completa sulle opzioni disponibili per la prevenzione, sull'eventuale disponibilità di interventi terapeutico-assistenziali, sulla possibilità di diagnosi prenatale ove indicato ▪ la presa in carico del paziente affetto con programmi di follow-up clinico-terapeutico-assistenziale dedicati.

STADIAZIONE E VALUTAZIONE COMORBILITÀ

- Lo scopo della stadiazione è individuare l'eventuale presenza di metastasi a distanza al momento della diagnosi.
- Una **stadiazione preoperatoria con esami strumentali non è raccomandata in donne asintomatiche**, senza segni di malattia sistemica e a basso rischio (Stadio I-II).
- La PET/TC non è indicata nella stadiazione in stadio clinico I-II per la bassa probabilità di metastasi a distanza in questi stadi, perché l'esame ha una alta percentuale di falsi positivi e un alto tasso di falsi negativi in caso di lesioni <5 mm; tuttavia negli stadi più avanzati, anche in assenza di evidenti segni di metastasi a distanza, può essere presa in considerazione una PET/TC al fine di avere un quadro metabolico/funzionale basale cui fare riferimento in corso di interventi terapeutici e durante il follow-up.
- La PET/TC può essere utilizzata per la stadiazione di pazienti ad alto rischio candidate a chemioterapia neoadiuvante, quelle con malattia localmente avanzata e infiammatoria (ESMO 2015, AIOM 2016).



FASE 2 - STADIAZIONE





LEGENDA FASE 2- STADIAZIONE

COD.	Attività/Snodo	Descrizione
S11	Indicata RM?	<p>Si esegue RM mammaria (esame di secondo livello)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ In caso di diagnosi di carcinoma lobulare infiltrante, di discordanza dimensionale >1 cm tra mammografia ed ecografia, di sospetto di multicentricità o bilateralità e in caso di pazienti giovani con seno denso e con alto rischio genetico o di pazienti candidate alla Partial Breast Irradiation. ▪ In caso di pazienti con mutazione genetica BRCA – 1 / 2 ▪ In caso di pazienti ad alto rischio <p>In caso di esame RM dovrà essere sempre valutato anche lo stato dei linfonodi della catena mammaria interna.</p>
A7	RM Mammella	<p>L'esame si esegue con mdc e nelle donne fertili nella seconda settimana del ciclo. E' importante spiegare alla paziente come si esegue l'esame (posizione prona all'interno dello scanner, immobilità per 20 minuti circa), quali sono i rischi correlati all'utilizzo del mdc (rischio allergico, rischio nefropatico), quali sono i vantaggi e gli svantaggi legati alla metodica (falsi positivi, falsi negativi).</p> <p>Lo studio RM con somministrazione di mdc consiste nell'acquisizione di sequenze pesate in T2 e in diffusione, di sequenze 3D dinamiche (ottenute prima e durante somministrazione di mdc) e di sequenze T1 tardive. A completamento dell'indagine si effettuano ricostruzioni MPR e MIP.</p> <p>Il referto deve essere strutturato, deve utilizzare il lessico BI-RADS e deve terminare con una chiara indicazione al successivo management clinico-strumentale.</p> <p>Il radiologo dovrà essere in grado di valutare il T e pertanto le dimensioni della neoplasia e l'eventuale multifocalità/multicentricità e bilateralità. Dovrà chiaramente indicare: la sede della lesione con particolare attenzione alla distanza dal capezzolo, dalla cute e dalla fascia del muscolo pettorale; se esistono segni di infiltrazione del complesso areola-capezzolo del muscolo pettorale o della cute e se ci sono segni radiologici di carcinoma infiammatorio. Il radiologo dovrà essere in grado di valutare lo stato dei linfonodi ascellari definendoli patologici se ci sono segni chiari di coinvolgimento metastatico o sospetti se ci sono alcune alterazioni non sicuramente patologiche.</p>
S12	Indicata Rx Torace?	<p>Nello stadio I - II, paziente asintomatica, senza segni di malattia sistemica con malattia biologicamente poco aggressiva la stadiazione con esami strumentali prevede ecografia epatica e Rx torace (se non già eseguita Tc torace).</p>
A8	RX Torace	<p>L'esame radiografico andrà eseguito nelle due proiezioni standard.</p>
S13	Indicata eco epatica?	<p>Una ecotomografia dell'addome può essere considerata nel caso di pazienti con linfonodi ascellari clinicamente positivi, neoplasia di larghe dimensioni, biologia aggressiva; deve essere sempre eseguita in pazienti con sintomi o segni clinici e di laboratorio suggestivi di presenza di metastasi, (se non già eseguita Tc addome).</p>
A9	Eco epatica	<p>L'ecografia è un esame diagnostico non invasivo in real time che utilizza sonde composte da cristalli piezoelettrici che, opportunamente eccitati con degli impulsi elettrici, subiscono delle deformazioni meccaniche e producono onde ultrasonore ad alta o bassa frequenza.</p> <p>L'ecografia epatica utilizza sonde di tipo convex che producono onde ultrasonore a bassa frequenza (da 1 Mhz a 5Mhz) capaci di penetrare in profondità nei tessuti.</p> <p>Serve principalmente a studiare l'anatomia del fegato e delle vie biliari al fine di confermare od escludere la presenza di forme tumorali primitive o secondarie.</p> <p>Non esistono controindicazioni a tale esame</p> <p>Per sottoporsi all'ecografia epatica i due giorni precedenti l'esame il paziente deve seguire una dieta priva di scorie, il giorno dell'esame è richiesto il digiuno nelle 5 ore precedenti.</p> <p>Il paziente viene posizionato in decubito supino.</p> <p>Dopo aver applicato una piccola quantità di gel sulla cute a livello addominale per eliminare l'aria interposta tra cute e sonda, il medico radiologo posiziona la sonda</p>



		<p>lungo piani anatomici preordinati per visualizzare le strutture d'interesse. Durante l'esecuzione dell'esame l'operatore modifica i piani di scansione ed interviene su altri parametri quali la regolazione del fuoco, l'amplificazione differenziata, il campo di vista dell'immagine.</p> <p>Poiché l'ecografia è un'indagine dinamica, effettuata in tempo reale, il processo di interpretazione clinica avviene durante l'esecuzione dell'esame attribuendo un significato clinico a quanto osservato sul monitor. L'iconografia prodotta, selezionando solo alcune immagini, non può essere esaustiva della totalità dell'esame. Per tale motivo la corretta refertazione resta di esclusiva competenza del medico radiologo esecutore.</p>
S14	Indicata TC?	<p>Una TC torace e addome può essere considerata nel caso di pazienti con linfonodi ascellari clinicamente positivi, neoplasia di larghe dimensioni, biologia aggressiva; deve sempre essere eseguita in pazienti con sintomi o segni clinici e di laboratorio suggestivi di presenza di metastasi</p> <p>Nello stadio III clinico (in caso di T grandi e/o linfonodi ascellari clinicamente positivi), o in caso di biologia aggressiva o pazienti con sintomi o segni suggestivi di metastasi devono essere eseguiti la TC torace + addome, (o ecografia dell'addome e TC del torace) e la scintigrafia ossea (vedi S15)</p>
A10	TC Torace Addome	<p>La TC toraco-addominale è normalmente eseguita, dagli apici polmonari alla sinfisi pubica durante apnea inspiratoria con paziente in decubito supino.</p> <p>Nella stadiazione per neoplasia il protocollo di studio con tecnica TC spirale prevede la tecnica trifasica con scansioni di mm 3.</p> <p>Si esegue una prima scansione di base precontrastografica e si procede con infusione e.v. del mdc per l'esecuzione della tecnica trifasica (fase arteriosa, venosa, e tardiva). Dopo avere acquisito i dati grezzi si procede alla loro ricostruzione mediante algoritmi specifici per i diversi tessuti (finestra parenchimale per polmone, finestra tessuti molli per mediastino e organi addominali) e su diversi piani (coronale e sagittale) oltre a quello di acquisizione (assiale).</p> <p>Nel sospetto di metastasi ossee si procede anche ad una ricostruzione con finestra per osso.</p> <p>Il paziente deve essere digiuno almeno da quattro ore.</p> <p>L'esame è controindicato in gravidanza a causa dell'utilizzo delle radiazioni ionizzanti. L'esame con il mezzo di contrasto è controindicato nelle persone allergiche a questa sostanza, in questi casi si potrà decidere di eseguire comunque l'esame previa consulenza anestesiológica per eventuale applicazione del protocollo farmacologico di profilassi antiallergica.</p> <p>Con un'accurata anamnesi è necessario identificare i pazienti a rischio di nefropatia da m.d.c. (es insufficienza renale nota, dialisi, diabete, assunzioni di farmaci potenzialmente nefrotossici, patologia cardiaca, stato di idratazione).</p> <p>Tutti i pazienti devono eseguire, nei 30 giorni che precedono l'esame, il dosaggio ematico della creatinina per l'eventuale valutazione dei valori di GFR (tasso di filtrazione glomerulare) e della elettroforesi.</p> <p>Nei pazienti a rischio si deve assicurare preventiva adeguata idratazione per via orale o e.v da continuare per le 12 ore successive all'esame, eventualmente associata all'assunzione di N-acetilcisteina; si deve evitare, se possibile, l'utilizzo di farmaci nefrotossici nelle 48 ore precedenti l'esame</p>
S15	Scintigrafia Ossea?	<p>La scintigrafia ossea è indicata nelle pazienti a più alto rischio di malattia metastatica asintomatica all'esordio: positività clinica dei linfonodi ascellari, tumori di grandi dimensioni (superiori ai 5 cm) e biologia aggressiva o in caso di pazienti sintomatiche o che presentano segni clinici o di laboratorio suggestivi per la presenza di metastasi</p>
A11	Scintigrafia Ossea	<p>MODALITA' DI SVOLGIMENTO DELL'ESAME</p> <p>Non è richiesta alcuna preparazione specifica.</p> <p>Iniezione e.v. del radiofarmaco (740 MBq ^{99m}Tc-difosfonato); dopo 2,5 ore dalla somministrazione – durante le quali il paziente deve bere un litro di acqua – acquisizione dell'esame a vescica vuota con scansione total body, più eventuali</p>



		particolari + eventuale acquisizione in modalità SPECT/TC (durata dell'esame: 20-40 minuti). APPARECCHIATURA Gamma camera dotata di doppia testata e sistema di acquisizione ibrido (SPECT/TC).
S16	Indicata PET?	La PET/TC con FDG è indicata in fase di stadiazione nelle forme infiammatorie ed in quelle localmente avanzate (stadio clinico II B e III A operabile), da eseguirsi preferibilmente prima dell'intervento chirurgico, per il riscontro di localizzazioni di malattia in sede linfonodale extra-ascellare (stazioni linfonodali sovra- e sottoclaveari, mammaria interna) e di metastasi a distanza. (LG NCCN 2020)
A12	PET	<p>La PET/TC con 18F-FDG è un esame medico-nucleare che si basa sulla somministrazione per via endovenosa di un radiofarmaco, il 18F-FDG, un analogo marcato del glucosio la cui distribuzione nei diversi tessuti è proporzionale all'entità del metabolismo glucidico.</p> <p>Essendo noto che la maggior parte delle neoplasie presenta un incremento del consumo di glucosio conseguente sia ad un'iperespressione dei trasportatori GLUT che ad un'aumentata attività dell'esochinasi, l'FDG PET è una metodica altamente sensibile per la diagnosi, stadiazione e ristadiazione delle neoplasie ad elevato metabolismo glucidico, nonché per la valutazione della risposta al trattamento.</p> <p>La PET/TC, unendo due diverse metodiche quali la PET e la TC, permette quindi di ottenere informazioni sia di tipo funzionale che morfologico.</p> <p>La preparazione del pz prevede il digiuno da almeno 6 ore prima dell'appuntamento (con raccomandazioni particolari per i pz diabetici) ed un'adeguata idratazione. Una volta raccolta l'anamnesi ed esaminata la documentazione clinica, viene rilevata la glicemia che non deve essere superiore ai 180 mg/dL. In presenza di normoglicemia si può procedere con il posizionamento di un accesso venoso, l'infusione di fisiologica e la successiva somministrazione del radiofarmaco (attività da somministrare indicativamente di 5 MBq/kg in caso di scansioni 2D; 2,5-4 MBq/kg in caso di scansioni 3D).</p> <p>Per le caratteristiche farmacocinetiche dell'FDG le immagini vengono acquisite dopo circa 60 minuti dalla somministrazione, per permettere al radiofarmaco di distribuirsi adeguatamente nell'organismo.</p> <p>Al termine di questa attesa, il pz viene posizionato sul lettino del tomografo supino con le braccia sopra la testa oppure, nei casi in cui l'indicazione sia lo studio del distretto testa-collo, con gli arti superiori disposti lungo il corpo.</p> <p>Il protocollo generalmente comprende un'acquisizione scout per definire il campo di vista (che in un esame standard si estende dalla linea orbito-meatale al terzo prossimale della coscia), una TC a bassa dose (per la correzione per l'attenuazione e la correlazione anatomica) e lo studio PET.</p> <p>Le immagini PET e TC vengono successivamente ricostruite ed analizzate mediante appositi software.</p> <p>L'analisi dell'esame PET comprende:</p> <ul style="list-style-type: none"> - valutazione qualitativa : prevede lo studio delle immagini PET, TC e PET/TC fuse nei tre piani (assiale, coronale e sagittale), con e senza correzione per l'attenuazione, nonché della proiezione di massima intensità (MIP) in modalità 3D cine per evidenziare la presenza o meno di aree di alterato accumulo di FDG (rispetto ad un'area di riferimento, es. attività del mediastino, attività epatica, strutture anatomiche circostanti la lesione), in particolare di aspetto focale, che possono essere associate ad anomalie morfologiche; - Valutazione semi-quantitativa: il SUV (Standardised Uptake Value) è il parametro più utilizzato ed è calcolato come il rapporto tra l'accumulo di 18F-FDG (MBq/ml) in un'area di interesse e l'attività somministrata per il peso (kg) o per la superficie corporea (cm²). Il valore del SUV (massimo o medio) è attendibile solo se vengono rispettate rigorosamente tutte le procedure di preparazione del paziente, somministrazione del tracciante, acquisizione ed



elaborazione delle immagini e questo è ancora più importante quando si devono confrontare le variazioni del SUV tra diversi esami nello stesso pz.

VALUTAZIONE COLLEGIALE

Saranno avviate al percorso chirurgico per intervento, senza discussione multidisciplinare preliminare:

- Le pazienti con neoplasia accertata o fortemente sospetta con diametro tumorale ≤ 2 cm e linfonodi clinicamente negativi, per le quali si prevede la fattibilità di una chirurgia ottimale con intervento conservativo eccetto pazienti HER²⁺ / Triplo negative.
- Le pazienti con carcinoma accertato al cito/microistologico, per le quali si prevede la non fattibilità di una chirurgia conservativa per multicentricità e pertanto candidate a mastectomia +/- ricostruzione.

Saranno discussi nella riunione multidisciplinare i casi delle donne sottoposte ad agobiopsia, con caratterizzazione biologica con:

- Indicazione a terapia medica primaria (neoadiuvante) in cui deve essere impostato il piano di trattamento
- Controindicazioni alla radioterapia
- Altre condizioni cliniche (età, patologie associate, obesità).

Le riunioni del TMD consentono di condividere tra i diversi specialisti coinvolti nella diagnosi e trattamento multidisciplinare del carcinoma mammario il miglior percorso per la singola paziente. La discussione di problematiche particolari consente di giungere a decisioni condivise ed evitare che le pazienti abbiano, nei diversi servizi e da diversi specialisti, informazioni diverse e disomogenee, quindi potenzialmente destabilizzanti. Comportamenti non omogenei comportano inoltre una frammentazione e dispendio delle risorse. I benefici che derivano dalla stretta collaborazione, coordinamento e alta specializzazione di un gruppo multidisciplinare hanno una ricaduta positiva sull'efficienza e sull'efficacia della diagnosi e cura.

Le decisioni del TMD sono mandatorie e vincolanti per il proseguo del percorso.

Per i dettagli organizzativi riferirsi allo specifico capitolo a pag. 88.



FASE TERAPEUTICA

Le armi di cura del carcinoma della mammella sono la chirurgia, le terapie mediche sistemiche e la radioterapia. Un ruolo importante è rivestito dall'assistenza psicologica e riabilitativa.

TERAPIA CHIRURGICA

La terapia locale/locoregionale del carcinoma mammario deve essere:

- Assicurata da un **Team Multidisciplinare (TMD)**, specializzato in cancro del seno che includa chirurghi oncologi, radiologi, oncologi medici, radioterapisti, anatomo-patologi, infermieri di senologia oncologica, medici di medicina nucleare, fisiatristi e fisioterapisti, psicologi e psicoterapeuti.
- Praticata in strutture di cura che trattino un alto volume di pazienti con cancro al seno (>150 nuovi casi/anno)

La decisione del piano di cura deve essere basata su dimensioni, sede e biologia della neoplasia, sull'età e stato di salute generale della pz; deve tener conto delle sue preferenze, dopo una discussione accurata ed esaustiva

TERAPIA ONCOLOGICA SISTEMICA

In base al momento in cui viene intrapresa e alla compromissione clinica legata alla patologia oncologica la terapia oncologica medica ha i seguenti obiettivi:

TERAPIA SISTEMICA PRIMARIA O NEOADIUVANTE

Effettuata prima della chirurgia, per:

- Consentire una chirurgia meno demolitiva, ma oncologicamente radicale in tumori operabili (>2 cm secondo ESMO 2015)
- Rendere operabili tumori localmente avanzati non operabili, grazie alla citoriduzione/downstaging della malattia locoregionale.

TERAPIA SISTEMICA ADIUVANTE

Una volta completato l'iter chirurgico è ormai consolidato il ruolo dei trattamenti sistemici adiuvanti con il fine di ridurre il rischio di recidiva locale o ricadute a distanza. La scelta fra le varie opzioni terapeutiche (terapia ormonale, polichemioterapia e terapia biologica anti HER2) presuppone la selezione delle pazienti candidabili in base allo stato dei recettori ormonali, HER2 status e in accordo con le linee guida NCCN 2020, le pazienti sono selezionate anche in base a fattori prognostici ulteriori (i.e. Grado tumorale, dimensioni della neoplasia T, stato linfonodale, e invasione vascolare).

Possono essere utilizzati strumenti in grado di predire il rischio individuale della pz e stimare l'impatto su questo dei vari trattamenti adiuvanti (Adjuvant Online, Predict, Cancermath)

TERAPIA SU MALATTIA METASTATICA

Allo scopo di prolungare la sopravvivenza, palliare i sintomi, migliorare la qualità di vita e, in una piccola percentuale di casi (2-3%) ottenere la guarigione.

La possibilità di un cancro ereditario deve essere esplorata e le pz devono essere avviate alla consulenza col genetista in presenza di criteri di invio, valutando le priorità.



