



Regione Siciliana
Azienda Sanitaria Provinciale di
AGRIGENTO

DELIBERAZIONE COMMISSARIO STRAORDINARIO N. 29 DEL 12/01/2022

OGGETTO: PDTA per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella (V.2.0)

STRUTTURA PROPONENTE: U.O.C. CONTROLLO DI GESTIONE E SISTEMI INFORMATIVI
STATISTICI AZIENDALI

PROPOSTA N.

18

DEL

07/01/2022

IL RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO

Dott. Salvatore Montante

IL RESPONSABILE DELLA STRUTTURA

Dott. Filadelfio Adriano Cracò

VISTO CONTABILE

Si attesta la copertura finanziaria:

() come da prospetto allegato (ALL. N. _____) che è parte integrante della presente delibera.

() Autorizzazione n. _____ del _____

C.E.

C.P.

IL RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO
(Indicazione del Nome, Cognome e Firma)

IL DIRETTORE UOC SEF e P.
(Indicazione del Nome, Cognome e Firma)

IL DIRETTORE UOC SEF e P.
(Indicazione del Nome, Cognome e Firma)

IL DIRETTORE UOC SEF e P.
(Indicazione del Nome, Cognome e Firma)

RICEVUTA DALL'UFFICIO ATTI DELIBERATIVI IN DATA

07-01-2022

L'anno duemilaventidue il giorno DODiei del mese di GENNAIO
nella sede dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Agrigento

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

Dott. Mario Zappia, nominato con Decreto Assessoriale n. 696/2020 del 31/07/2020, coadiuvato dal Direttore Amministrativo, dott. Alessandro Mazzara, nominato con delibera n. 414 del 17/06/2019 e dal Direttore Sanitario, dott. Gaetano Mancuso, nominato con delibera n. 415 del 17/06/2019, con l'assistenza del Segretario verbalizzante DOTT.SSA TERESA CINQUE adotta la presente delibera sulla base della proposta di seguito riportata.

PROPOSTA

Il Direttore f.f. della UOC CONTROLLO DI GESTIONE E SISTEMI INFORMATIVI STATISTICI AZIENDALI Dott. Filadelfio Adriano Cracò

Visto l'Atto Aziendale di questa ASP, adottato con delibera n. 265 del 23/12/2019 ed approvato con D.A. n. 478 del 04/06/2020, di cui si è preso atto con Delibera n. 880 del 10/06/2020;

Considerato che necessita garantire un aggiornamento periodico e costante del setting per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella;

Considerato che con nota prot. 225802 del 31 Dicembre 2021 il Dott. A. Savarino, Direttore ff UOC Oncologia Medica del P.O. di Agrigento ha provveduto alla trasmissione del documento aggiornato alla revisione triennale del 2021 *"PDTA per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella"*;

Ritenuto necessario provvedere alla presa atto del Documento-PDTA *"PDTA per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella"*, che è parte integrante del presente atto (Allegato 1)

PROPONE

Per le motivazioni espresse in premessa che si intendono qui riportate:

Prendere Atto del documento *"PDTA per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella"* che è parte integrante del presente atto (Allegato 1)

Che l'esecuzione della deliberazione verrà curata dal Dott. F.A. Cracò, Direttore f.f. U.O.C. Controllo di Gestione e Sistemi Informativi, Statistici Aziendali, prevedendo il caricamento del PDTA sulla apposita sezione del sito aziendale;

Stante l'importanza del documento, munire il presente atto della clausola di immediata esecuzione;

Attesta, altresì, che la presente proposta, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza, è legittima e pienamente conforme alla normativa che disciplina la fattispecie trattata.

Il Direttore F.F. UOC Controllo di Gestione e Sistemi Informativi Statistici Aziendali
Dott. Filadelfio Adriano Cracò

SULLA SUPERIORE PROPOSTA VENGONO ESPRESSI

Parere

Data

Il Direttore Amministrativo

Dott. Alessandro Mazzara

Parere

Data

Il Direttore Sanitario

Dott. Gaetano Mancuso

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

Vista la superiore proposta di deliberazione, formulata dal dott. Filadelfio Cracò, Direttore F.F. UOC Controllo di Gestione e Sistemi Informativi Statistici Aziendali., che, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza, ne ha attestato la legittimità e la piena conformità alla normativa che disciplina la fattispecie trattata;

Ritenuto di condividere il contenuto della medesima proposta;

Tenuto conto dei pareri espressi dal Direttore Amministrativo e dal Direttore Sanitario;

DELIBERA

di approvare la superiore proposta, che qui si intende integralmente riportata e trascritta, per come sopra formulata e sottoscritta dott. Filadelfio Adriano Cracò, Direttore F.F. UOC Controllo di Gestione e Sistemi Informativi Statistici Aziendali.

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

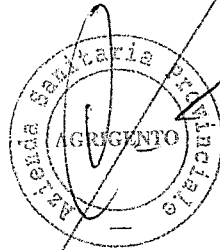
Dott. Mario Zappia

Il Segretario verbalizzante

IL COLLABORATORE AMM.VO TPO

"Ufficio Staff e Controllo di Gestione"

Dott.ssa Teresa Cinque



Att. 1

SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE - REGIONE SICILIANA



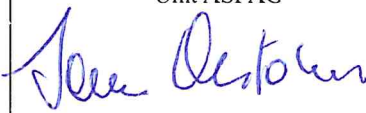
Azienda Sanitaria Provinciale di Agrigento

Viale Della Vittoria, 321 - 92100 AGRIGENTO

Codice Fiscale e Partita IVA 02570930848

Direzione Sanitaria Aziendale