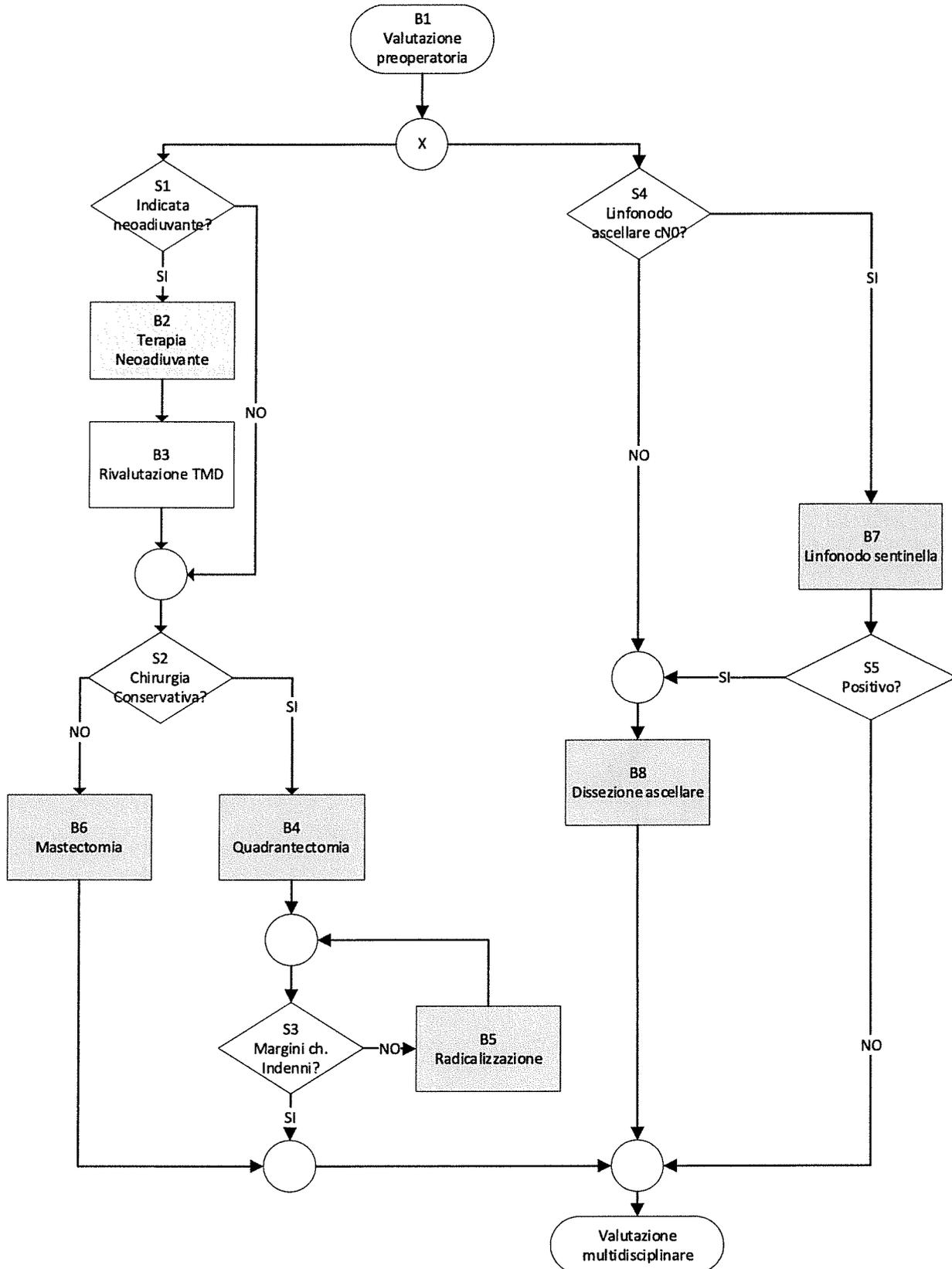
Devono essere discusse le problematiche della fertilità. Nella donna giovane, e comunque sotto i 40 anni di età, desiderosa di prole, deve essere presa in considerazione la possibilità che l'eventuale trattamento chemioterapico determini una riduzione della fertilità. La donna deve, pertanto, essere informata di tale evenienza e se lo ritiene utile, ancor prima dell'intervento chirurgico, deve essere avviata a un counselling con l'oncologo che, sulla base delle linee guida AIOM 2015 sulla "Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici" sarà in grado di illustrare le principali tecniche di preservazione della fertilità (utilizzo di farmaci analoghi dell'LH- RH, criopreservazione di ovociti o di tessuto ovarico). L'oncologo deve mettere la donna in contatto con il team di ginecologi e centro di riferimento per una consulenza specialistica e l'eventuale avvio delle procedure necessarie per la criopreservazione, in modo da ridurre il ritardo nell'inizio dei trattamenti antineoplastici che queste tecniche spesso comportano.

Il trattamento si differenzia nel caso di:

- Carcinoma infiltrante operabile
- Carcinoma infiltrante localmente avanzato
- Lesioni non infiltranti (DCIS e LCIS), in cui il trattamento è locale (vd. Pag, 49)



FLOW CHART FASE 3 - CHIRURGICA





LEGENDA FASE 3 - CHIRURGICA

COD.	Attività/Snodo	Descrizione
B1	Valutazione preoperatoria (clinica, riproduttiva, fisiatrica, psicologica)	<p>L'anamnesi, l'esame clinico generale e un profilo biochimico completo devono essere eseguiti nella paziente che deve essere trattata chirurgicamente, in quanto consentono di evidenziare comorbidità e saranno utili anche in sede di discussione multidisciplinare per la pianificazione dei trattamenti</p> <p>B1.1 VALUTAZIONE CLINICA ANESTESIOLOGICA L'anestesista valuta il rischio anestesiologicalo sulla base della visita clinica e della documentazione della pz proveniente dalla preospedalizzazione della chirurgia oncologica. Verifica che siano presenti emocromo, coagulazione, emogruppo, glicemia, creatininemia, radiografia del torace < di 6 mesi, elettrocardiogramma e valutazione cardiologica secondo le linee guida aziendali (Allegato 1). Considera l'entità del rischio anestesiologicalo sulla base delle comorbidità, età e tipo di intervento chirurgico e chiede eventuali esami di integrazione.</p> <p>B1.2 VALUTAZIONE FISIATRICA La prima valutazione fisiatrica viene praticata in fase di preospedalizzazione a tutte le pazienti selezionate sulla base dei dati clinico-anamnestici riferibili a patologie che comportino limitazione funzionale, dolore, instabilità della spalla mono o bilateralmente (malattie degenerative, reumatologiche, neurologiche e traumatiche) al fine di evidenziare eventuali limitazioni preesistenti. Il trattamento riabilitativo, che inizia in prima giornata dopo l'intervento, è indicato nelle pazienti sottoposte ai seguenti interventi chirurgici: mastectomia radicale, quadrantectomia con linfadenectomia ascellare, mastectomia con asportazione del linfonodo sentinella, quadrantectomia con asportazione del linfonodo sentinella, mastectomia radicale con impianto di espansore o di protesi, mastectomia con asportazione del linfonodo sentinella ed impianto di espansore o protesi e dopo intervento ricostruttivo con trasposizione di lembo del muscolo gran dorsale o del retto addominale.</p> <p>B1.3 Consulenza psicologica La valutazione avviene tramite la somministrazione del "Distress Thermometer" da parte dello psicologo nella fase del pericovero. La paziente svolgerà il test in auto somministrazione e lo riconsegnerà allo psicologo. Il Distress Thermometer è uno strumento di valutazione che consente di effettuare uno screening quantitativo del disagio emotivo presente. Il range di valutazione è compreso tra 0 e 10: <ul style="list-style-type: none">▪ Da 0 a 3 è indicativo di nessun disagio emotivo (nessun distress)▪ Da 4 a 6 è indicativo di un disagio emotivo clinicamente significativo▪ Da 7 a 9 è indicativo di disagio emotivo patologico▪ 10 è indicativo del massimo disagio emotivo (massimo distress).I livelli di distress rilevati nelle fasi psicologicamente critiche del percorso di cura a partire dal valore 4 prevedono il colloquio psicologico.</p>



S1	Indicata Neoadiuvante?	<p>La chemioterapia sistemica neoadiuvante si riferisce al trattamento sistemico del carcinoma mammario prima dell'intervento chirurgico potenzialmente radicale.</p> <p>Ha le seguenti indicazioni:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pz operabili alla diagnosi, quindi con carcinoma mammario in stadio iniziale (compresi gli stadi I o IIA), ma candidate alla mastectomia: aumenta la possibilità di praticare una chirurgia conservativa con una probabilità variabile dal 40% al 20%, rispettivamente nell'istotipo duttale e lobulare, consente di migliorare gli esiti estetici e le sequele chirurgiche. Nei casi di pazienti affette da carcinoma triplo negativo (TNBC) o HER2+ la chemioterapia neoadiuvante è fortemente incoraggiata poiché queste pazienti sono di norma candidate ad un trattamento post-chirurgico e poiché questi sottotipi tumorali sono particolarmente sensibili alle cure.• Tumori localmente avanzati (stadio IIB-IIIc, indipendentemente dal sottotipo) e in quelli di grandi dimensioni, per i quali l'intervento chirurgico quale primo approccio terapeutico non è indicato in quanto la malattia risulta non radicalmente resecabile (R0), per T o N2/N3 clinico: può ridurre l'estensione della chirurgia e favorire l'operabilità. La maggior parte dei casi inoperabili diventano operabili dopo chemiochemio/immunoterapia, ma in casi selezionati localmente avanzati potrebbe essere considerata anche la radioterapia preoperatoria o esclusiva omettendo la chirurgia.• Carcinoma infiammatorio: è sempre obbligatoria; la paziente deve essere informata che l'intervento consigliato è comunque la mastectomia con la linfadenectomia, seguito dalla radioterapia.
B2	Terapia sistemica neoadiuvante	<p>L'oncologo medico che prende in carico la pz candidata a terapia neoadiuvante, la cui strategia terapeutica è stata discussa nelle riunioni del TMD (Team Multidisciplinare), dovrà spiegare le finalità del trattamento.</p> <p>Nella maggior parte dei casi i regimi raccomandati sono quelli utilizzati nella terapia adiuvante, con regimi sequenziali a base di antracicline + ciclofosfamide e taxani (paclitaxel o docetaxel), così come regimi senza antracicline, ad esempio la combinazione di docetaxel e ciclofosfamide (TC), nei casi in cui le antracicline siano controindicate (malattia cardiaca, età avanzata, fattori di rischio cardiaca). L'aggiunta del taxano ad un regime a base di antracicline, in modo concomitante o sequenziale, è associato a maggiori tassi di risposta.</p> <p>Nelle pazienti HER2-negative sono tipicamente proposti 4 cicli di antraciclina e ciclofosfamide, eventualmente secondo schema a "dose-dense" (EC o AC ogni due settimane), seguiti dai taxani nello schema che considera paclitaxel settimanale per 12 cicli ovvero paclitaxel o docetaxel bi/tri- settimanale per 4 cicli. Altri schemi, meno utilizzati, prevedono combinazioni concomitanti di antracicline e taxani (TC).</p> <p>Tutta la chemioterapia neoadiuvante è di norma praticata preoperatoriamente.</p> <p>L'utilizzo del platino o derivati è ancora controverso nei tumori triplo negativi basal like, in quanto non associato ad una significativa migliore sopravvivenza in termini di event-free survival o OS, ma è accettato per pz con mutazione BRCA 1/2.</p> <p>Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2+ candidate a terapia neoadiuvante, il trastuzumab associato a chemioterapia dovrebbe essere considerato come trattamento di prima intenzione.</p> <p>Sia negli stadi iniziali (stadio II-IIIa) con malattia operabile, che nei tumori localmente avanzati o infiammatori, l'aggiunta del trastuzumab alla</p>



chemioterapia neoadiuvante è risultata associata ad una maggiore probabilità di ottenere una pCR rispetto alla sola chemioterapia.

Nella malattia HER2 positiva il trastuzumab è di norma associato al taxano dopo i cicli contenenti l'antraciclina e 12 settimane di terapia con trastuzumab + taxano sono la terapia raccomandata con prosecuzione del trastuzumab x 1 anno totale. La sequenza trastuzumab + taxano seguita da antraciclina è ugualmente attiva; non è raccomandata l'associazione del trastuzumab all'antraciclina convenzionale, sebbene non sia emerso un rischio clinicamente significativo di cardiotoxicità legata alla terapia concomitante.

Studi recenti hanno valutato il ruolo di altri farmaci anti-HER2 (lapatinib e pertuzumab) nel trattamento neoadiuvante del carcinoma HER2+, evidenziando come la combinazione di chemioterapia con due agenti anti-HER2 (doppio blocco) produca i tassi di pCR decisamente più elevati mai finora osservati nel setting neoadiuvante, giungendo sino ad ottenere tassi di pCR > al 65%.

La terapia con doppio anticorpo anti HER2 (pertuzumab + trastuzumab) + taxano è utilizzata nella malattia metastatica o localmente avanzata non operabile, con monitoraggio AIFA, ma non è al momento rimborsata dal servizio sanitario nel setting neoadiuvante per le pz in stadio II.

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA

Nei diversi sottotipi biologici la risposta alla chemioterapia neoadiuvante è differente nella sua entità fino alla possibilità di ottenere la risposta completa patologica (pCR).

La definizione più ampiamente accettata di pCR osservabile dopo terapia neoadiuvante, prevede l'assenza di malattia invasiva residua a livello mammario e l'assenza di malattia misurabile in qualsiasi linfonodo ascellare (ypT0ypN0). Poiché l'eventuale persistenza di carcinoma *in situ* non influisce sul rischio di recidiva a distanza, il caso di esclusiva malattia intraduttale residuale continua a corrispondere alla definizione di pCR (ypT0/is ypN0).

La metanalisi del CTNeoBC del 2012 su 13000 pz ha mostrato che la pCR correla in modo altamente significativo con la sopravvivenza libera da malattia e globale nei sottotipi HER2 positivo/RE negativo e nel "triplo negativo" e in misura minore nei tumori HER2 pos e RE positivo. Questo fa sì che la risposta completa patologica, oltre che evidenziare la risposta ai farmaci, rivesta un significato prognostico rilevante in questi sottotipi. Negli studi più recenti, prospettici, di terapia neoadiuvante con chemioterapia e terapia a bersaglio molecolare nei tumori HER2 positivi sono state ottenute le più alte percentuali di pCR (40 - 50%); hanno inoltre evidenziato che il sottotipo HER2 non luminale e quello luminale (RE positivo) sono 2 malattie differenti.

L'accurata valutazione della risposta sul tumore e sui linfonodi durante un trattamento primario può presentare delle difficoltà.

L'oncologo rivaluta periodicamente la pz con la visita clinica della mammella e delle stazioni linfonodali, per valutare la risposta e assicurarsi che il tumore non progredisca. La valutazione al 3-4° ciclo di chemioterapia dovrebbe essere preferibilmente a carico di chi ha impostato il trattamento.

In caso di progressione clinica (o di volontà della pz), in presenza di tumori comunque operabili, la pz deve essere inviata al trattamento chirurgico in qualunque momento.

In caso di schemi sequenziali antraciclina → taxano in assenza di risposta clinica alla rivalutazione clinica prima del 4° ciclo, potrebbe essere



consigliabile omettere il 4° ciclo e iniziare i taxani o taxano e trastuzumab nella pz HER2 positiva.

In assenza di progressione clinica le indagini di imaging praticate e decise dal TMD durante la stadiazione locoregionale iniziale vengono ripetute dopo l'ultimo ciclo pianificato, prima dell'intervento (**RISTADIAZIONE**)
Diversamente, le pazienti giudicate inoperabili, dovrebbero essere proposte per una nuova linea di chemioterapia, con farmaci non cross-resistenti, con l'obiettivo di ottenere risposte obiettive e ricreare eventuali opportunità di chirurgia mammaria e/o radioterapia.

ORMONOTERAPIA NEOADIUVANTE.

La terapia endocrina primaria può essere proposta a pazienti con diagnosi di carcinoma mammario con espressione dei recettori **ormonali e con caratteri di ormonoresponsività, particolarmente luminal A e/o istotipo lobulare.**

Per le pz in **postmenopausa** è un'opzione possibile; si utilizzano gli inibitori dell'aromatasi, che in vari studi sono risultati essere superiori al tamoxifene in termini di risposte cliniche e nelle pz candidate a mastectomia hanno mostrato un tasso di conversioni da mastectomia a chirurgia conservativa tra il 40 e 46%. Nel 2016 una metanalisi di dati individuali ha valutato l'impatto della terapia endocrina neoadiuvante in 20 studi randomizzati (3490 pazienti), osservando come nella malattia HR-positivi il trattamento endocrino preoperatorio ottenga risultati simili per risposte cliniche, radiologiche e patologiche, nonché conversioni a chirurgia conservativa, a quanto ottenga la chemioterapia neoadiuvante nello stesso setting ma con evidenti vantaggi in termini di tollerabilità.

Il tasso di pCR con la terapia endocrina è molto basso, circa l'1%, pertanto la valutazione della pCR quale fattore predittivo di beneficio terapeutico non è utile in tale setting.

Vari studi hanno esaminato il ruolo di Ki67 con l'obiettivo di identificare un end-point biologico surrogato capace di informare circa l'impatto clinico. In particolare, lo studio POETIC ha valutato, in 4.350 pazienti post-menopausali affette da carcinoma mammario HR-positivi, l'impatto del trattamento endocrino peri-operatorio, con particolare riguardo alla riduzione del livello di Ki67 dopo 2 settimane di terapia endocrina con antiaromatasi. L'effetto della riduzione di Ki67 al di sotto della soglia del 10% (con valore di partenza superiore) è risultato un consistente predittore di sopravvivenza e un possibile strumento per la scelta dell'ottimale terapia post-chirurgica.

La mancata riduzione del Ki 67 offre una precoce identificazione di gruppi di pz che potrebbero essere considerate per chemioterapia o inserimento in studi clinici di neoadiuvante (*St Gallen 2015*).

Sebbene non sia stato definito uno standard per quanto riguarda la **durata della terapia endocrina neoadiuvante**, gli studi suggeriscono una durata di almeno 3-4 mesi o sino a massima risposta, monitorando regolarmente la risposta clinica e avviando la pz a chirurgia in caso di progressione. La terapia viene continuata dopo l'intervento.

Per i tumori HER2 positivi e RE positivo, soprattutto con ki67 basso/intermedio, la combinazione di terapia con antiaromatasi e terapia antiHER2 ha un razionale biologico molto forte, ma al momento non vi sono dati sufficienti in letteratura e tale trattamento è riservato a pazienti con controindicazioni assolute alla chemioterapia. Per le pz in **premenopausa** la terapia endocrina primaria non ha dati sufficienti e non è raccomandata.



B3	Rivalutazione TMD	<p><u>Il caso deve essere discusso dal TMD prima dell'intervento;</u> alla pz verrà proposto intervento di mastectomia o chirurgia conservativa dopo la RIVALUTAZIONE COLLEGIALE della documentazione radiologica, fotografica.</p> <p>Se la ricerca per BRCA1 /2, qualora avviata secondo quanto scritto dalla valutazione genetica, fosse positiva si deve discutere con la pz l'orientamento nei confronti della mastectomia profilattica controlaterale.</p> <p>L'ottimale valutazione della risposta e successiva pianificazione terapeutica deriverà comunque dall'accurato esame del pezzo operatorio e dalla definizione della risposta patologica e delle caratteristiche del tumore residuo.</p> <p>Ulteriori dettagli i <u>pag. 56 e note organizzative a pag 88</u>).</p>
S2	Chirurgia conservativa?	<p>La chirurgia della mammella nei casi che vengono sottoposti a chemioterapia neoadiuvante, necessita una particolare "expertise", una forte collaborazione multidisciplinare con il radiologo, il patologo, l'oncologo, il radioterapista e il chirurgo plastico. La chirurgia definitiva dovrebbe essere programmata al recupero dalle tossicità del trattamento neoadiuvante e in genere <u>entro 3-8 settimane dal termine della terapia sistemica.</u></p> <p>Una volta completata la chemioterapia neoadiuvante, nella maggior parte dei casi è sufficiente un esame fisico, eventualmente associato all'esame ecografico mammario e dell'ascella omolaterale, per procedere a chirurgica. La risonanza magnetica (RM) è raccomandata quale controllo strumentale di malattia al termine della chemioterapia neoadiuvante in tutti i casi in cui fosse disponibile la valutazione basale. Inoltre, la RM può essere utile nei casi in cui il tumore non fosse stato ben visualizzato o se una migliore definizione dell'estensione di malattia post- chemioterapia neoadiuvante fosse in grado di modificare l'approccio chirurgico.</p> <p>Diversamente, la FDG-PET non è considerata adeguata alla rilevazione della malattia residuale post- chemioterapia neoadiuvante.</p> <p>La chirurgia conservativa è l'intervento di prima scelta e dovrebbe essere eseguita in tutti i casi in cui sia possibile eseguirla con margini indenni da interessamento neoplastico e con un risultato estetico soddisfacente.</p> <p>La scelta del tipo d'intervento a livello mammario (chirurgia demolitiva vs conservativa) dipende dalla uni o multifocalità della malattia, dalle sue caratteristiche istologiche e immunostochimiche, dalla presenza di microcalcificazioni maligne estese a più quadranti, dal rapporto tumore/dimensioni della mammella, dall'età, dalle condizioni fisiche e/o psichiche, dalla preferenza della paziente, dall'impossibilità logistica di accesso della paziente al centro di radioterapia e dalla presenza o meno di controindicazioni assolute o relative alla radioterapia postoperatoria.</p> <p>La possibilità di eseguire un trattamento conservativo si basa quindi sul rapporto tra le dimensioni della lesione e quelle della mammella e dovrebbe essere, quando necessario, associato o un rimodellamento o una tecnica di oncoplastica e seguita da radioterapia</p> <p>La chirurgia demolitiva comprende la mastectomia radicale (sec. Halsted), mastectomia radicale modificata (sec. Patey, Madden, etc.), mastectomia totale o semplice, mastectomia sottocutanea, mastectomia skinsparing e nipplesparing.</p>
B4	Quadrantectomia	<p>La chirurgia conservativa (quadrantectomia e segmentectomia) prevede la resezione mammaria, associata o meno a resezione cutanea e/o ad asportazione della fascia del muscolo grande pettorale, centrata sulla neoplasia, e condotta in modo da avere tutti i margini indenni da interessamento neoplastico.</p>



		<p>RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT) Rif. paragrafo dedicato a pagina 66</p> <p>RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA. Rif. paragrafo dedicato a pagina 68</p>
S3	Margini Indenni?	<p>L'ampiezza del margine di resezione nel carcinoma invasivo è stata oggetto di controversia, anche oggi non completamente risolta. Recentemente, un Panel di Consenso multidisciplinare ha esaminato una metanalisi di 33 studi su 28.126 pazienti ed ha concluso che sia da considerare adeguato il margine della resezione in cui non vi sia evidenza di neoplasia sul margine inchiostro ("no ink on tumor"). Questa raccomandazione è stata adottata congiuntamente dalla Society of Surgical Oncology e dalla American Society for Radiation Oncology.</p> <p>Un recente parere di esperti suggerisce tuttavia margini più ampi in caso di malattia residua multifocale.</p>
B5	Radicalizzazione	<p>In caso di margini di resezione positivi è ragionevole prendere in considerazione la rescissione chirurgica o, quando non è possibile ottenere margini indenni, la mastectomia, che può comunque essere omessa in caso di interessamento solo focale di un margine. In questo caso è pratica corrente la somministrazione di un supplemento di dose sul letto tumorale (15-20 Gy), pur in mancanza di studi che ne supportino l'indicazione</p>
B6	Mastectomia	<p>La mastectomia trova la sua indicazione nei casi di tumore multicentrico o associato ad estesa componente in situ, nei casi di tumore infiammatorio, di T4 (salvo casi particolari di piccole lesioni con limitato interessamento cutaneo), di T3 e di T2 con rapporto tumore-mammella sfavorevole, non trattabili con terapia neoadiuvante o per età o scelta della paziente o per condizioni generali e/o patologie concomitanti che la controindichino.</p> <ul style="list-style-type: none">• MASTECTOMIA RADICALE: conosciuta anche come Mastectomia sec. Halsted dall'Autore che per primo la descrisse nel 1895, ha rappresentato l'intervento di scelta per questa patologia fino alla metà del secolo scorso. Intervento altamente mutilante, prevede l'asportazione in blocco della mammella con un'abbondante losanga di cute, dei muscoli grande e piccolo pettorale e del tessuto linfoadiposo interpettorale e ascellare. L'indicazione è attualmente limitata ai casi localmente avanzati, con infiltrazione neoplastica del muscolo grande pettorale e viene, pertanto, eseguita in un numero esiguo di pazienti.• MASTECTOMIA RADICALE MODIFICATA: con tale definizione si comprendono gli interventi che prevedono l'asportazione in blocco di tutta la mammella, della fascia del muscolo grande pettorale e del tessuto linfoadiposo dei tre livelli ascellari, con o senza asportazione del muscolo piccolo pettorale (<i>Patey vs Madden</i>). Attualmente la dissezione ascellare si limita al I e II livello; viene estesa al III livello solo nel caso di evidenza o sospetto di metastasi linfonodali al II livello. La presenza di dieci linfonodi nel tessuto linfoadiposo asportato è considerata adeguata alla corretta stadiazione dell'ascella.• MASTECTOMIA SEMPLICE O TOTALE: consiste nell'asportazione di tutta la mammella, senza la rimozione del tessuto linfoadiposo ascellare.• MASTECTOMIA SKINSPARING: consiste nel risparmio della escissione cutanea e presenta vantaggi estetici rispetto alla mastectomia semplice e radicale, soprattutto in caso di ricostruzione.



- **MASTECTOMIA NIPPLE SPARING:** prevede l'asportazione della mammella e la stadiazione dell'ascella senza asportazione del complesso areola-capezzolo; può essere effettuata solo in caso di negatività istologica della biopsia profonda del capezzolo e di assenza di malattia nel disco retro-areolare. Questo approccio, inizialmente proposto solo per interventi profilattici, è attualmente proponibile ad un sempre crescente numero di pazienti con carcinoma non eleggibili a quadrantectomia, realizzando la cosiddetta mastectomia conservativa.

INTERVENTI DI RICOSTRUZIONE MAMMARIA

Deve essere offerta di norma a tutte le pazienti operate di mastectomia la ricostruzione immediata poiché la mutilazione rappresenta un importante peggioramento della qualità di vita, indipendentemente dall'età, dalla professione e dallo stato socioeconomico: è quindi necessario garantire la ricostruzione immediata a tutte le donne che la richiedano e che siano adeguatamente motivate, soprattutto nei casi in cui non è indicata la radioterapia.

Prima dell'intervento di mastectomia, la ricostruzione mammaria immediata deve essere discussa con la paziente, tenendo conto delle sue aspettative, dell'età, delle condizioni generali e locali, delle limitazioni legate all'eventuale radioterapia. La pz deve essere informata della modalità di esecuzione, delle cicatrici residue, dei rischi, dei benefici e dei risultati offerti dalla ricostruzione e deve esprimere una convinta volontà.

La ricostruzione mammaria può essere **immediata, contestualmente alla mastectomia, o differita.**

E' preferibile la ricostruzione immediata con protesi, quando è fattibile, anche con l'ausilio di membrane biologiche o sintetiche. In alternativa è utilizzabile l'impianto di espansore tissutale e successiva sostituzione con protesi definitiva. L'impianto può essere collocato in sede prepettorale o sottomuscolare a seconda del quadro clinico e dello stato dei tessuti ospitanti. Nel caso sia previsto un successivo trattamento radiante è consigliabile in prima istanza posizionare un espansore tissutale. Considerata la diffusione negli ultimi anni delle mastectomie conservative nipple sparing e delle mastectomie skin sparing che consentono il risparmio di cute e/o del complesso areola capezzolo la ricostruzione immediata è maggiormente indicata anche in considerazione dei migliori risultati estetici ottenuti e del livello di compliance da parte delle pazienti.

Nel caso di chirurgia conservativa (quadrantectomie) quando la resezione ghiandolare supera il 20% di volume asportato trovano indicazioni le **tecniche di oncoplastica** che consentono una maggiore radicalità oncologica e migliori risultati estetici.

La chirurgia ricostruttiva con lembi di gran dorsale, di retto dell'addome e di DIEP è riservata in casi particolari, dopo complicanze non emendabili con altre tecniche e dopo trattamento radioterapico.

La chirurgia oncoplastica e ricostruttiva viene eseguita da professionisti chirurgi senologi con comprovata esperienza e competenza nelle tecniche ricostruttive, non necessariamente provvisti di specializzazione in chirurgia plastica.



S4	Linfonodo ascellare cN0?	L'esame del linfonodo/i sentinella deve sempre essere eseguito nei casi cN0 (cioè se alla palpazione e all'ecografia l'ascella appare indenne).
B7	Linfonodo Sentinella (biopsia - BLS)	<p>La biopsia del linfonodo sentinella (BLS) è da considerare uno standard terapeutico per le pazienti con carcinoma mammario stadio clinico I-II e linfonodi clinicamente negativi o con linfonodi clinicamente sospetti, ma con successivo agoaspirato/agobiopsia negativo. Trova indicazione in presenza di forme ad alto grado, di multipli cluster di microcalcificazioni, o in caso di lesioni estese per le quali è indicata la mastectomia; può essere praticata anche in caso di precedente chirurgia sulla mammella e/o sull'ascella (ASCO). Tale approccio comporta una forte riduzione della morbilità del trattamento e minore incidenza di complicanze precoci e tardive sul braccio.</p> <p>Non esiste atteggiamento univoco sul timing ottimale della biopsia del linfonodo sentinella in pazienti con carcinoma mammario invasivo candidate/sottoposte a chemioterapia neoadiuvante</p> <p>La biopsia del linfonodo sentinella prima della chemioterapia neoadiuvante è una procedura affidabile; quando invece eseguita al termine della chemioterapia neoadiuvante il tasso di rilevazione è più basso e il tasso di falsi negativi superiore rispetto a quando eseguita prima della chemioterapia neoadiuvante (<i>Studio SENTINA</i>).</p> <p>Lo studio pubblicato nel 2016 da <i>Galimberti et al.</i> su 396 pazienti cT1-4 cN0 o cN1-2 sottoposte a chemioterapia neoadiuvante, con un follow up mediano di 61 mesi, ha dimostrato la fattibilità e l'affidabilità della BLS post-terapia neoadiuvante, quando eseguita in centri ad elevata expertise e, possibilmente, con l'asportazione di almeno tre linfonodi.</p> <p><u>Il nostro orientamento prevalente è quello di effettuare la biopsia del linfonodo sentinella dopo la chemioterapia</u>, perché riteniamo più utile per la paziente valutare il suo stadio di malattia in quel momento e perché la consideriamo, in mani esperte, una metodica affidabile e con un tasso di falsi negativi accettabile.</p> <p>In caso di positività del linfonodo sentinella alla biopsia eseguita dopo chemioterapia neoadiuvante lo standard è la dissezione ascellare.</p> <p>SNOLL (Sentinel Node Occult Lesion Localization)</p> <p>Consiste nella possibilità di localizzare la lesione tumorale mammaria (T) non palpabile e il Linfonodo Sentinella, contestualmente, al momento dell'intervento chirurgico.</p> <p>Per le lesioni non palpabili o per le microcalcificazioni, l'individuazione del T viene effettuata sotto guida ecografica o mammografica, con somministrazione del radiofarmaco (MAA, Macro-Aggregati di Albumina marcati con 99mTc o Albumina Umana Colloidale, ovvero particelle colloidali marcate con 99mTc) all'interno della lesione mammaria.</p> <p>Per la localizzazione del Linfonodo Sentinella l'inoculazione del radiofarmaco (Albumina Umana Colloidale, in micelle con dimensioni medie inferiori a 1 micron, unita a 99mTc) avviene in sede cutanea peritumorale o in sede sub-areolare (in particolare in caso di multicentricità e multifocalità). Tale metodica può essere eseguita anche dopo prelievo biotipico con VABB.</p>



		E' pratica comune ed accettata l'uso dei due traccianti in contemporanea, con le modalità descritte, in caso di SNOLL, ma si ammette anche l'iniezione del solo Nanocolloide marcato con 99mTc.
S5	Positivo?	Linfonodo sentinella macro o micrometastatico?
B8	Dissezione ascellare	<p>MACROMETASTASI</p> <p>In caso di metastasi nel linfonodo sentinella la dissezione ascellare è l'opzione che attualmente gode di maggior consenso. Ma alla luce dello studio ACOSOG Z0011 e del recente report di Giuliano sul follow-up a dieci anni, l'astensione da ulteriore chirurgia ascellare può essere presa in considerazione.</p> <p><u>Nelle pazienti T1-2 N0 clinico strumentale, l'eventuale non effettuazione della dissezione ascellare deve essere sempre preceduta da discussione multidisciplinare</u> valutando: gli aspetti istopatologici (il nodal ratio fra dimensione della metastasi e dimensione del linfonodo, la localizzazione della metastasi nei seni e/o nell'ilo, l'eventuale superamento della capsula), gli altri fattori di rischio (età, invasione linfovaskolare), da valutazione approfondita con la paziente del rapporto rischio/beneficio l'eventuale indicazione a radioterapia che possa comprendere le stazioni ascellari inferiori e alla terapia medica sistemica. La pz deve essere informata sul rapporto rischio/beneficio.</p> <p>Donne candidate alla radicalizzazione della quadrantectomia per positività dei margini e con biopsia del LS positiva devono essere sottoposte a linfadenectomia ascellare.</p> <p>MICROMETASTASI</p> <p>In presenza di micrometastasi nel linfonodo sentinella è prassi attualmente ampiamente accettata la omissione della dissezione ascellare, sulla base dei risultati dello studio multicentrico di fase III (IBCSG 23- 01) in cui ad un follow up mediano di 5 anni la sopravvivenza libera da malattia era 87,7% (95% CI 84,4—91,2) nel gruppo non sottoposto a dissezione ascellare e 84,4% (80,7—88,1) nel gruppo trattato con dissezione ascellare.</p> <p>Dopo neoadiuvante, in presenza di metastasi (micro o macro) è sempre indicata la dissezione ascellare.</p>



CASI PARTICOLARI

CARCINOMI IN SITU

Il **carcinoma duttale in situ (DCIS)** è una lesione pre-invasiva che, in assenza di trattamento, ha la potenzialità di evolvere verso una forma di carcinoma invasivo, in particolare per certi sottotipi quali gli HER2 positivi

Pertanto, l'obiettivo principale del trattamento del DCIS è quello di prevenire la possibile insorgenza di un carcinoma invasivo.

TRATTAMENTO CARCINOMA IN SITU

Storicamente la terapia standard del carcinoma duttale in situ ad alto grado (DCIS G3) è stata la mastectomia semplice in grado di prevenire nella stragrande percentuale dei casi l'insorgenza di tumore infiltrante.

Con l'affermarsi dei trattamenti chirurgici conservativi per le pazienti con neoplasie invasive, l'escissione ampia, con margini indenni, seguita da radioterapia della mammella residua, è diventato progressivamente l'intervento più comune per il DCIS. La mastectomia rimane indicata se la malattia è troppo estesa per essere resecata conservativamente con un buon risultato estetico, se vi è impossibilità di raggiungere margini di resezione negativi o in caso di controindicazioni alla radioterapia.

Il carcinoma duttale in situ deve essere pertanto trattato con chirurgia conservativa seguita, in base al grading e allo stato di HER2, da radioterapia oppure con mastectomia semplice.

La presenza di margini di resezione negativi dopo chirurgia conservativa è associata ad un minore rischio di ricaduta locale rispetto ai margini positivi, 'close' o sconosciuti, ma la definizione di margine negativo è controversa.

In caso di margini positivi la raccomandazione è di considerare l'allargamento chirurgico prima della radioterapia, anche se lo stato dei margini e la loro ampiezza sono solo uno dei fattori da considerarsi nella scelta di re-intervenire o meno (oltre all'età, l'entità di malattia a ridosso del margine, il numero di margini positivi).

La controversia sull'ampiezza necessaria dei margini di resezione nel carcinoma in situ è tuttora aperta. In generale, margini di 10 mm sono ampiamente ritenuti negativi, sebbene possano risultare eccessivi e comportare talora una compromissione del risultato estetico.

Margini inferiori a 1 mm sono generalmente ritenuti insufficienti, sebbene sul versante cutaneo o fasciale siano ritenuti adeguati. Tra 1 e 10 mm, margini più ampi sono generalmente associati ad una diminuzione delle recidive locali nel carcinoma in situ.

Nelle forme estese di DCIS talvolta con l'esame istologico possono essere identificati focolai di microinvasione e/o infiltrazione.

Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) e recettori estrogenici positivi, dopo chirurgia conservativa e radioterapia può essere preso in considerazione **trattamento medico** con tamoxifene. La terapia sistemica col tamoxifene riduce le recidive locali e l'incidenza della malattia nella mammella operata e/o in quella controlaterale ma non è in grado di ridurre la mortalità globale o cancro-specifica.



CARCINOMA LOBULARE IN SITU (LCIS)

Il carcinoma lobulare in situ (LCIS) è una lesione non-invasiva per la quale esiste ancora incertezza riguardo alla potenzialità di evoluzione verso forme invasive. D'altro canto, è riconosciuta l'associazione tra la presenza di LCIS e un aumentato rischio di insorgenza di carcinoma mammario. Nelle donne con LCIS è stato riportato un aumentato rischio di insorgenza di carcinoma mammario infiltrante rispetto alla popolazione generale.

TRATTAMENTO LCIS

Successivamente alla diagnosi di LCIS il comportamento da adottare deve essere definito, previa valutazione del TMD (ulteriori riferimenti a pag. 56 e note organizzative a pag 88), caso per caso.

Le opzioni possibili sono:

- 1. Sorveglianza**
- 2. Chemioprevenzione**
- 3. Mastectomia profilattica bilaterale**

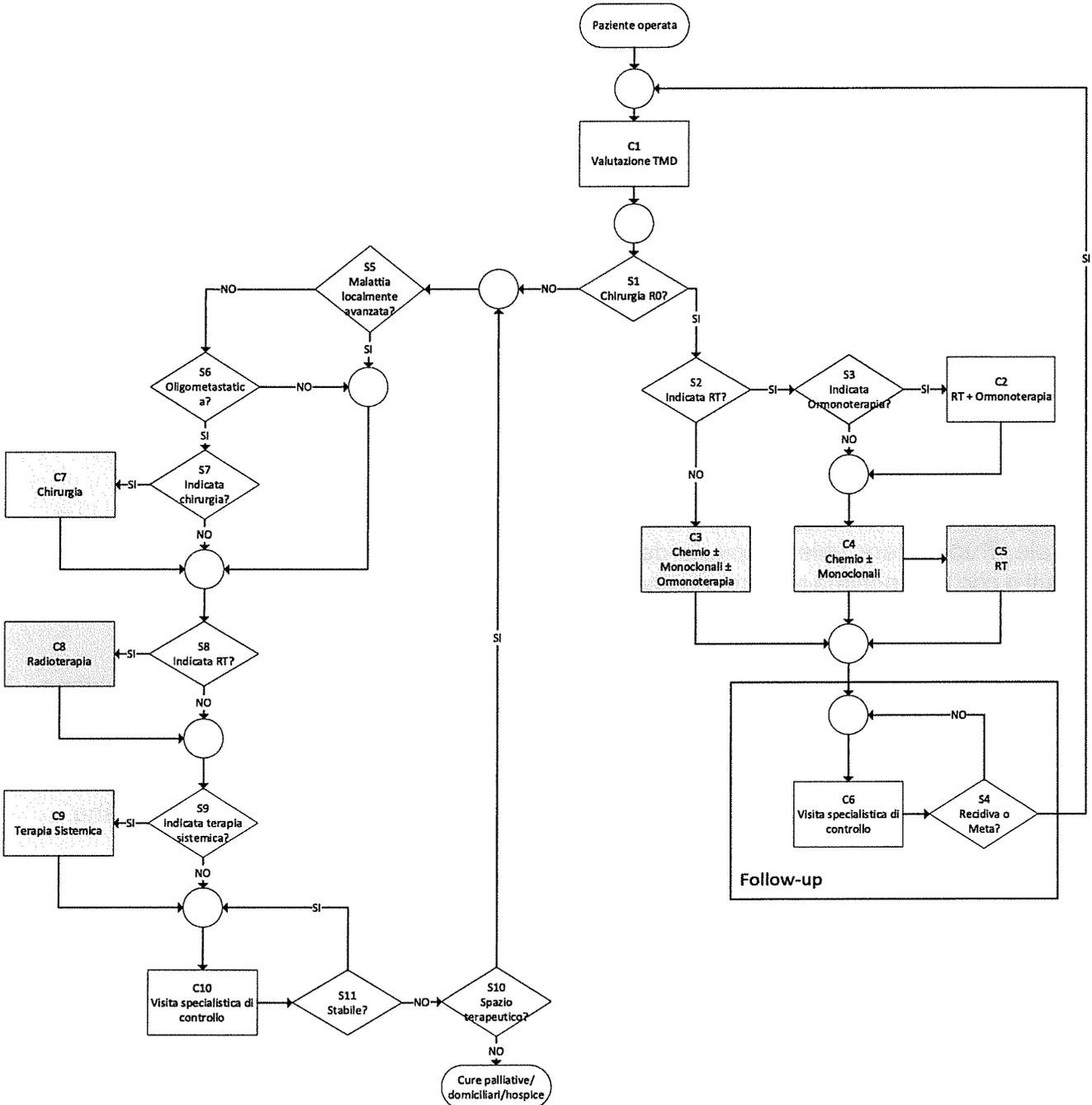
- 1. SORVEGLIANZA:** consiste in un esame clinico ogni 6-12 mesi ed in una mammografia annuale. Può essere utile l'impiego della risonanza magnetica mammaria nelle pazienti giovani o con parenchima mammario denso o con storia familiare significativa per carcinoma mammario.
- 2. CHEMIOPREVENZIONE:** premesso che l'utilizzo di farmaci a scopo di chemioprevenzione del carcinoma mammario non è contemplato dal Prontuario Nazionale Italiano e che l'eventuale impiego nella pratica clinica deve rispondere alle normative che disciplinano l'uso "off label" dei farmaci, sono stati pubblicati i risultati di studi randomizzati che hanno valutato l'utilizzo in chemioprevenzione del tamoxifene, del raloxifene e dell'exemestane.
- 3. MASTECTOMIA PROFILATTICA BILATERALE:** in considerazione dei pochi dati presenti in letteratura, tale scelta va ampiamente discussa con la donna e deve essere individualizzata. La mastectomia profilattica bilaterale dovrebbe essere considerata solo nelle donne ad alto rischio di sviluppare un carcinoma invasivo, e dopo valutazione multidisciplinare. In questi casi, la mastectomia nipplesparing con ricostruzione immediata dovrebbe essere il trattamento da proporre alla donna.

MALATTIA DI PAGET

Per la **malattia di Paget** senza nodulo è prevista la quadrantectomia centrale o la mastectomia totale (in caso di mammella di piccole dimensioni). E' indicata la RT complementare in caso di intervento chirurgico conservativo.



FLOW CHART FASE 4 - POST OPERATORIA





LEGENDA FLOW CHART FASE 4 - POST OPERATORIA

COD.	Attività/Snodo	Descrizione
C1	VALUTAZIONE TMD (valutazione clinico- patologica stadio di malattia)	<p><u>Preliminarmente alla riunione del TMD</u> Lo Specialista che ha in carico la paziente raccoglie i dati anamnestici, esegue esame clinico e valuta la completezza della documentazione e dei referti, compresi quelli eventualmente provenienti dalle strutture esterne coinvolte (descrizione dell'intervento chirurgico, diagnosi istopatologica compresa di profilo biomolecolare), concorda con il collega Anatomo Patologo una eventuale revisione istologica o un completamento delle indagini per l'esauriva determinazione dei fattori prognostici.</p> <p>Se la diagnosi istologica proviene da struttura esterna al Brotzu valuta, in accordo con il collega anatomo patologo, l'opportunità di richiedere l'invio dei vetrini alla struttura esterna in modo da procedere a una revisione istologica o a un completamento delle indagini per l'esauriva determinazione dei fattori prognostici.</p> <p><u>Durante la Riunione TMD</u> La decisione su quale sia il miglior approccio terapeutico per il singolo caso richiede una attenta valutazione di:</p> <ul style="list-style-type: none">• Opzioni terapeutiche o terapie eventualmente già eseguite• Fattori prognostici che definiscono l'entità del rischio di ripresa di malattia;• Fattori predittivi di risposta a specifici trattamenti (ER, HER);• Benefici attesi dal trattamento in termini di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi;• Comorbidità della paziente• Preferenza della paziente <p><u>Effettuata la riunione TMD</u> Lo Specialista che ha in carico la paziente (CASE MANAGER) e che ha presentato il caso comunicherà alla stessa le proposte terapeutiche emerse in corso di riunione. Previo assenso della paziente, le presenterà il collega/la struttura responsabile dello step terapeutico successivo (se di diversa disciplina), cui la paziente verrà da ora affidata per il proseguimento delle cure.</p> <p>Le finalità e i possibili effetti collaterali della cura proposta verranno dettagliatamente illustrati alla paziente durante la successiva visita specialistica. Se indicato verrà raccolto il consenso informato al trattamento. Se indicata terapia sistemica primaria, l'oncologo valuterà, oltre alle caratteristiche della malattia, le aspettative/preferenze della paziente in merito ai trattamenti/percorso proposto. Occorre:</p> <ul style="list-style-type: none">• Valutare gli esami di stadiazione già eseguiti o richiesti nella riunione del TMD, ed eventualmente sollecitarne l'esecuzione,• In carenza di esami, avviare tempestivamente le opportune integrazioni o programmare la stadiazione per la definizione di M.• Verificare la presenza di consulenza cardiologica ed ecocardiogramma



		<p>o programmarli se si prevede utilizzo di antracicline e terapia antiHER2 (vedi A6)</p> <ul style="list-style-type: none"> Assicurarsi che la donna abbia ricevuto la valutazione fisiatrica, psicologica e, se indicate, quella genetica e riproduttiva.
S1	Chirurgia R0?	<ul style="list-style-type: none"> La resezione R0 è quella che garantisce la completa asportazione della neoplasia, con assenza di residuo microscopico a livello istologico, corrisponde quindi all'esecuzione di un intervento oncologicamente radicale Nella resezione R1 vi è presenza di residuo neoplastico alla valutazione istologica <p>Nella resezione R2 vi è la presenza di residuo neoplastico microscopico e macroscopico, si tratta quindi di una resezione palliativa.</p> <p>Il trattamento chirurgico si definisce a radicalità oncologica R0 quindi, quando, dopo ristadiazione postoperatoria, non si siano evidenziabili: presenza di lesioni metastatiche a distanza (epatico-polmonari, ecc), linfonodali, segni di infiltrazione neoplastica di organi contigui o strutture muscolari e sia pertanto stata eseguita un'asportazione completa en-bloc della neoplasia</p>
S2	Radioterapia indicata?	Vedasi paragrafo dedicato a pag, 57
S3	Ormonoterapia indicata?	<p>Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo che esprimono recettori per estrogeni e progesterone il trattamento endocrino adiuvante deve essere considerato indipendentemente dall'età della paziente, dallo stato linfonodale o da precedente trattamento chemioterapico ad intento adiuvante.</p> <p>Si definiscono tumori ormono-responsivi quelli nei quali l'espressione di ER e/o PgR è ≥1%.</p> <p>Non vi è nessuna indicazione se recettori ormonali negativi ovvero ER e PgR < 1%. Si sottolinea comunque una ridotta efficacia del trattamento se espressione recettoriale compresa tra 1% e 10%. Alcuni studi suggeriscono inoltre che i tumori Her2 positivi possono essere meno responsivi a trattamenti ormonali risultando l'amplificazione di Her2 in una endocrino-resistenza. Ciò nonostante anche in considerazione della tollerabilità alle terapie endocrine disponibili il panel raccomanda la terapia endocrina adiuvante nella maggioranza di casi indipendentemente dallo stato di Her2 (Linee guida NCCN 2020).</p> <p>La scelta del tipo e della durata della terapia endocrina deve tener conto di:</p> <ul style="list-style-type: none"> stato menopausale Rischio di recidiva della paziente. <p>Se vi è indicazione alla chemioterapia ad intento adiuvante l'ormonoterapia va iniziata al termine di quest'ultima e in concomitanza alla radioterapia nelle paziente che hanno indicazione a quest'ultima.</p>
C2	Radioterapia + Ormonoterapia	<p>RADIOTERAPIA Vedasi paragrafo dedicato a pag. 57</p> <p>ORMONOTERAPIA ADIUVANTE IN DONNA IN PREMENOPAUSA:</p> <ul style="list-style-type: none"> TAMOXIFENE <p>il trattamento endocrino adiuvante ormai consolidato sia nelle donne in premenopausa sia nelle donne in perimenopausa è rappresentato dal Tamoxifene 20 mg/os/die per 5 anni (AIOM 2020) indipendentemente dalle altre caratteristiche della neoplasia.</p> <ul style="list-style-type: none"> TAMOXIFENE + SOPPRESSIONE OVARICA



		<p>l'aggiunta della soppressione ovarica deve essere valutata in base al rischio di ricaduta della malattia valutato in relazione a caratteristiche della paziente (età) e del tumore (pT, pN, grading, livello di positività dei recettori ormonali, valore del Ki67)</p> <ul style="list-style-type: none"> • INIBITORE DELL'AROMATASI + SOPPRESSIONE OVARICA nelle donne in pre o peri-menopausa con tumore Her2 negativo e recettori ormonali positivi ad alto rischio di ripresa il trattamento con inibitore dell'aromatasi può essere preso in considerazione in alternativa al Tamoxifene (AIOM 2020) • TERAPIA EXTENDED CON TAMOXIFENE PER 10 ANNI considerata nelle donne con carcinoma mammario infiltrante operato con Er positivi e/o PgR positivi (studi ATLAS e aTToM) valutando il rapporto benefici/danni e il rischio di ripresa nella singola paziente. • TERAPIA EXTENDED CON INIBITORI DELL'AROMATASI PER 5 ANNI DOPO 5 ANNI DI TAMOXIFENE nelle donne in premenopausa trattate con tamoxifene per 5 anni, che durante il trattamento adiuvante sono andate in menopausa si considera il trattamento con Letrozolo per ulteriori 5 anni considerando il rapporto rischio/beneficio ed il rischio di ripresa della singola paziente. • TERAPIA EXTENDED DOPO SOPPRESSIONE OVARICA IN AGGIUNTA A TAMOXIFENE O INIBITORI DELL'AROMATASI: nelle pazienti trattate per 5 anni con soppressione ovarica + TAM o exemestane la prosecuzione con la terapia endocrina può essere considerata in rapporto al rischio beneficio e allo stato menopausale che deve essere valutato con dosaggi ripetuti al fine di accertarsi nella maniera più accurata dello stato di post menopausa. In premenopausa la sola somministrazione di AI non è in grado di sopprimere adeguatamente la sintesi ovarica di estrogeni. <p>ORMONOTERAPIA ADIUVANTE IN DONNA IN POST MENOPAUSA Nella donna in post menopausa con carcinoma mammario infiltrante operato ER positivo e PgR positivo candidate a trattamento ormonale adiuvante deve essere presa in considerazione in prima intenzione una terapia comprendente farmaci inibitori dell'aromatasi (AI). Gli AI steroidei (anastrozolo, letrozolo) e non steroidei (exemestane)devono essere considerati sovrapponibili in termini di efficacia. Nelle donne in cui è controindicato l'uso degli AI o che sviluppino tossicità (es. muscolo-scheletrica) nella pratica clinica viene considerata una terapia con Tamoxifene per 5 anni, oppure la sequenza Tamoxifene per 2-3 anni seguito da antiaromataseico per 3-2 anni.</p> <p>ORMONOTERAPIA: VALUTAZIONE RISCHI - BENEFICI Il marcato ipoestrogenismo indotto dalle terapie ormonali adiuvanti induce una accelerazione della perdita della massa ossea con aumentato rischio di fratture ossee. Un supporto con calcio e vitamina D3 per la prevenzione dell'osteoporosi o la sua correzione sono raccomandati con l'ausilio di una densitometria ossea periodica. Per le pazienti con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, in terapia ormonale adiuvante in postmenopausa e in premenopausa e in successiva menopausa indotta da chemioterapia adiuvante o da LH-RH la terapia con bifosfonati deve essere presa in considerazione sin dall'inizio della terapia ormonale adiuvante per ridurre il rischio di fratture ossee (AIOM 2020).</p>
C3	Chemioterapia + Terapia Monoclonale +/- Ormonoterapia	<p>CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE +/- TERAPIA BIOLOGICA RAZIONALE Una volta completato l'iter chirurgico è ormai consolidato il ruolo dei trattamenti sistemici adiuvanti con il fine di ridurre il rischio di recidiva locale o ricadute a</p>



distanza. La scelta fra le varie opzioni terapeutiche (terapia ormonale, polichemioterapia e terapia biologica anti HER2) presuppone la selezione delle pazienti candidabili in base alla classe di rischio, allo stato dei recettori ormonali, allo stato di HER2 e, in accordo con le linee guida NCCN 2020, le pazienti sono selezionate anche in base a fattori prognostici ulteriori (i.e. Grado tumorale, dimensioni della neoplasia T, stato linfonodale, e invasione vascolare). Momento fondamentale nella prescrizione di un trattamento è la fase del consenso informato: deve essere spiegato alla paziente in modo chiaro e adeguato alle sue capacità, il razionale della terapia e quindi i benefici attesi, le modalità di somministrazione e i possibili effetti collaterali. La paziente deve avere la possibilità di esprimere perplessità e preferenze di cui il clinico ha il dovere di prendere atto. Deve pertanto essere una scelta condivisa.

Si sottolinea che:

L'INTERVALLO OTTIMALE tra l'intervento chirurgico e l'avvio della chemioterapia adiuvante non è attualmente definito con certezza. Ciononostante, le metanalisi finora eseguite sono concordi nel fatto che l'intervallo tra chirurgia ed avvio della chemioterapia influenza l'outcome clinico. In particolare, si segnala significativo effetto detrimentalmente per un intervallo superiore a 90 giorni. Si raccomanda quindi un avvio del trattamento stabilito non appena la paziente abbia completato il decorso operatorio, preferibilmente entro le 4-8 settimane dall'intervento e comunque non oltre i 90 giorni.

DURATA OTTIMALE della chemioterapia adiuvante: da 4 a 8 cicli.

I dati derivanti dalle metanalisi e dagli studi clinici evidenziano che la polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia in termini di DFS e OS, pertanto nelle pazienti candidate a ricevere trattamento chemioterapico ad intento adiuvante dovrebbe essere presa in considerazione una polichemioterapia.

REGIMI POLICHEMIOTERAPICI DISPONIBILI:

Regimi di 1a generazione: combinazione di ciclofosfamida, methotrexate, fluorouracile (CMF) per 6-12 cicli. Considerare in pazienti con controindicazioni ad uso di antracicline o in pazienti che rifiutano in modo assoluto un'alopecia completa.

Regimi di 2a generazione: sono i regimi contenenti le antracicline. Si tratta di regimi mediamente più efficaci dei regimi CMF-like e si distingue nell'ambito degli stessi tra regimi a bassa efficacia (AC/EC x 4 cicli) e regimi ad alta efficacia (FEC/CEF, FAC/CAF per 6 cicli), gravati da una maggior tossicità acuta e tardiva, comprendente, in casi rari, insufficienza cardiaca congestizia e leucemia mieloide acuta.

Regimi di 3a generazione: comprendono regimi contenenti antracicline e taxani somministrati in sequenza (AC/EC/FEC x 3-4 cicli seguiti da taxano) oppure in combinazione (TAC/TEC). Mediamente superiori a quelli di seconda generazione in termini di rischio di recidiva e morte, sono inoltre caratterizzati da un migliore profilo di tossicità rispetto ai regimi di combinazione consentendo una riduzione della dose totale di antracicline. I regimi sequenziali sono associati ad un profilo di tossicità migliore rispetto ai regimi di combinazione, consentendo una riduzione di dose totale di antracicline, e di ridurre quindi l'incidenza di cardiotossicità.

Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2-negativo e linfonodi positivi, candidate a chemioterapia, gli schemi a base di antracicline e taxani dose-dense dovrebbero essere presi in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (AIOM 2020).



		<p>Schemi contenenti Taxani senza Antracicline: da considerare allo scopo di ridurre al minimo il rischio di cardiotoxicità (i.e: TC ciclofosfamide/docetaxel ogni 21 giorni per 4 cicli).</p> <p>TERAPIA ADIUVANTE CON AGENTI ANTI-HER2: L'inclusione del trastuzumab nei regimi chemioterapici per il carcinoma mammario HER2-positivo in stadio precoce comporta una riduzione del rischio di recidiva del 40%. Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2 positivo candidate ad un regime con antracicline seguite da un taxano è pratica clinica assodata iniziare il trastuzumab in concomitanza col Taxano, e poi proseguire in monoterapia fino al completamento di un anno (AIOM 2020).</p> <p>Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo di diametro uguale o inferiore a 1 cm e pN0, una terapia adjuvante comprendente trastuzumab può essere presa in considerazione come prima opzione.</p> <p>Nelle donne con carcinoma mammario operato HER2 positivo, diametro tumorale <3 cm, con linfonodi ascellari negativi o con al massimo un linfonodo ascellare micrometastatico confermato dopo dissezione ascellare completa, può essere considerato uno schema con paclitaxel e trastuzumab settimanale concomitante, quest'ultimo proseguito poi fino al completamento di un anno di trattamento (studio HERA).</p>
C4	Chemioterapia +/- terapia monoclonale	Vedasi punto precedente C3
C5	Radioterapia	Vedasi paragrafo dedicato a pag. 57
C6	Visita specialistica di controllo	<p>Lo scopo del follow up è di individuare le recidive locali o le ricadute a distanza, valutare l'aderenza alla terapia indicata, correggere o individuare le sue tossicità, monitorare tossicità tardive da chemioterapia</p> <p>Le visite di Follow-Up sono tenute in alternanza tra i clinici Oncologi e Radioterapisti Oncologi, nel rispetto delle calendarizzazioni previste. Per ulteriori dettagli fare riferimento al capitolo Follow up.</p>
S4	Recidiva o comparsa di metastasi?	In caso di recidiva locale di malattia o di comparsa di metastasi il caso verrà ridiscusso in TMD per la valutazione collegiale delle opzioni terapeutiche
S5	Malattia localmente avanzata?	<p>La recidiva locale può presentarsi sulla parete toracica dopo mastectomia, nella mammella trattata con chirurgia conservativa e in questo caso deve essere possibilmente distinta da un nuovo tumore ipsilaterale. L'intervallo di tempo, la distanza tra il tumore iniziale e la recidiva ipsilaterale e/o le caratteristiche istologiche dei tumori sono alcuni dei criteri che sono stati più spesso utilizzati nella diagnosi. Senonetwork ha elaborato un documento sui criteri topografici, temporali e morfologici-immunoistochimici per agevolare la distinzione tra recidiva locale mammaria e secondo tumore dopo QUART. Anche se mancano delle evidenze forti, formula delle raccomandazioni pratiche secondo le quali è verosimilmente un nuovo tumore quello che insorge oltre i 36 mesi dal primo intervento, o in quadranti differenti e/o in sedi distanti almeno 3cm (non nel contesto della cicatrice di QUART); che ha una morfologia differente, specie istotipo-tipo speciale e se appartiene ad una classe immunofenotipica/molecolare differente rispetto al tumore primitivo (Luminali vs HER+vs TN).</p> <p>La recidiva regionale include la ripresa di malattia ai linfonodi ascellari, sovraclaveari e mammari interni. Viene eseguita una stadiazione completa, la determinazione delle caratteristiche biologiche del tumore (recettori ormonali, HER2, Ki67) deve sempre essere ripetuta o mediante biopsia o asportazione.</p>



		I casi verranno discussi nel TMD e un trattamento loco(regionale) con intento radicale va sempre preso in considerazione, se fattibile, nelle pazienti non metastatiche, in quanto la recidiva locale o locoregionale non estesa impatta in modo marginale sulla sopravvivenza a lungo termine. Nella pianificazione saranno considerati i precedenti trattamenti (chirurgia, radioterapia e terapie mediche).
S6	Oligometastatica?	Nell'1-10% dei casi il tumore mammario si presenta come malattia oligometastatica, cioè sotto forma di una unica metastasi o di un numero limitato di metastasi (≤5 metastasi oppure limitate ad un singolo organo). In questi casi può essere appropriato adottare strategie di trattamento <u>aggressivo ed integrato (terapia sistemica e terapia loco-regionale)</u>
S7	Chirurgia indicata?	In caso di presenza di metastasi occorre valutare con attenzione la possibilità resettiva delle localizzazioni secondarie (controlaterali, epatiche, polmonari). Quando fattibile, deve essere considerata la biopsia della lesione metastatica, in quanto può aiutare a confermare la diagnosi di malattia metastatica (specialmente nel caso di singola metastasi) e può identificare lesioni non maligne o un nuovo primitivo. Inoltre, poiché, in un caso su otto, è riportata una variazione dello stato dei recettori nella metastasi rispetto al tumore primitivo, la biopsia del sito metastatico può fornire elementi utili per la scelta del trattamento sistemico ottimale.
C7	Chirurgia	Se fattibile si procederà a chirurgia asportativa della lesione secondaria.
S8	Radioterapia indicata?	Vedasi paragrafo dedicato a pag 57 Circa l'80% delle pazienti con neoplasia mammaria infiltrante è suscettibile di un trattamento conservativo che, in studi randomizzati, è risultato equivalente alla mastectomia (categoria di evidenza 1 del NCCN). La RT postoperatoria riduce il rischio relativo di recidiva omolaterale di circa il 75% rispetto alla sola chirurgia, impatta sulla sopravvivenza globale e, pertanto, deve essere considerata parte integrante del trattamento conservativo. La radioterapia esterna con frazionamento convenzionale viene somministrata sull'intera mammella dopo un intervallo di tempo dalla chirurgia variabile dai 2 ai 6 mesi in relazione al tipo di terapia medica adiuvante (chemioterapia, terapia ormonale) e ha una durata di 6 settimane.
C8	Radioterapia	Vedasi paragrafo dedicato a pag 57
S9	Terapia sistemica indicata?	CHEMIOTERAPIA: la chemioterapia adiuvante è l'unica terapia nei tumori RE, RPg HER2 negativi (Triplo negativo di tipo non speciale NST, duttali, lobulari o di tipo speciale ad alto rischio quali midollare e metaplasico o misti). In caso di T1 b, T1a, T- microinvasivo e pN1mic la decisione di praticare chemioterapia è supportata da dati limitati, particolarmente per le donne sopra i 70 anni. In caso di pT1a e pN0, la chemioterapia non dovrebbe essere considerata. Nei tipi istologici speciali a basso rischio (adenoideo-cistico e apocrino) con nodi negativi e senza altri fattori di rischio non è raccomandata nessuna terapia adiuvante ma solo l'osservazione.
C9	Terapia sistemica (Chemioterapia +/- Ormonoterapia +/- anti HER2)	K MAMMELLA METASTATICO Il 5% dei tumori mammari di nuova diagnosi presenta all'esordio malattia metastatica. L'introduzione di tecniche di imaging sempre più sensibili durante la stadiazione sta portando ad un progressivo aumento della percentuale di pazienti con malattia metastatica all'esordio. Dato che diventa più evidente nelle pazienti in stadio III e II con fenotipi più aggressivi. In presenza di una malattia metastatica la scelta del trattamento sistemico è legata agli obiettivi che si vogliono ottenere e tiene conto di diversi fattori: - Carico di malattia, - Caratteristiche biologiche di malattia,



- Presenza di eventuali sintomi e/o di crisi viscerale,
- Stato clinico generale della paziente,
- Preferenze della paziente.

Se la paziente è **OLIGOMETASTATICA** un trattamento medico di prima linea, eventualmente seguito da chirurgia sul tumore primitivo può portare a risposta completa/ "R0" ottenendo un chiaro beneficio in sopravvivenza.

Ciononostante, il valore della terapia chirurgica sul tumore primitivo nelle pz in IV stadio de novo è tuttora controverso e può essere considerato in pazienti selezionate (pz giovani con buon performance status, RE positivo, oligometastatiche o con solo metastasi ossee).

STADIO IV IN PAZIENTI CON PREGRESSO K MAMMARIO

La maggior parte delle diagnosi di malattia metastatica viene effettuata durante il follow-up successivo ai trattamenti per la malattia localizzata o, in una minore percentuale di casi, la recidiva si diagnostica in corso di terapia adiuvante. Il rischio di recidiva nel tempo dipende principalmente dallo stadio alla diagnosi e dal sottotipo molecolare (AIOM 2020).

In questo caso la scelta del trattamento sistemico tiene conto oltre che dei fattori precedentemente elencati nel caso di malattia metastatica "de novo" (carico di malattia, profilo biomolecolare, crisi viscerale, performans status della paziente e sue preferenze), dei precedenti trattamenti ricevuti e dell'intervallo libero da malattia.

In base ai fattori sopraelencati e al giudizio clinico espresso caso per caso si distingue in:

- **"Malattia indolente"** caratterizzata da un basso rischio di mortalità a breve termine (lungo intervallo libero da malattia (> 24 mesi dal termine della terapia adiuvante, interessamento metastatico prevalentemente osseo e/o ai tessuti molli, numero limitato di lesioni metastatiche);
- **"Malattia aggressiva"** con un rischio di mortalità a breve termine definibile come intermedio-alto (intervallo libero da malattia < 12 mesi dalla terapia adiuvante o ricaduta durante la terapia adiuvante, esordio con crisi viscerale, elevato numero di metastasi in organi multipli o con compromissione funzionale d'organo).

Anche nel caso di malattia metastatica è fondamentale una corretta informazione alla paziente: lo specialista oncologo di norma informa la paziente sugli obiettivi del trattamento, sulle modalità di somministrazione e sui possibili effetti collaterali e specifica che la malattia metastatica non è guaribile, ma che l'obiettivo della cura è quello di controllare i sintomi, di rallentare l'evoluzione ottenendo, nelle migliori ipotesi possibili, una cronicizzazione.

Nella gestione delle pazienti in Stadio IV diventa fondamentale la preservazione di una buona qualità di vita legata sia alla gestione degli effetti collaterali in corso di terapia attiva sia alla fase della palliazione. Questa "attenzione" nei confronti della paziente crea un rapporto di fiducia con il medico che la "prende in carico" e sancisce un'alleanza terapeutica di estrema importanza per diversi aspetti che ricadono anche sulla aderenza alle terapie proposte.

TUMORI CON RECETTORI ORMONALI POSITIVI HER2 NEGATIVO

Nelle pazienti con tumori recettori ormonali positivi e HER2 negativo, in assenza di crisi viscerale o di significativa compromissione funzionale e d'organo, la prima opzione di trattamento è la terapia endocrina in



associazione ad un CDK4/6 inibitore (palbociclib, ribociclib ed abemaciclib) La terapia endocrina + CDK4/6 inibitore è infatti in grado di fornire sopravvivenze simili (se non migliori) a quelle ottenute con chemioterapia, con *response rate* e tempo alla risposta simili a quelli che si ottengono con la chemioterapia, a fronte di un minor numero di effetti collaterali e di una migliore qualità di vita. L'utilizzo di terapie endocrine +/- biologiche dovrebbe proseguire (anche in linee successive) fino a quando sia possibile considerare la malattia endocrino-responsiva (L.G. AIOM 2020). La scelta dell'ormonoterapia in associazione è legata allo stato menopausale e prevede l'utilizzo in post menopausa di un AI o Fulvestrant; in pre o peri menopausa contempla l'aggiunta di LH-RH analogo.

In caso di controindicazioni ai farmaci biologici e/o di avvenuta terapia con un CDK4/6 inibitore in prima linea, appaiono opzioni ragionevoli l'utilizzo di fulvestrant in monoterapia oppure l'associazione di everolimus ed exemestane. Anche il passaggio a chemioterapia può essere considerato secondo pratica clinica comune, in particolare laddove vi sia una progressione precoce e massiva di malattia con compromissione della funzionalità d'organo (L.G. AIOM 2020).

TUMORI HER2 POSITIVI

Nei tumori HER2-positivi, il trattamento con combinazioni di chemioterapia ed agenti anti-HER2 è assodato come trattamento di prima scelta.

Nelle donne con carcinoma mammario avanzato HER2 positivo, candidate a ricevere chemioterapia in prima linea, l'associazione di pertuzumab, trastuzumab e chemioterapia dovrebbe essere considerata rispetto all'associazione di trastuzumab e chemioterapia (AIOM 2020)

Nelle donne in post-menopausa con tumori che co-esprimono i recettori ormonali, viene presa in considerazione come opzione terapeutica in casi selezionati (paziente con controindicazioni alla chemioterapia) (L.G. AIOM 2020) anche una combinazione di uno o più agenti anti-HER2 (lapatinib, trastuzumab, pertuzumab) ed inibitore delle aromatasi È prassi consolidata la prosecuzione del trattamento con anticorpi monoclonali anti-HER2 come mantenimento dopo terapia con chemioterapia/trastuzumab +/-pertuzumab.

In caso di malattia HER2 positiva e recettori ormonali positivi, dopo trattamento con chemioterapia/trastuzumab +/- pertuzumab, alla terapia anti HER2 di mantenimento appare ragionevole associare una endocrinoterapia di mantenimento.

TUMORI TRIPLO-NEGATIVI

Nei tumori senza espressione di HER2 né dei recettori ormonali, la chemioterapia appare al momento l'unica opzione di trattamento, eventualmente in associazione ad agenti biologici.

TERAPIA SISTEMICA: CHEMIOTERAPIA

In pazienti con tumore mammario metastatico con recettori ormonali negativi o con recettori ormonali positivi, in caso di malattia resistente alla terapia endocrina o in presenza di crisi viscerale, viene generalmente impiegato un trattamento chemioterapico:

- **POLICHEMIOTERAPIA:** rispetto alla monochemioterapia si osserva UN tasso maggiore di risposte obiettive e maggiore tempo alla progressione a fronte di una maggiore tossicità.

I regimi più frequentemente utilizzati sono: AC/EC, CMF, docetaxel/capecitabina, paclitaxel/gemcitabina, carboplatino/gemcitabina.

- **MONOCHEMIOTERAPIA:** Non esistono evidenze relative alla migliore sequenza di agenti chemioterapici in pazienti con carcinoma mammario avanzato. La scelta del trattamento si basa sulla considerazione di diversi



fattori, tra i quali i farmaci somministrati in fase adiuvante, le dosi raggiunte, la durata dell'intervallo libero ed il performance status. Per paclitaxel e nab-paclitaxel il trattamento settimanale è risultato più attivo e meno tossico del trattamento con docetaxel ogni tre settimane (L.G. AIOM 2020) Tra i farmaci che possono essere considerati più attivi, annoveriamo: Antracicline: adriamicina, epirubicina, doxorubicine liposomiali; Taxani: paclitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel; Anti-metaboliti: capecitabina; Alcaloidi della vinca: vinorelbina; Altri inibitori dei microtubuli diversi dai taxani: Eribulina, Cisplatino (maggiore attività è stata osservata in tumori insorti in donne con mutazione di BRCA1); Carboplatino

MALATTIA METASTATICA HER2- NEGATIVA: FARMACI BIOLOGICI

- **Bevacizumab:** anticorpo monoclonale umanizzato contro il VEGF (vascular endothelial growth factor) che inibisce l'angiogenesi dei tumori. È approvato con la seguente indicazione "in associazione a paclitaxel nel trattamento di prima linea del carcinoma mammario metastatico HER2-negativo e non ha indicazioni in associazione a qualsiasi altro chemioterapico.
- **Parp-inibitori:** Al momento della stesura di queste linee guida, i PARP-inibitori Olaparib (dal 28/2/2019) e Talazoparib (dal 9/10/2019) sono utilizzabili nell'ambito di programmi ad uso compassionevole nel carcinoma mammario metastatico HER2-negativo con mutazione BRCA germline: Olaparib per le pazienti con carcinoma mammario metastatico triplo-negativo con mutazione (VP) BRCA germline; Talazoparib per il trattamento di pazienti con mutazioni germinali BRCA1/2, affetti da carcinoma mammario HER2-negativo localmente avanzato o metastatico, indipendentemente dallo stato dei recettori ormonali
- **Immunoterapia:** Atezolizumab, un immune checkpoint inibitore contro il programmed death ligand 1 (PD-L1), è il primo agente immunoterapico approvato (per l'uso in combinazione con nabpaclitaxel) nel trattamento del tumore mammario. La combinazione di Nab-Paclitaxel + Atezolizumab è autorizzata da AIFA (Determina n. DG 757/2020 del 14/07/2020; Gazzetta Ufficiale serie generale n.188 del 28/07/2020) per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico i cui tumori presentino espressione di PD-L1 \geq 1% e non sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica.

METASTASI OSSEE - TERAPIA SISTEMICA

Le metastasi ossee rappresentano la prima sede metastatica nel 20-30% delle pazienti con tumore della mammella e più dell'80% delle pazienti che muore per tumore della mammella metastatico presenta lesioni ossee.

I farmaci utilizzati appartengono a due classi: **BIFOSFONATI** e **DENOSUMAB** il cui beneficio si concretizza nella riduzione degli eventi scheletrici, con controllo del dolore osseo, riduzione del rischio di frattura patologica, riduzione dell'utilizzo della radioterapia a scopo antalgico sulle lesioni ossee sintomatiche e infine nella riduzione della necessità di interventi locali quali la decompressione spinale.

Non tutte le sedi ossee sono sintomatiche e non tutte sono a rischio di evento scheletrico avverso. Per questo motivo il trattamento con bifosfonati e denosumab viene preso in considerazione come pratica clinica assodata in caso di evidenza di metastasi ossee litiche o miste che necessitino di trattamento per la riduzione del rischio di eventi scheletrici avversi oppure in caso di ipercalcemia (L.G AIOM 2020).



		<p>METASTASI CUTANEE - TRATTAMENTO CON ELETTROCHEMIOTERAPIA</p> <p>L'elettrochemioterapia consiste nella somministrazione endovenosa di chemioterapico (bleomicina o cisplatino) e nell'applicazione locale sul tumore di speciali aghi elettrodi a esposizione fissa o variabile. L'impulso elettrico favorisce l'elettroporesi cellulare, cioè l'apertura di canali cellulari rendendo la cellula più permeabile al chemioterapico.</p> <p>La metastasi cutanea ha un forte impatto negativo sulla vita del paziente oncologico. Quando la chirurgia, la chemioterapia e la radioterapia hanno esaurito la propria efficacia, l'elettrochemioterapia può migliorare la qualità di vita della paziente con efficace effetto locale nell' 80% dei casi trattati.</p> <p>L'elettrochemioterapia fornisce un'efficace palliazione nel trattamento di lesioni dolorose, ulcerate o sanguinanti e in casi particolari può essere impiegata anche a scopo neoadiuvante.</p>
C10	Visita spec. CTRL	<p>Le visite di Follow-Up sono tenute in alternanza tra i clinici Oncologi e Radioterapisti Oncologi, nel rispetto delle calendarizzazioni.</p> <p>Per ulteriori dettagli fare riferimento al capitolo Follow up.</p>
S10	Stabile?	<p>La paziente permane in trattamento sintomatico finché le condizioni cliniche e la disponibilità di opzioni terapeutiche lo permettono</p> <p>Nel caso di comparsa di nuove metastasi verranno rivalutate tutte le opzioni terapeutiche possibili.</p>
S11	Spazio terapeutico?	<p>Sono considerati privi di spazio terapeutico attivo le pazienti affette da neoplasia mammaria in stadio avanzato e/o metastatico non suscettibili di trattamenti antitumorali attivi per le seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none">• Scadute condizioni cliniche (performance status secondo ECOG ≥ 3)• Presenza di co-morbidità di grave entità che controindicano i trattamenti antitumorali• Condizione di cachessia neoplastica• Pazienti in stadio terminale (aspettativa di vita ≤ 3 mesi)• Pazienti plurichemiotratate, per i quali non sono prevedibili ulteriori trattamenti alternativi <p>Tali pazienti saranno presi in carico o da ambulatori di cure Palliative o da strutture extra ospedaliere quali Cure Palliative Domiciliari e/o Hospice nelle fasi terminali di malattia.</p>



RADIOTERAPIA

Circa l'80% delle donne con diagnosi di carcinoma della mammella durante il percorso terapeutico necessita della radioterapia (RT), con indicazioni e finalità diverse. A tutte le pazienti deve essere offerto un trattamento personalizzato, tecnicamente adeguato dal punto di vista clinico e organizzativo.

La radioterapia può essere:

- **Complementare** alla chirurgia per la bonifica locoregionale, per ridurre il rischio di recidiva locale e ha finalità curative;
- **Esclusiva** in tumori non operabili o nel carcinoma infiammatorio.
- **Sintomatica-palliativa** per trattare sedi metastatiche nello stadio IV;

La radioterapia è indicata nei carcinomi infiltranti e nel carcinoma duttale in situ.

Dal punto di vista operativo distinguiamo i seguenti contesti clinici:

- Radioterapia convenzionale (Whole Breast – RT parziale (PBI), RT parziale ipofrazionata (APBI) dopo interventi chirurgici conservativi;
- Radioterapia IORT;
- Radioterapia delle stazioni linfonodali dopo chemioterapia neoadiuvante;
- Radioterapia dopo mastectomia (PMRT: Post-Mastectomy RT);
- Radioterapia in casi particolari: nelle recidive e ritrattamenti, nelle pazienti giovani (età < 40 anni), nelle pazienti anziane, nei tumori della mammella maschile;
- Radioterapia nel carcinoma in situ;
- Radioterapia in caso di malattia metastatica;

FORME NON INVASIVE

Per i casi di **DCIS** a basso rischio la RT postoperatoria riduce in modo significativo l'incidenza di recidive locali. Al momento non vi è nessuna forte evidenza scientifica che identifichi un sottogruppo di pazienti a basso rischio, tale da non trarre beneficio dalla RT postoperatoria. Si può considerare la possibilità di omettere la RT soltanto nelle forme con rischio di recidiva molto basso (T unicentrico, di basso grado, con margini negativi e adeguati, di almeno ≥ 2 mm. Tale opzione deve essere opportunamente discussa e condivisa con la paziente).

Ca duttale in situ: radioterapia postoperatoria della mammella residua, dopo intervento conservativo. (*Eventuale boost dopo whole breast: non ci sono dati conclusivi sul vantaggio di praticarlo e può essere proposto alle pz età $\leq 45/50$ aa con DCIS in 3, ma l'opzione terapeutica ottimale è la chirurgia.*)

RT convenzionale sull'intera mammella 50Gy, 2Gy, 25Fr;

- boost 16 Gy con frazionamento convenzionale in caso di **margini "close"** ≤ 2 mm.
- boost 16 Gy con frazionamento convenzionale in caso di **margini "focalmente" positivi.**



RT Ipofrazionata sull'intera mammella 40.5Gy; 2.7Gy; 15Fr;

Nei casi di margini di resezione positivi l'eventuale revisione chirurgica deve essere discussa in prima istanza con il team multidisciplinare (TMD).

Ca lobulare in situ - Non vi è indicazione alla radioterapia.

FORME INVASIVE

CARCINOMI INFILTRANTI (tutti gli istotipi): la radioterapia sul parenchima mammario residuo è indicata in tutte le pazienti sottoposte a intervento conservativo.

CONTROINDICAZIONI ALLA RADIOTERAPIA

Sono controindicazioni assolute:

- 1) Stato di gravidanza
- 2) Incapacità a mantenere set-up di trattamento
- 3) Malattie collagene in fase attiva (LES, Sclerodermia, Dermatomiosite)

Sono controindicazioni relative:

- 1) Precedente irradiazione degli stessi volumi toracici; in questi casi si rivalutano i dati tecnici relativi alla precedente irradiazione. Laddove possibile questi casi dovrebbero essere discussi all'atto della pianificazione chirurgica.
- 2) Gigantomastia.
- 3) Malattie del collagene in fase quiescente (LES, Sclerodermia, Dermatomiosite)

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT)

Una modalità di radioterapia complementare è la IORT, irradiazione parziale della mammella con trattamento limitato al solo letto tumorale e al tessuto mammario limitrofo; viene praticata durante l'intervento chirurgico, in sala operatoria, dopo asportazione della lesione, utilizzando acceleratore portatile dedicato. Tale approccio non rappresenta uno standard terapeutico, ma è consigliato nelle pazienti anziane con early stage e con deficit funzionali per mobilità delle braccia (braccia bloccate per l'estensione per varie cause e/o comorbidità) oppure pz. affette da patologie che impediscono posizionamento e immobilizzazione durante il trattamento RT (comorbidità psichiatriche).

La IORT è consigliata ed è proposta come opzione in tutte le pazienti che devono essere sottoposte al boost sul letto tumorale.

I VANTAGGI della IORT possono essere:

- **Radiobiologici** legati all'eliminazione dell'intervallo di tempo responsabile del ripopolamento cellulare;
- **Clinici** in quanto l'irradiazione del solo volume bersaglio evita, con le opportune precauzioni, l'esposizione della cute e degli organi toracici sottostanti, con vantaggi evidenti in termini di riduzione del rischio di complicanze post attiniche;
- **Tecnici** in quanto l'irradiazione del volume bersaglio è preceduta dal posizionamento dell'apparecchiatura sotto visione diretta, evitando l'imprecisa localizzazione dell'erogazione e consente una omogenea distribuzione di dose;



- **Psicologici e socioeconomici** poiché offre la possibilità di effettuare il trattamento radiante in un'unica seduta contestualmente all'intervento chirurgico ed evita alla paziente il disagio fisico, psicologico, socioeconomico di un trattamento altrimenti lungo;
- **Organizzativo-sanitario** in quanto determina un notevole snellimento delle liste di attesa dei centri di radioterapia.

Il trattamento è accettabile per pazienti con età ≥ 50 anni, con tumore non lobulare invasivo, unifocale, pT1-2 (≤ 30 mm) pN0 (early stage), senza presenza di estesa componente intraduttale e invasione linfovaskolare, con margini negativi di almeno 2 mm (Raccomandazioni GEC-ESTRO 2010); può inoltre essere presa in considerazione per le pazienti impossibilitate a effettuare radioterapia esterna, purché presentino i criteri GEC-ESTRO 2010. La paziente deve essere adeguatamente informata sul rischio e sulle implicazioni di tale scelta.

L'irradiazione della mammella in toto è considerata lo standard nel trattamento conservativo del carcinoma mammario, e parimenti, l'irradiazione della parete toracica e/o e della fossa sovraclavare omolaterale, dopo mastectomia, in presenza di condizioni cliniche particolari ($\geq T3$, $N+\geq 4$ linfonodi ascellari metastatici, margini chirurgici infiltrati). Tale trattamento è in grado di ridurre il rischio di ricadute locali e di mortalità per tumore. Per una corretta prescrizione è importante conoscere i dati chirurgici e i dati patologici.

RADIOTERAPIA DOPO CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

La chemioterapia neoadiuvante (NeoAdjuvant ChemoTherapy, NACT) può rendere operabili neoplasie localmente avanzate, favorendo la chirurgia conservativa e può portare alla negativizzazione dell'ascella. Dopo linfadenectomia ascellare successiva a chemioterapia neoadiuvante l'indicazione all'irradiazione delle stazioni linfonodali è generalmente basata sui fattori di rischio rappresentati dallo stato clinico linfonodale, la dimensione della neoplasia primaria e la risposta al trattamento chemioterapico. Gli studi NSABP B-18 e B-27 hanno dimostrato che il rischio di recidiva linfonodale appare correlato anche alla presentazione clinica (2-3% a 10 anni nel gruppo cN0 versus 7-8% nel gruppo cN+) e alla risposta alla chemioterapia (inferiore al 2% nelle pazienti con risposta patologica completa). Da questo deriva che in pazienti in stadio clinico II (cT1-2 cN1; cT2- 3 cN0) e in stadio III (ogni cT cN2; cT3 cN1; cT4), è indicata l'irradiazione delle stazioni linfonodali regionali dopo NACT e ALND in presenza di linfonodi patologici (pN+) dopo chemioterapia neoadiuvante, indipendente dalla risposta della lesione primitiva. E' auspicabile una valutazione personalizzata in ambito multidisciplinare per la formulazione della strategia terapeutica da condividere con la paziente adeguatamente informata. In accordo con le principali linee guida internazionali, il trattamento standard prevede la somministrazione di 45-50,4 Gy con frazionamento convenzionale (1,8-2 Gy/die, in 5 frazioni settimanali) su parete/mammella e stazioni linfonodali. Queste ultime includono la regione sovra e infraclavare. La RT precauzionale estesa ai linfonodi della catena mammaria interna omolaterale è indicata al momento solo in presenza di un documentato interessamento delle catene mammarie. Sono previsti anche schemi ipofrazionati. Dopo chemioterapia neoadiuvante vi è la possibilità di ottenere fino al 30% di risposte patologiche complete a livello ascellare; per tale ragione va affermandosi la biopsia del linfonodo sentinella dopo chemioterapia neoadiuvante (tranne nel cT4) per permettere alla donna un intervento conservativo riducendo il rischio di linfedema. Il timing di esecuzione della metodica rimane controverso, si concorda sulla opportunità di effettuarlo dopo chemioterapia neoadiuvante. Il trattamento radiante dell'ascella varia dopo biopsia del linfonodo sentinella a seconda dello stadio di malattia.



La decisione di praticare la radioterapia postoperatoria deve essere pertanto presa sulla base delle caratteristiche cliniche iniziali del tumore (cT e cN) e delle informazioni acquisite dopo l'intervento chirurgico (ypT e ypN).

- **Stadi IIA IIB IIIA:** indicazione a radioterapia post-operatoria in base allo stadio iniziale di malattia, risposta alla terapia sistemica primaria, al tipo di chirurgia conservativa o demolitiva. Dopo chirurgia conservativa il trattamento radiante è sempre indicato con volumi che variano a seconda della positività linfonodale. Dopo mastectomia, la radioterapia può essere omessa nel caso di risposta completa patologica su T e N. I recenti risultati di un'analisi combinata degli studi NSABP 18 e 27 suggeriscono di valutare le indicazioni alla RT e la scelta dei volumi in base alla risposta patologica alla chemioterapia primaria, risultata il più importante fattore di rischio per il controllo locale di malattia. Pertanto, dopo mastectomia, la parete toracica e i drenaggi linfonodali dovrebbero essere irradiati in presenza di linfonodi patologici, mentre la RT potrebbe essere omessa se si ottiene una Risposta Completa sia su T che su N. Nei casi in cui la malattia residua solo a livello mammario, l'indicazione alla RT dovrebbe tener conto dell'eventuale presenza di altri fattori di rischio (estensione della malattia residua, età giovane, presenza di invasione linfovaskolare, assenza di recettori ormonali, margini positivi o entro 1-2 mm)
- **Stadi IIIB IIIC e carcinoma infiammatorio** (o localmente avanzati) è sempre indicata radioterapia su mammella residua o parete toracica e drenaggi linfonodali. La dose totale prevista è analoga a quella dopo trattamento conservativo/demolitivo eseguito in prima istanza, con frazionamento convenzionale.

Tabella riassuntiva

Neoplasia mammaria - RT su linfonodi post terapia neoadiuvante (NACT)

Se linfadenectomia	Se biopsia del linfonodo sentinella	
	LS Positivo	LS Negativo
Stadio clinico II (cT1-2cN1; cT2-3cN0) Stadio III (ogni cTcN2; cT3cN1; cT4) è indicata in presenza di linfonodi ascellari e/o mammari interni patologici 45-50,4 Gy 1,8-2 Gy/die - 5 frazioni settimanali	cT3-T4, cN2-N3 e/o con SLNB positiva dopo NACT ALND e successiva RT di stazioni linfonodali non trattate chirurgicamente (III livello e SC, +/- IMN)	cT1-2cN0-1 e cT3cN0 con SLNB negativa dopo NACT basso rischio di ricaduta loco-regionale ($\leq 10\%$ dopo ALND) NO RT sulle stazioni linfonodali non dissecate



RADIOTERAPIA POST QUADRANTECTOMIA

La radioterapia sulla mammella residua dopo chirurgia conservativa è utilizzata per ridurre il rischio di recidiva locale in tutte le forme istologiche (duttali e lobulari) di neoplasia mammaria.

IRRADIAZIONE IN TOTO DELLAMAMMELLA (Whole Breast)

Rappresenta il trattamento standard dopo chirurgia conservativa in quanto si ottiene una riduzione statisticamente significativa delle recidive rispetto alla sola chirurgia, inoltre ha un impatto sulla diminuzione assoluta della mortalità per malattia e per ogni causa. L'irradiazione comprende tutta la mammella, con **frazionamento convenzionale** (50-50,4 Gy in 25-28 frazioni) o **moderato ipofrazionamento** (40-42,5 Gy in 15-16 frazioni). L'erogazione di un sovradosaggio al letto operatorio (di 10-16 Gy in 4-8 frazioni), sede della maggior parte delle recidive, sarà preso in considerazione se di reale impatto clinico. E' stato dimostrato infatti che il sovradosaggio riduce l'incidenza di recidiva in donne di ogni età, con effetto più evidente nelle donne giovani (età < 40 anni).

IRRADIAZIONE PARZIALE DELLA MAMMELLA (PBI/APBI), con EBRT (Eternal Beam Radiotherapy).

Vantaggi: riduzione durata della terapia radiante e minore dose agli organi sani limitrofi per i piccoli volumi di ghiandola mammaria residua trattati.

Con la APBI si eliminano gli inconvenienti di un lungo ciclo di radioterapia con scarsa compliance delle pazienti anziane e delle donne in attività lavorativa o che risiedono lontano dai Centri di radioterapia. Società scientifiche internazionali hanno da tempo formulato alcune raccomandazioni sulla selezione delle pazienti per l'impiego della APBI nella pratica clinica e al di fuori di clinici controllati. Nel 2017 la Società Americana di Radioterapia Oncologica (ASTRO), ha tracciato i criteri per identificare le pazienti che possono beneficiare della APBI. La schedula di trattamento adottata prevede l'erogazione di una dose totale di a 38,5 Gy in 10 frazioni da 3,85 Gy, una volta al giorno per cinque giorni a settimana, da lunedì a venerdì per una durata complessiva di due settimane. Modelli radiobiologici noti suggeriscono che una schedula di trattamento di 38.5 Gy in 10 frazioni da 3,85 Gy ciascuna dovrebbe corrispondere ad una dose biologica equivalente (BED) di 45 Gy in frazioni da 1,8 Gy, assumendo per il tumore mammario un rapporto α/β pari a 10. Il volume al quale viene erogata la dose è definito a partire dalle tre clips amagnetiche lasciate durante l'intervento chirurgico sul letto neoplastico in modo da permettere una migliore individuazione spaziale del target. Poiché l'età è uno dei fattori più importanti per il rischio di recidiva locale in donne con neoplasia della mammella, viene raccomandata l'APBI a donne di età superiore ai 50 anni.

E' importante escludere la multifocalità, multicentricità e bilateralità della malattia.

- Criteri di selezione per APBI: pT \leq 3 cm (su istologico definitivo), Età > 50 anni, pN0 R0 (margini indenni \geq 2 mm), T unicentrico/unifocale.
- Criteri di esclusione per APBI: Chemioterapia neoadiuvante, Progressiva neoplasia mammaria, LIN grado II/III estesa CDIS < 25%, Linfangioinvasione presente, pN2.



BRACHITERAPIA INTERSTIZIALE DELLA MAMMELLA HDR (High Dose Rate)

Tecnica Radioterapica alternativa alla Radioterapia a fasci esterni per effettuare APBI (Accelerated Partial Breast Irradiation): è una metodica Radioterapica che consiste nell'infissione di cateteri transcutanei nel letto operatorio, all'interno dei quali verrà veicolata una sorgente di Iridio¹⁹². Il trattamento di Brachiterapia interstiziale HDR viene effettuato la settimana successiva all'intervento chirurgico.

Le dosi Radioterapiche utilizzate sono:

- 34 Gy in 10 frazioni (2 frazioni al dì a distanza di almeno 6 ore) in 5 giorni.
- 30 Gy in 6 frazioni (2 frazioni al dì a distanza di almeno 6 ore) in 3 giorni.

I criteri di selezione e di esclusione sono gli stessi della APBI con EBRT (External Beam Radiotherapy).

RT IPOFRAZIONATA su tutta la mammella.

Studi randomizzati hanno mostrato una minima differenza in termini di controllo locale e sopravvivenza tra il regime di frazionamento convenzionale (CF-WBI) e la RT ipofrazionata su tutta la mammella (HF-WBI), dopo intervento conservativo per i tumori allo stadio iniziale. Le linee guida ASTRO del 2018 (4) ammettono l'uso dell'ipofrazionamento in donne giovani, fino a qualche anno fa escluse dall'ipofrazionamento nel timore di un maggior rischio di recidiva locale, in qualsiasi stadio previsto è quello di trattare l'intero seno purchè nella tecnica non è richiesto un campo aggiuntivo per coprire i linfonodi regionali, ed infine il volume di tessuto mammario che riceve il 105% della dose prescritta deve essere ridotto al minimo indipendentemente dal dosaggio-frazionamento. Persiste l'esclusione dall'ipofrazionamento di donne con mammelle voluminose, forti fumatrici, con complicanze infettive o importante edema nel postoperatorio: tali fattori aumentano infatti il rischio per insorgenza di fibrosi.

SCHEDULE DI TRATTAMENTO RADIANTE

Nei protocolli di **RT CONVENZIONALE WHOLE BREAST** la dose totale è di:

- 50 Gy con frazionamento convenzionale di 2.0 Gy /die.
- Boost dopo RT Convenzionale 10 Gy, 2Gy, 5Fr,
- Boost dopo RT Convenzionale (margin close<2mm) 16Gy ,2 Gy, 8Fr

Nei protocolli di **RT IPOFRAZIONATA WHOLE BREAST** la dose totale è di:

- 40.5 Gy, in 15 frazioni, dose frazione di 2.7 Gy/die
- Boost dopo RT Ipofrazionata in base a fattori biomolecolari di rischio di recidiva 10Gy, 2.5Gy, 4Fr;

Ultra-ipofrazionato sull'intera mammella 25Gy, 5Gy/Fr (1Fr a settimana in 5 settimane)

Nei **PROTOCOLLI DI RT IPOFRAZIONATA APBI** (Accelerated Partial Breast Irradiation) con EBRT (External Beam Radiotherapy) la dose totale è di:

- 38.5Gy, in 10 frazioni, dose frazione di 3.85Gy/die



Nei protocolli di **BRACHITERAPIA HDR** (High Dose Rate) le dosi utilizzate sono:

- 34 Gy in 10 frazioni (2 frazioni al dì a distanza di almeno 6 ore) in 5 giorni.
- 30 Gy in 6 frazioni (2 frazioni al dì a distanza di almeno 6 ore) in 3 giorni.

STAZIONI LINFONODALI - IRRADIAZIONE DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

I linfonodi ascellari si irradiano solo in caso di documentato interessamento o in caso di linfonodo/i sentinella positivo non seguito da svuotamento ascellare in base ai fattori di rischio. La non effettuazione della chirurgia ascellare va discussa in TMD al momento dell'esame istologico definitivo.

• **se N+ (≥ 4):** radioterapia della ghiandola mammaria residua, con eventuale sovradosaggio del letto neoplastico e irradiazione profilattica della fossa sovraclaveare ipsilaterale;

• **se N+ (1-3):** radioterapia della ghiandola mammaria residua, con eventuale sovradosaggio del letto neoplastico. Valutare con attenzione la possibilità di irradiare anche la fossa sovraclaveare in presenza di fattori prognostici sfavorevoli: età < 40-45aa, T>3.5-4.0 cm, negatività recettoriale, invasione linfo-vascolare, grading elevato, nodal ratio (rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escissi) superiore a 20-25%, in quanto senza RT il tasso di recidiva loco regionale è > 20%.

• **se N0:** radioterapia della mammella residua, con sovradosaggio del letto tumorale. Il LINAC (LINEar ACcelerator) utilizza fotoni di energia standard 6MV. Raramente si utilizzano energie più elevate. La pianificazione avviene in tecnica Hybrid-IMRT/Full IMRT.

DOSAGGIO

Sulle stazioni linfonodali dopo chirurgia conservativa

- RT **convenzionale:** 50 Gy con frazionamento convenzionale di 2.0 Gy /die.
- RT **ipofrazionata:** 40.5 Gy, in 15 frazioni, dose frazione di 2.7 Gy/die.

I linfonodi catena mammaria interna: si irradiano solo in caso di documentato interessamento

RADIOTERAPIA LOCOREGIONALE DOPO MASTECTOMIA

L'indicazione all'irradiazione della parete toracica dopo mastectomia si pone se vi sono neoplasie di dimensioni ≥ 4-5 cm (alcuni T2, T3, T4), oppure in presenza di margini positivi o close (distanza < 1 mm) anche in caso di T2, dimensioni tumorali ≥ 3,5-4 cm · negatività recettoriale · presenza di invasione linfovaskolare · estensione extracapsulare nella metastasi linfonodale · grading elevato · rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escissi (nodal ratio) > 20- 25% (23-30) In presenza di tali fattori il rischio di recidiva loco-regionale, senza RT, può superare il 20%, con conseguente impatto negativo sulla sopravvivenza globale e va pertanto considerata in team multidisciplinare (**TMD**) l'opzione terapeutica dell'irradiazione e consenso adeguatamente informato della donna.



La radioterapia della parete toracica anteriore e della fossa sovraclaveare ipsilaterale è indicata in presenza di almeno 1 dei seguenti fattori di rischio:

- a) $\geq T3$
- b) Margini positivi o dubbi
- c) $N+ \geq 4$ linfonodi ascellari metastatici

Si deve considerare con attenzione la irradiazione della parete toracica anteriore e della fossa sovraclaveare ipsilaterale in caso di:

- d) $N+ (1-3)$ (vedi radioterapia dopo quadrantectomia);
 - La radioterapia della parete toracica anteriore viene inoltre praticata nei casi
- e) $N0, T \leq 5$ cm, margini < 1 mm;

DOSAGGIO

La dose totale dopo mastectomia è di:

- 50Gy sulla parete toracica e 50 Gy sulla loggia sovra-sottoclaveare omolaterale con frazionamento convenzionale di 2.0Gy/die;
- 40.5Gy sulla parete toracica e loggia sovra-sottoclaveare omolaterale con ipofrazionamento di 2.7Gy/die;
- 60 Gy con frazionamento convenzionale di 2.0 Gy/die sulla parete toracica e 50 Gy nelle aree di drenaggio linfatico in caso di mastite carcinomatosa;

DOSE SULLE STAZIONI LINFONODALI DOPO MASTECTOMIA:

Nei protocolli di RT convenzionale:

- 50 Gy con frazionamento convenzionale di 2.0 Gy /die.

Nei protocolli di RT ipofrazionata:

- 40.5 Gy, in 15 frazioni, dose frazione di 2.7 Gy/die.

I linfonodi catena mammaria interna: si irradiano solo in caso di documentato interessamento

CASI PARTICOLARI

PAZIENTI ANZIANE

Circa il 45% dei tumori mammari si manifesta in donne di età superiore ai 65 anni e il 33% si registra in quelle di età >70 anni. Le indicazioni al trattamento conservativo e demolitivo sono sovrapponibili a quelle delle pazienti più giovani, ma devono tener conto della possibilità per la paziente, in caso di terapia conservativa, di poter ricevere un trattamento radioterapico adiuvante. Alcuni studi hanno valutato, in pazienti di età superiore a 70 anni con malattia in stadio T1-2 N0, trattate con chirurgia conservativa, a basso rischio, con recettori positivi e avviate a terapia ormonale, la possibilità di omettere la RT. In tutti i casi il tasso di recidiva locale è risultato più alto senza RT [9% versus 2%, 9% versus 2% mentre non vi erano differenze significative in termini di OS e incidenza di metastasi a distanza. Martelli G. ha riportato, dopo un follow up di 15 anni, una differenza significativa in termini di ripresa ipsilaterale di malattia solo per le pazienti di età >70 anni con malattia T2, mentre le pazienti con malattia in stadio T1 presentavano gli stessi tassi di recidiva ipsilaterale sia se trattate con RT sia se trattate solo con OT. Nonostante questi dati, non esiste attualmente un criterio assoluto di esclusione dalla



radioterapia adiuvante dopo BCS sebbene la sua omissione costituisca un'ipotesi praticabile, si può valutare l'opzione per l'omissione della radioterapia complementare alla chirurgia conservativa per tutte le donne con età > 80 anni in base ai fattori di rischio biomolecolare e dopo assessment geriatrico in base alle comorbidità e alla compliance della paziente.

TUMORI DELLA MAMMELLA MASCHILE

Il carcinoma mammario maschile rappresenta meno dell'1% di tutti i carcinomi della mammella. Il riscontro può essere ritardato per la rarità della patologia; spesso si tratta di forme avanzate alla diagnosi e, di conseguenza, la mortalità può essere più elevata rispetto alla patologia analoga della donna, anche se la storia naturale e i fattori prognostici non differiscono nei due sessi. I dati relativi al trattamento non sono desumibili da studi randomizzati, bensì da valutazioni retrospettive, vista la rarità della patologia. Se la neoplasia è operabile, l'intervento di elezione è la mastectomia, poiché la ridotta dimensione della mammella e la frequente localizzazione retroareolare, con eventuale interessamento del capezzolo, rendono difficoltosa la chirurgia conservativa. A giudizio clinico la valutazione di interessamento linfonodale ascellare può essere limitata alla sola biopsia del linfonodo sentinella. La RT post-operatoria va effettuata nei rari casi sottoposti a chirurgia conservativa e, dopo mastectomia, nelle situazioni ad alto rischio di ricaduta locale. Le indicazioni alla RT e le tecniche di trattamento sono analoghe a quelle per la patologia femminile.

RECIDIVE E RITRATTAMENTI

Il trattamento delle recidive locali di neoplasia della mammella costituisce un fondamentale capitolo dell'approccio interdisciplinare a questa patologia; la recidiva loco-regionale si verifica nel 5-15% delle pazienti nonostante i trattamenti ricevuti (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group EBCTCG 2011 e 2014). Studi dimostrano che nel 60-95% dei casi la recidiva è localizzata nella mammella ipsilaterale o sulla parete toracica (Danish Breast Cancer Co-operative Group DBCG 2006); inoltre, se la recidiva compare nei primi 2 anni dopo il trattamento iniziale, risulta associata a una prognosi peggiore. In questi casi la mastectomia rappresenta l'opzione terapeutica principale secondo linee guida internazionali (NCCN 2019); tuttavia numerosi studi hanno valutato l'impatto in termini di OS, nei casi di ripresa locale di malattia, di una seconda chirurgia conservativa associata a irradiazione parziale della mammella (Sedlmayer F 2013). La tecnica di re-irradiazione parziale per la quale esistono i dati più consistenti è la brachiterapia (Hannoun-Levi JM, studio multicentrico GEC-ESTRO 2013); la dose media erogata era compresa tra 46 Gy (LDR) e 50.4 Gy (PDR), la percentuale di complicanze G3 e G4 riportata era rispettivamente del 10% e 1% con un risultato cosmetico definito eccellente o buono nell'85% dei casi. La re-irradiazione parziale però può essere eseguita anche attraverso tecniche diverse dalla brachiterapia; lo studio di fase II RTOG 1014, tutt'ora in corso, sta valutando una seconda chirurgia conservativa associata a re-irradiazione parziale con tecnica 3D conformazionale. I dati preliminari del follow up a 1 anno, presentati all'ASTRO 2015, mostrano una bassissima incidenza di tossicità cutanea di grado 3.

DONNE GIOVANI DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

Il 6%-7% dei nuovi casi diagnosticati di tumore alla mammella si presenta in donne di età inferiore ai 40 anni e ne costituisce una delle principali cause di morte.



Le **donne < 35 anni** non sono inserite in programmi di screening e pertanto la diagnosi di neoplasia, sia carcinoma in situ che infiltrante, viene generalmente posta per il riscontro di un reperto clinico più o meno occasionale.

A causa della densità del parenchima ghiandolare lo studio con mammografia può essere gravato da minor sensibilità e può essere integrato con l'ecografia mammaria, la risonanza magnetica e la tomosintesi.

Anche il **counselling genetico** dovrebbe essere preso in considerazione in quanto le giovani donne con tumore della mammella hanno maggior rischio di avere una mutazione a carico dei geni BRCA1 o BRCA2.

Nelle pazienti giovani, oltre al frequente riscontro di grading istologico elevato, presenza di invasione vascolare, elevati valori di Ki67, positività di HER2, recettori ormonali non espressi e familiarità, impatta negativamente sulla prognosi proprio la giovane età alla diagnosi.

Nonostante nelle donne giovani sia stato documentato un maggior rischio di recidiva locale e una maggiore incidenza di fenotipi aggressivi, **non è dimostrato che l'intervento di mastectomia rispetto alla chirurgia conservativa conferisca un vantaggio** in termini di sopravvivenza, né sembrerebbe incidere sulla sopravvivenza la mastectomia profilattica controlaterale. Per consentire la preservazione dell'integrità corporea, le neoplasie invasive in fase iniziale sono trattate preferibilmente con chirurgia conservativa, seguita da radioterapia postoperatoria. Per l'elevato rischio di recidiva locale (11-15%), che sembrerebbe anche correlata ad un minor intervallo libero da metastasi, è necessaria la radicalità chirurgica e margini negativi.

Il trattamento radiante delle neoplasie mammarie nelle pazienti giovani necessita di ottimizzazione di volumi e dosi, a causa della maggiore aggressività delle neoplasie in questa fascia di età, sebbene il trattamento radioterapico postoperatorio ipofrazionato dopo chirurgia conservativa sembrerebbe essere efficace almeno quanto il frazionamento convenzionale in termini di riduzione della recidiva loco-regionale anche nelle pazienti di età inferiore 50 anni.

Le donne giovani beneficiano del boost su letto operatorio (**IORT**), in maniera particolare quando la neoplasia infiltrante è associato al carcinoma in situ, mentre non vi sono dati a sufficienza a supporto dell'irradiazione parziale (vedi capitoli sull'APBI e su trattamento dopo chirurgia conservativa).

In caso di **mastectomia**, le indicazioni alla radioterapia postoperatoria e i volumi di trattamento non differiscono da quelle per le pazienti di altre fasce d'età, sebbene sia opportuno considerare che i fattori biologici sfavorevoli e la giovane età possano definire l'opportunità di un trattamento radiante, anche in presenza di un numero di linfonodi ascellari positivi inferiore a 4 o, secondo alcuni autori, addirittura in caso di linfonodi negativi.

Nei casi trattati con **chemioterapia neoadiuvante**, le indicazioni e i volumi d'irradiazione dovrebbero tenere conto sia dello stadio pretrattamento che dello stadio patologico. La chemioterapia neoadiuvante migliora in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale in donne giovani, soprattutto in caso di risposta patologica completa.

Anche il **carcinoma in situ** presenta spesso, in questa fascia di età, fattori prognostici sfavorevoli; si rende, pertanto, necessaria una maggiore accuratezza nel candidare le pazienti al trattamento conservativo (certezza di margini negativi, piccole dimensioni, assenza di comedo-necrosi). Le forme di carcinoma duttale in situ operabili conservativamente devono



ricevere RT adiuvante. Pur in assenza di studi randomizzati relativi al carcinoma in situ, alcuni Autori ritengono consigliabile il boost del letto tumorale per un miglior controllo locale. Le decisioni terapeutiche e la scelta della terapia sistemica e loco-regionale dovrebbero essere guidate dalla biologia, dallo stadio e dal sottotipo, indipendentemente dalla giovane età, in tutte le fasi della malattia. E' noto che tra i fattori di rischio di recidiva per neoplasia mammaria, quello con maggior impatto prognostico negativo è l'età inferiore a 40 anni.

TIMING DELLA RADIOTERAPIA

La radioterapia loco regionale dopo trattamento conservativo/demolitivo dovrebbe essere iniziata:

- Entro 3-4 settimane dal termine chemioterapia nelle pz avviate a chemioterapia con antracicline e/o taxani;
- Nelle pz avviate ad OT e/o chemioterapia con schedula CMF, trastuzumab può essere effettuata in modalità concomitante nelle pz non avviate a terapia sistemica adiuvante, di norma, entro 8-20 settimane dalla chirurgia, a cicatrice chirurgica consolidata, riservando tempi più brevi in caso di margini positivi e/o alto rischio recidiva. Un'analisi retrospettiva recentemente pubblicata non ha dimostrato un peggioramento del controllo locale o della sopravvivenza globale anche oltre le 24 settimane.

TERAPIA RADIANTE PALLIATIVA SU METASTASI

OSSO:

- Sulla lesione metastatica ossea 30 Gy in 10 frazioni o 20 Gy in 5 frazioni o ipofrazionamento da 8 Gy in 1 frazione;
- Compressione Midollare: 16Gy in 2Fr distanziate di 7giorni (8Gy per frazione) associata a terapia farmacologica antiedemigena (*protocollo TERNI*)

ENCEFALO:

- **Whole Brain** se presenti multiple lesioni metastatiche encefaliche, più di tre lesioni.
- 30 Gy in 10 frazioni o ipofrazionamento da 20 Gy in 5 frazioni.
- **SRT Radioterapia Stereotassica** da una a tre lesioni metastatiche encefaliche sulle singole lesioni non asportate, o sul letto chirurgico dopo exeresi.

SINDROME MEDIASTINICA/SINDROME DELLA VENA CAVA

- Radioterapia sul mediastino 30 Gy in 10 frazioni o 20 Gy in 5 frazioni associata a terapia farmacologica antiedemigena.



FOLLOW UP

Lo scopo del follow up è di individuare le recidive locali o le ricadute a distanza, valutare l'aderenza alla terapia ormonale, identificare/correggere le sue tossicità, monitorare tossicità tardive da chemioterapia (in particolare la tossicità cardiaca da antracicline e trastuzumab).

Le visite cliniche, combinate con un'adeguata raccolta anamnestica, sono uno strumento decisivo per rilevare un'eventuale recidiva di tumore, con un tasso di detenzione di recidive locoregionali e/o seconde neoplasie mammarie in pazienti asintomatiche compreso tra il 15% ed il 46%.

E' suggerito che le pazienti vengano visitate ogni 3-6 mesi durante i primi tre anni dopo la fine della terapia, ogni 6-12 mesi per i successivi due anni, quindi annualmente secondo le raccomandazioni delle società scientifiche internazionali.

In pazienti con pregressa neoplasia mammaria operata è raccomandata la sorveglianza mammografica annuale (in genere in associazione all'ecografia mammaria), in quanto conferisce un vantaggio in termini di riduzione della mortalità, indipendentemente dall'età. Inoltre può contribuire alla tempestiva diagnosi di secondi tumori mammari.

La RM mammaria di routine non è raccomandata, se non nel sospetto clinico di recidiva, quando l'indagine mammografica fosse inconcludente oppure nelle pazienti ad alto rischio per mutazione di BRCA o storia familiare fortemente suggestiva per sindrome oncologica eredo-familiare.

Non esiste una soglia d'età tale da suggerire l'eventuale sospensione dell'imaging mammario di sorveglianza. La mammografia è infatti raccomandata per tutte le pazienti sopravvissute con una ragionevole aspettativa di vita. I dati disponibili suggeriscono come la mammografia sia in grado di ridurre il rischio di morte anche tra le pazienti anziane.

Le pz trattate per carcinoma in situ praticano di norma solo controllo in senologia chirurgica e radiologica; anche in oncologia nel caso di terapia con tamoxifene.

In generale, in assenza di sospetti clinici individuali o di programmi personalizzati, il cosiddetto follow-up "intensivo" non dovrebbe essere raccomandato.

L'uso di indagini strumentali quali la radiografia del torace, l'ecografia dell'addome, la TC total body, la PET, la scintigrafia ossea, come anche la determinazione dei marcatori tumorali (CEA e Ca 15.3) non dovrebbero far parte delle indagini routinarie di follow-up in assenza di sospetto clinico di ripresa di malattia.

Tuttavia, nell'ottica della personalizzazione del follow-up, potranno essere richiesti ulteriori accertamenti clinico-laboratoristici e strumentali nelle pazienti ad alto rischio di recidiva di malattia identificate secondo criteri dettati dalle principali linee guida internazionali (St. Gallen 2017, AIOM 2017), ad esempio per elevato carico di malattia, a livello linfonodale N+ all'intervento chirurgico e/o con espressione di HER2 e/o con fenotipo triplo negativo (LG AIOM ESMO).

Nelle pazienti in post-menopausa, o in quelle in premenopausa ma con fattori di rischio per l'osteoporosi (storia familiare di osteoporosi, storia di una frattura non traumatica, fumo, stile di vita sedentario, uso di alcol), può essere indicata una densitometria ossea (MOC-DEXA) per valutare la mineralizzazione dell'osso al baseline e ogni 24 mesi successivamente. Le donne in trattamento con AIs vanno inoltre indirizzate verso uno stile di vita che includa attività fisica quotidiana ed un adeguato apporto di vitamina D3 e calcio o un trattamento con anti-riassorbitivi



ossei (denosumab/bifosfonati), qualora vi sia già una diagnosi di osteoporosi, per ridurre il rischio di eventi fratturativi durante il trattamento anti-estrogenico.

Per quanto riguarda la cardiotossicità, in particolare da trastuzumab e antracicline, le linee guida ESMO suggeriscono, in assenza di indicazioni specifiche, una valutazione cardiologica a 6 mesi dal termine della chemioterapia, da ripetere annualmente per 2-3 anni e quindi ogni 3-5 anni. La terapia con inibitori dell'aromatasi può favorire l'incremento dei livelli di colesterolo e lipidi sierici, peggiorando pertanto il rischio cardiovascolare e favorendo l'insorgenza di eventi cardiovascolari nel follow-up. Queste pazienti dovrebbero pertanto essere sorvegliate per il più elevato rischio cardiovascolare, eventualmente associato a eventi dislipidemici iatrogeni.

Per le pazienti non isterectomizzate che stiano ricevendo un trattamento adiuvante con tamoxifene (dato l'effetto agonista a livello endometriale) va effettuata una valutazione ginecologica al baseline e poi a cadenza annuale, associando l'ecografia transvaginale solo in casi selezionati, ad alto rischio per lo sviluppo di carcinoma endometriale (presenza di polipi endometriali o diagnosi di iperplasia endometriale atipica), così come nelle pazienti sottoposte a trattamento con inibitori delle aromatasi (AIs), soprattutto se di età inferiore ai 60 anni, dovrebbero essere indagati i livelli basali di FSH, LH e 17-betaestradiolo.

Tra gli effetti collaterali che andranno attentamente monitorati e che possono comparire durante il trattamento antiestrogenico precauzionale ricordiamo i sintomi legati alla menopausa (vampate di calore, secchezza, atrofia vaginale), la disfunzione sessuale (dispareunia, calo della libido), problematiche legate alla fertilità e al desiderio di un'eventuale gravidanza.

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 suggerito a tutte le pazienti operate di tumore al seno, per il miglioramento della qualità di vita e la riduzione del rischio di recidiva.

Le visite di Follow-Up sono tenute in alternanza tra i clinici (oncologi e radioterapisti oncologi).

Alla prima visita di follow-up (definita come la prima visita dopo l'inizio dell'ormonoterapia) viene consegnata alla paziente una lettera che spiega il significato, la cadenza e l'utilità dei controlli periodici, oltre a fornire raccomandazioni su uno stile di vita corretto.

- **Per i primi 5 anni**, l'alternanza delle figure professionali che gestiscono il FU permette di evitare sprechi di risorse e doppioni, onerosi anche per la paziente.

Il radioterapista oncologo, che ha l'obbligo della verifica clinica del risultato (DL 26 maggio 2000 n187) e del monitoraggio della tossicità valuterà la paziente in alternanza agli specialisti Oncologi.

- **Dopo il quinto anno**, le pazienti che non siano in corso di ormonoterapia adiuvante extended, possono essere affidate, per il FU successivo, al proprio medico di medicina generale, con raccomandazioni SCRITTE inviate allo stesso.



Procedura	Periodicità	Dove viene svolta
Visita clinica	Ogni 6 mesi per i primi 5 anni poi 1 volta all'anno	Ambulatori Brotzu Oncologia e Radioterapia (alternati)
Mammografia +/- ecografia	Annuale (tempo indeterminato)	Brotzu Radiologia per i primi 5 anni
Se ormonoterapia IA: MOC + quadro lipidico	Basale, poi ogni 24 mesi Basale, poi ogni 12 mesi	Brotzu SC Medicina Nucleare /laboratorio
TAM: visita ginecologica +/- eco TV	Basale e a giudizio del ginecologo	Brotzu SC Ginecologia

N.B.

La mammografia può essere eseguita anche nelle pazienti mastectomizzate e con ricostruzione protesica, con la tecnica a contatto senza alcuna compressione, ciò per una migliore valutazione dell'eventuale parenchima residuo e delle microcalcificazioni.

Si sottolinea l'importanza di una visita clinica accurata e di una anamnesi approfondita per valutare la comparsa di sintomatologia e la eventuale indicazione ad esami strumentali specifici.

Esami consigliati durante **ORMONOTERAPIA**:

1. Con INIBITORI AROMATASI
 - a. MOC basale e poi almeno ogni 24 mesi
 - b. Assetto lipidico basale e controllo almeno annuale

2. Con TAMOXIFENE
 - a. Visita GINECOLOGICA + ECO TV all'inizio per escludere preesistenti patologie ovariche e/o endometriali
 - b. Valutazione ginecologica annuale.

Non sono raccomandati altri esami in pazienti asintomatici

Per il proseguimento delle cure di tipo medico nonché per il follow up le pz saranno orientate verso la struttura periferica dedicata più prossima al domicilio, favorendo e rispettando comunque la libera scelta della pz (Del. Reg G.R.38/12 del 28/7/2015).

Come riportato in Flow chart a pag.19, in caso di documentata ripresa di malattia loco regionale o metastatica, previo completamento ristadiativo il caso verrà discusso al GIC per valutare il successivo iter terapeutico



CONTINUITÀ TERAPEUTICA ASSISTENZIALE

La strategia della terapia della malattia metastatica è anch'essa multidisciplinare e può vedere coinvolti oncologi, radioterapisti, fisiatristi, radiologi-interventisti, chirurghi palliativisti, terapisti del dolore, assistenza sociale e psicologica. È fondamentale per le pz un rapporto di fiducia e condivisione dei trattamenti con l'oncologo medico. La malattia metastatica non è guaribile, ma deve essere curata e cronicizzata, e alla paziente deve essere offerta possibilmente una buona qualità di vita.

La percezione di una attiva collaborazione con le Oncologie periferiche può consentire alle pazienti e ai familiari domiciliati a distanza di praticare le cure più vicino a casa e sentirsi comunque curata anche dal centro.

In tutte le fasi delle cure oncologiche sono importanti l'attenzione a:

- Le **terapie di supporto** che consentono una miglior tollerabilità dei trattamenti, ne riducono gli effetti collaterali e le complicanze;
- La **valutazione e il controllo del dolore**. La collaborazione con la terapia antalgica in fase precoce è raccomandata;
- Il **supporto psicologico** che può aiutare pz e famiglia sia nella individuazione di disagio psicologico alla diagnosi di ricaduta, che nella valutazione di bisogni psicosociali con l'integrazione, con l'assistenza psicologica, ma anche sulle tematiche del fine vita;
- I **servizi di assistenza sociale aziendale e territoriali** devono essere coinvolti al fine di agevolare i bisogni di pz e caregiver, per favorire la deospedalizzazione. L'assistente sociale aziendale potrà fornire informazioni, supporto e interconnessioni con i servizi sociali territoriali.

A seconda della situazione clinica presentate, in caso di impossibilità di spazio terapeutico attivo le pazienti saranno prese in carico o da ambulatori di cure Palliative o da strutture extra ospedaliere quali Cure Palliative Domiciliari e/o Hospice, nelle fasi terminali di malattia.

ASSISTENZA PSICOLOGICA

Obiettivo principale delle cure psicologiche è quello di riconoscere e trattare gli effetti che la diagnosi e il trattamento dei tumori hanno sullo stato mentale e il benessere emotivo delle pazienti, dei loro familiari e caregiver. Oltre a migliorare il benessere emotivo e la salute mentale, le cure psicologiche hanno dimostrato di produrre una migliore gestione dei sintomi correlati alla malattia e degli effetti avversi del trattamento, come il dolore e la fatica.

Nella visione attuale dell'oncologia globale e personalizzata, centrata sul paziente e la famiglia, in una prospettiva bio-psico-sociale, è obbligo fornire al paziente tutto ciò di cui ha diritto: il diritto ad una corretta informazione, ad essere curato e seguito da personale sanitario che sappia comunicare, ad una buona accoglienza e presa in carico, all'attenzione verso i suoi bisogni psichici e sociali. Sono diritti che vanno comunque garantiti, anche quando non possono essere prodotte serie prove di efficacia con le metodologie standard dell'EBM (evidence-based medicine).

Il 20-25% dei pazienti affetti da cancro presenta disturbi d'ansia e stress-correlati, disturbi depressivi e dell'adattamento che interferiscono in maniera significativa con la aderenza alle



cure, i comportamenti durante la malattia e la qualità della vita dei pazienti. Solo una percentuale ridotta (circa 1/3) dei pazienti con quadri di disagio psichico viene correttamente riconosciuta dalle figure professionali di area oncologica, con frequente undertreatment dei quadri di sofferenza psicologica degni di attenzione clinica.

Per identificare rapidamente tale sofferenza, è stata proposta l'applicazione regolare di strumenti di misura brevi o ultra-brevi, nell'ottica che il distress debba essere rilevato come parametro vitale al pari di temperatura corporea, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa e dolore. Il "Distress Thermometer" è uno strumento di valutazione che consente di effettuare uno screening dei pz da avviare al servizio di psicologia.

L'assessment precoce si è rivelato efficace nel cogliere il distress dei pazienti e nel migliorarne la qualità di vita.

Tutte le pz devono essere sottoposte a screening per il distress psicologico.

Poiché il percorso di diagnosi e cura della pz con carcinoma della mammella presenta diverse aree critiche, lo screening per il distress è raccomandato in tutte le fasi:

Alla comunicazione della diagnosi e/o nel momento in cui il chirurgo prevede l'intervento, a 30 giorni dalla dimissione, dopo la visita oncologica, durante i trattamenti medici e radianti, ad intervalli di 6, 12, 24, 36 mesi dal termine dei trattamenti. Qualora la malattia recidivi, lo screening ricomincia secondo la cadenza di cui sopra.

Gli interventi più frequenti predisposti in ambito clinico oncologico dallo psicologo/psicoterapeuta riguardano:

- Percorsi di counselling individuali, familiari e di coppia mirati al cambiamento dello stile di vita
- Orientamento dei familiari alla consapevolezza della personale esperienza emotiva e attivazione del proprio ruolo di caregiver con interventi di supporto e orientamento psicoeducazionale
- Psicoterapia individuale
- Psicoterapia di coppia
- Psicoterapia familiare
- Gruppi terapeutici per donne mastectomizzate e/o con problematiche relative all'immagine corporea
- Invio allo specialista psichiatra quando sia presente diagnosi psichiatrica e/o sia necessario eventuale supporto farmacologico a sostegno del percorso psicoterapeutico
- Colloqui di sostegno alla fase di percorso diagnostico e terapeutico medico finalizzati all'attivazione nel paziente della consapevolezza del percorso di cura e delle personali risorse per la sua gestione
- Impiego di tecniche di rilassamento (training autogeno, desensibilizzazione sistematica)
- Follow-up a 2 e a 3 anni dalla fine dei trattamenti
- Accompagnamento nell'elaborazione del lutto



ASSISTENZA SOCIALE

L'impatto della malattia neoplastica genera fragilità individuale nell'ambito fisico, emotivo e sociale, nella sfera relazionale interna (a livello individuale e nella coesione familiare) e in quella relazionale esterna (esigenza di supporto nella rete socioeconomica).

Gli aspetti sociali sono influenzati da molti fattori di carattere individuale o legati alla società e comprendono una molteplicità di problematiche che vanno a sommarsi allo stress psicologico e all'ansia generalizzata dovuta all'evento crisi: patologia oncologica.

Bisogni di diversa natura: di tipo organizzativo, di supporto spirituale, economico, psicologico, che complicano notevolmente la situazione del malato e della sua famiglia.

E' pertanto necessario sviluppare e implementare un approccio integrato tra i bisogni strettamente clinico/tecnici e i bisogni psicologici e sociali.

Di importanza strategica appare a tal fine una corretta e puntuale informazione alla paziente in fase di criticità a causa della malattia.

I benefici di una corretta informazione sono dimostrati da studi sistematici dove emerge una relazione generalmente positiva tra soddisfazione del bisogno informativo dei pazienti e la loro qualità di vita.

L'assistente sociale fornisce informazioni congrue alla necessità del singolo soggetto, alla sua cultura, alle risorse personali dello stesso, adattandole alle specifiche esigenze del malato e dei suoi familiari, assicurandosi che siano state comprese e accettate. Le aree di maggiore fragilità in donne con diagnosi di k mammella sono relative a situazioni che le vedono coinvolte in problematiche con presenza di un minore nel nucleo, per il quale la stessa paziente rappresenta la figura di riferimento; le single in situazione di particolare disagio psico-fisico; il nucleo monogenitoriale con figli minori; donne in difficoltà non coniugate, in stato di gravidanza o ragazze madri; coppie fortemente interdipendenti o con presenza nel nucleo di componente non autosufficiente; presenza di marginalità sociale, povertà, livello culturale basso, difficoltà di integrazione; anziane sole e senza parenti in grado di provvedervi.

Per tali fragilità è necessario predisporre per tutte le nuove pazienti, uno screening dei bisogni sociali alla visita iniziale, a intervalli appropriati e quando si modificano le condizioni cliniche.

Altra fragilità è rappresentata dal "fine vita" momento per il quale tutte le forze in campo devono rimodulare approcci e sinergie.

Le cure assistenziali di fine vita ovunque siano erogate (presidio ospedaliero, domicilio del paziente, hospice) implicano attenzione particolare ai bisogni dell'unità paziente/famiglia e sono finalizzati all'accompagnamento del paziente e dei familiari verso la "buona morte".

E' fondamentale la costituzione di una rete di sostegno/intervento, i cui cardini sono rappresentati dalla famiglia, dai servizi istituzionali (équipe di cura clinica e psico-socio oncologico), dal contesto di rete sociale, tra le quali le associazioni di volontariato.

L'aiuto dell'assistente sociale nel percorso tumore al seno risponde al mandato sociale professionale e istituzionale in Sanità, con l'attivazione delle reti di sostegno mediante i processi di integrazione interni all'Azienda (reparti e servizi) ed esterni all'Azienda (enti locali e territoriali) e relativamente a tutto ciò che necessita attivare con altre strutture e servizi, con il terzo settore e il non profit organizzato, riaffermando la centralità della persona, per concorrere al suo benessere.

Gli interventi più frequenti in ambito socio-oncologico dell'assistente sociale riguardano:



- a) Prestazioni professionali generali: segretariato sociale, consulenza sociale, trattamento sociale;
- b) Prestazioni professionali specifiche: interventi di sostegno su problematiche assistenziali, sociosanitarie, previdenziali, abitative ed economiche.

Nella sfera lavorativa, l'assistente sociale fornisce informazioni inerenti alla gestione del lavoro delle pazienti e dei familiari (flessibilità, agevolazioni nell'ottenere i permessi, diritti spettanti riguardo alle provvidenze economiche di legge).

VALUTAZIONE FISIATRICA E RIABILITAZIONE MOTORIA

PAZIENTI OPERATE PRESSO IL P.O. BUSINCO

La prima valutazione fisiatrica viene praticata in fase di pre-ospedalizzazione alle pazienti selezionate sulla base dei dati clinico-anamnestici, che presentino limitazione funzionale, dolore, instabilità della spalla mono o bilateralmente (malattie degenerative, reumatologiche, neurologiche e traumatiche) al fine di evidenziare eventuali limitazioni o patologie preesistenti. Tutte le altre pazienti verranno valutate dopo l'intervento chirurgico in prima giornata.

PAZIENTI OPERATE PRESSO ALTRI OSPEDALI possono accedere al nostro Servizio previo appuntamento.

Il trattamento viene proseguito sino al giorno della dimissione dal Reparto di Chirurgia, giorno in cui la pz viene rivalutata dal fisiatra per la prosecuzione del trattamento in regime ambulatoriale che praticherà sino al raggiungimento degli obiettivi previsti nel progetto riabilitativo. In considerazione del ruolo importante che assume l'informazione, sempre nel giorno della dimissione, vengono ampiamente spiegate le norme riguardanti la prevenzione del linfedema dell'arto superiore, complicità tardiva della linfadenectomia ascellare. Viene consegnato alla pz un opuscolo informativo e raccomandato di contattare in qualsiasi momento, senza tener conto di un eventuale appuntamento già fissato, il Servizio di Riabilitazione in caso di insorgenza di complicanze. Le complicanze che potrebbero insorgere dopo la fase dell'immediato postoperatorio sono: la linfo sclerosi o axillary web syndrome o cording causa di dolore e limitazione funzionale dell'arto superiore; deficit del muscolo gran dentato; retrazione ed aderenza della cicatrice operatoria; disturbi posturali e dello schema corporeo. Più tardivamente può comparire il linfedema dell'arto superiore, patologia a carattere evolutivo con progressiva organizzazione dell'edema in senso fibrotico che può provocare conseguenze sul piano fisico (diminuzione della forza muscolare e della funzionalità dell'arto) e psicologico; può essere deturpante e comportare una maggior suscettibilità a infezioni ricorrenti (linfangiti, erisipela etc.). Alle pazienti che devono praticare radioterapia, il fisioterapista insegnerà semplici esercizi di allungamento da praticare prima, durante e dopo la radioterapia, allo scopo di prevenire una eventuale riduzione del grado di movimento (ROM Range of Motion) della spalla interessata e verrà programmato un ulteriore controllo fisiatrico al termine del trattamento radiante per valutare la presenza di complicanze post attiniche suscettibili di trattamento riabilitativo (es. fibrosi).



TRATTAMENTO RIABILITATIVO

Il fisioterapista in prima giornata, dopo aver valutato le condizioni generali, l'atteggiamento posturale in funzione del dolore, il grado di collaborazione e l'escursione articolare, farà eseguire alla paziente dei semplici esercizi con minima escursione articolare, darà indicazioni comportamentali e di igiene posturale al fine di prevenire o limitare gli esiti. In seconda giornata, se la paziente è stata dimessa, continuerà la riabilitazione da esterna e il trattamento riabilitativo mirerà a prevenire e ridurre le limitazioni funzionali della spalla omolaterale all'intervento chirurgico tramite la rieducazione motoria individuale e / o di gruppo in base alla gravità della limitazione funzionale e al grado di collaborazione. Particolare attenzione verrà data alla prevenzione della linfo sclerosi che si può manifestare dopo dissezione linfonodale del cavo ascellare o anche dopo asportazione del linfonodo sentinella. Il dolore e la rigidità associati allo sviluppo delle "corde" che dall'ascella spesso si estendono sino all'avambraccio, impediscono il corretto uso dell'arto superiore nelle attività quotidiane. Tale sindrome sarà trattata con mobilizzazione, taping e stretching delle "corde". L'impostazione di un corretto trattamento riabilitativo è fondamentale per evitare questa complicità e ridurre il dolore.

I deficit posturali e di schema corporeo saranno trattati con esercizi propriocettivi; le aderenze cicatriziali con il massaggio di scollamento. Esercizi specifici saranno eseguiti per il recupero del muscolo gran dentato. Altro aspetto importante è la prevenzione e il trattamento del linfedema mediante la cura della cute dell'arto superiore corrispondente alla mammella operata, il drenaggio linfatico manuale, il bendaggio multistrato, la fisiokinesiterapia, il linfo taping e l'utilizzo del tutore elastico.



LINEE GUIDA E BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- AIOM - Linee guida Neoplasie della mammella. Edizione 2020 2019
- NCCN 2020 Clinical Practice Guidelines in Oncology
- AIRO 2013. La radioterapia dei tumori della mammella: Indicazioni e criteri guida
- AIRO 2015: Position paper Consensus per irradiazione delle stazioni linfonodali mammarie
- ATLAS - ACR BI-RADS. 5 Edition, 2013
- NCCN – *Guide Breast Cancer*. 2 version, Edition 2016
- AIRO Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica, 2013
- AIMN Associazione Italiana di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare, Racc. Procedurali, 2012.
- SIAPEC-GIPAM Società Italiana di Anatomia Patologica/Gruppo Italiano di Patologia Mammaria
- ESO-ESMO 2nd International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC2) - F. Cardoso, A Costa, L. Norton et al. *Annals of Oncology* 25. 1871-1888, 2014
- ESO-ESMO International 3rd Consensus Guidelines for advanced Breast Cancer (ABC3) - F. Cardoso, A Costa, E. Senkus, & L. Norton & E. Winer *Annals of Oncology* 28 (1): 16–33, 2017
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast*. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 41: 162-177.
- American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical practice Guideline Update. *Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer*. 2013
- Conferenza Stato Regioni 18/12/2014- Linee di indirizzo sulle modalità organizzative e assistenziali della rete dei Centri di Senologia
- Raccomandazioni Procedurali AIMN – Oncologia – Vrs. 04/2017
- FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0 - *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2015) 42:328–354

BIBLIOGRAFIA

- A.R.M. Wilson, L. Marotti, S. Bianchi, L. Biganzoli, S. Claassen, T. Decker, A. Frigerio, A. Goldhirsch, E.G. Gustafsson, R.E. Mansel, R. Orecchia, A. Ponti, P. Poortmans, P. Regitnig, M. Rosselli Del Turco, E.J.Th. Rutgers, C. van Asperen, C.A. Wells, Y. Wengstrom, L. Cataliotti – *The requirements of a specialist Breast Centre European Journal of Cancer* (2013) 49, 3579–3587.
- Bucchi L, Belli P, Benelli E et al. Recommendations for breast imaging follow-up of women with a previous history of breast cancer: position paper from the Italian Group for Mammography Screening (GISMa) and the Italian College of Breast Radiologists (ICBR) by SIRM. *Radiol Med* 2016;121:891-896
- Cabula, L. Campana, G. Grilz, R. Bussone, R. Agresti. Electrochemotherapy in the Treatment of Cutaneous Metastases from Breast Cancer: A Multicenter Cohort Analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; DOI 10.1245/s10434-015-4779
- L. Campana et al. The activity and safety of electrochemotherapy in persistent chest wall recurrence from breast cancer after mastectomy: a phase-II study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Aug;134(3):1169-78. Epub 2012 Jul 24.
- Cardoso F, Loibl S, Pagani O et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for management of young women with breast cancer. *European Radiology of Cancer* 2012;48:3355-3377
- 1. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 366:2087–2106, 2005.
- S. Coates, E. P. Winer, A. Goldhirsch, R. D. Gelber, M. Gnant, M. Piccart-Gebhart, B. Thürlimann, H.-J. Senn & Panel Members - Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology* 26: 1533–1546, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv221 Published online 4 May 2015
- 7. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2018 Jan 11
- 2. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, White J, Harris JR. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol.* 2017 Mar - Apr;7(2):73-79



- 18. Csaba Polgár 1, Tibor Major 2, Zoltán Takácsi-Nagy 2, János Fodor 3. Breast-Conserving Surgery Followed by Partial or Whole Breast Irradiation: Twenty-Year Results of a Phase 3 Clinical Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Nov 10;S0360-3016(20)34492-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.006.
- 3. De Paula U, D'Angelillo RM, Barbara R, Caruso C, Gomellini S, Caccavari A, Costarelli L, Scavina P, Mauri M, Santini E, Antonaci A, Cavaliere F, La Pinta M, Loreti A, Fortunato L. *Anticancer Research* 36 (6):3035-3039, 2016.
- 12. Hickey BE, Lehman M, Francis DP ET AL. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 18; 7.
- 11. Kindts I, Laenen A, Depuydt T, et al. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 6;11
- 9. Maishman T, Cutress RI, Hernandez A, et al. Local Recurrence and Breast Oncological Surgery in Young Women With Breast Cancer: The POSH Observational Cohort Study. *Ann Surg.* 2017 Jul;266(1):165-172.
- 16. Park HL, Chang J, Lal G, et al. Trends in Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Young Women Diagnosed With Ductal Carcinoma In Situ. *Clin Breast Cancer.* 2017 Aug 10. S1526-8209(17)30258-6.
- 6. Qin J, White MC, Sabatino SA, et al. Mammography use among women aged 18-39 years in the United States. *Breast Cancer Res Treat.* 2017
- 14. Recht A, Comen EA, Fine RE, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Ann Surg Oncol.* 2017 Jan;24(1):38-51.
- Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al. Magnetic Resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *European Radiology of Cancer* 2010;46: 1296-1316
- E. Senkus, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, E. Rutgers, S. Zackrisson & F. Cardoso - *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* ESMO Guidelines Committee* *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v8-v30, 2015
- 4. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, Halberg F, Hoffman K, Horst K, Moran J, Patton C, Perlmutter J, Warren L, Whelan T, Wright JL, Jaggi R. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2018 May - Jun;8(3):145-152
- 15 Spring L, Greenup R, Niemierko A, et al. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Long-Term Outcomes Among Young Women With Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017 Oct;15(10):1216-1223).
- 10. Valle LF, Agarwal S, Bickel KE, et al. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Apr;162(3):409-417
- 8. Vila J, Gandini S, Gentilini, et al. Overall survival according to type of surgery in young (≤ 40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *Breast.* 2015 Jun;24(3):175-81).
- 13. Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, et al. Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017 Jan 1; 3(1):42-48.
- 5. Zimmer AS, Zhu K, Steeg PS, et al. Analysis of breast cancer in young women in the Department of Defense (DOD) database. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Dec 15.



PERCORSO ORGANIZZATIVO VALUTAZIONI MULTIDISCIPLINARI (TMD)

Setting di cura: Chirurgia Senologica - Sala riunioni Radioterapia

Operatori	Procedura/azione (cosa fa il professionista)
Anatomopatologo Chirurgo senologo Oncologo Medico Nucleare Radiologo Radioterapista A chiamata e al bisogno (su preallerta) altri professionisti anche del Centro Screening	Le riunioni multidisciplinari sono tenute almeno una volta alla settimana (solitamente di martedì) Devono essere discussi preventivamente tutti i casi candidabili a una terapia medica primaria. Vengono discussi i casi che nella fase diagnostica presentano una discordanza tra la clinica, la radiologia e il referto istologico. I casi operati vengono discussi con esame istopatologico completo per la pianificazione della terapia medica e radiante. In caso di Her2 indeterminato all'immunoistochimica (***) l'Anatomia Patologica procede alla effettuazione del test SISH con successiva regolarizzazione della richiesta da parte dell'U.O. inviante. In attesa della determinazione della SISH la pz può essere comunque avviata alla Oncologia per l'iniziale "presa in carico".
Case Manager	Se la paziente è candidata a RT e OT, subito dopo la riunione del TMD la chirurgia invia la richiesta di prima visita alla RT e alla Oncologia. Se la pz è candidata inequivocabilmente a CT antitumorale prima della RT, la chirurgia invia la richiesta di prima visita alla Oncologia. Il referto istologico è prodotto di norma entro 20 gg da intervento La discussione del caso in TMD è immediatamente successivo (prima riunione utile) al recepimento dell'istologico. La prima visita Oncologica è effettuata di norma entro 15 gg da riunione TMD, La prima visita Radioterapica è effettuata di norma entro 7 gg da riunione TMD, Dopo la riunione del TMD il Case manager convoca la pz, consegna referto istologico e comunica quanto deciso dal TMD.
Documentazione prodotta	Verbale di discussione dei casi con schema multidisciplinare (Allegato 27) Richieste (Impegnative DEM) visite specialistiche/ eventuali approfondimenti
Rischi correlati	Errata pianificazione terapeutica multidisciplinare dei casi
Obiettivi/traguardi sanitari	Discussione dei casi post chirurgici del 100%, dei restanti almeno il 90% dei casi.

AGENDE DEDICATE DI STADIAZIONE

Al fine di velocizzare la fase stadiativa, presso il **Presidio Businco**, sono stati riservati i seguenti spazi settimanali dedicati esclusivamente ai/alle pazienti del PDTA K Mammella

1 TC	3 Visite cardiologiche + ECG +/- Ecocardiogramma
1 PET	10 Eco epatica + cavo ascellare
6 RM	6 Scintigrafie ossee

Obiettivi/traguardi sanitari Vedi C4-P19



MONITORAGGIO, VERIFICA ATTUAZIONE PERCORSO

INDICATORI DI VOLUME, PROCESSO, ESITO

N.	Criterio	Fonte Data Base	Anno rilevazione	Standard atteso
1	N° incontri multidisciplinari/mese	EUSOMA*		≥ 3/mese
2	% di pazienti post chirurgia valutate negli incontri multidisciplinari	EUSOMA		100%
3	% dei casi non post chirurgia valutate negli incontri multidisciplinari			≥ 90%
4	Intervento chirurgico per TM mammella: volume di ricoveri	PNE		≥ 135 nuovi casi/anno
5	% casi con intervallo < 30 gg tra diagnosi definitiva e inter. chirurgico	EUSOMA		80% entro 30gg
6	Tempo di attesa del referto istologico completo	EUSOMA		≤ 20 gg (80% dei casi)
7	% di interventi chirurgici conservativi per tumore maligno della mammella	PNE		Standard nazionale: 68,5
	% di nuovi interventi di resezione entro 90 giorni da un intervento chirurgico conservativo per tumore maligno della mammella	PNE		< 10% </= 6.61 media naz)
8	% di nuovi interventi di resezione entro 120 giorni da un intervento chirurgico conservativo per tumore maligno della mammella	PNE		</= 7,03 media naz)
9	% di pazienti con carcinoma invasivo e linfonodo ascellare clinicamente negativo con biopsia del linfonodo sentinella	EUSOMA		80%
10	% di interventi di ricostruzione o inserzione di espansore nel ricovero indice per intervento chirurgico demolitivo per tumore invasivo della mammella	PNE		≥ 70% (>51,5 media naz)
11	Proporzione di pazienti con tumore in situ che non ha avuto dissezione ascellare	EUSOMA		95%
12	% pazienti con inizio trattamento chemioterapico entro 30 gg dall'indicazione	EUSOMA		80%
13	% casi con intervallo tra intervento chirurgico e inizio terapia medica adiuvante ≤ 5 settimane	EUSOMA		≤5 settimane in almeno 80% casi
14	% casi con intervallo tra intervento chirurgico conservativo e inizio radioterapia ≤ 90gg	EUSOMA		≤ 90gg in almeno 80% casi
15	% casi con intervallo tra termine chemioterapia e inizio radioterapia complementare ≤ 30 gg	EUSOMA		≤ 30gg in almeno 80% casi
16	% interv. conservativi con k di diametro < 2cm	EUSOMA		≥ 85%
17	% casi con n° linfonodi asportati > 10 in caso di svuotamento ascellare	EUSOMA		≥ 95%



ALLEGATI

All. N.	Codice	Descrizione allegato
1	LG AZ 01 PDTA 06	Valutazione cardiologica rischio chirurgia mammaria
2	PRO 01 PDTA 06	Regimi chemioterapia adiuvante
3	LG AZ 02 PDTA 06	Prevenzione cardiotossicità
4	MOD 01 PDTA 06	Consenso informato mammografia
5	MOD 02 PDTA 06	Consenso informato RM
6	MOD 03 PDTA 06	Consenso informato RM con mdc
7	MOD 04 PDTA 06	Consenso informato agoaspirato/agobiopsia mammaria
8	MOD 05 PDTA 06	Consenso informato tipizzazione microistologica sist. VABB
9	LG AZ 03 PDTA 06	Linee Guida Anatomo-patologiche Neoplasie Mammarie
10	MOD 06 LG AZ 03 PDTA 06	Richiesta esame citologico mammella
11	MOD 07 LG AZ 03 PDTA 06	Richiesta esame agobiottico/VABB
12	MOD 08 LG AZ 03 PDTA 06	Richiesta es. istologico pezzo operatorio
13	MOD 09 LG AZ 03 PDTA 06	Richiesta es. istologico post NAC
14	MOD 10 PDTA 06	Work up per la pianificazione terapeutica
15	MOD 11 PDTA 06	Informativa Distress Thermometer
16	MOD 12 PDTA 06	Distress Thermometer
17	MOD 13 PDTA 06	Questionario MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) 2
18	MOD 14 PDTA 06	Questionario CORE (Clinical Outcome in Routine Evaluation)
19	MOD 15 PDTA 06	Questionario di autovalutazione STAI-X1 (State-Trait Anxiety Inventory)
20	MOD 16 PDTA 06	Questionario di autovalutazione STAI-X2 (State-Trait Anxiety Inventory)
21	MOD 17 PDTA 06	Consenso informato biopsia – LS – Quadrantectomia - Mastectomia
22	MOD 18 PDTA 06	Check list preoperatoria
23	MOD 19 PDTA 06	Brochure informativa riabilitazione
24	MOD 20 PDTA 06	Consenso informato asportazione linfonodi ascellari
25	MOD 21 PDTA 06	Consenso informato all'intervento chirurgico di radicalizzazione
26	MOD 22 PDTA 06	Consenso informato impianto protesi mammaria
27	MOD 23 PDTA 06	Schema multidisciplinare
28	MOD 24 PDTA 06	Consenso somministrazione farmaci chemioterapici
29	MOD 25 PDTA 06	Scheda servizio sociale
30	MOD 26 PDTA 06	Colloquio / consulenza servizio sociale
31	MOD 27 PDTA 06	Cartella servizio sociale
32	MOD 28 PDTA 06	Valutazione del caso /piano di intervento
33	MOD 29 PDTA 06	Composizione nucleo familiare
34	MOD 30 PDTA 06	Informativa radioterapia
35	MOD 31 PDTA 06	Consenso informato radioterapia
36	MOD 32 PDTA 06	Informativa chemioterapia



ARNAS G. Brotzu
Azienda di Rilievo Nazionale
ed Alta Specializzazione

PDTA NEOPLASIA MAMMARIA

PDTA_AZ_002

37	MOD 33 PDTA 06	Consenso informato elettrochemioterapia
38	MOD 34 PDTA 06	Check list percorso cartella paziente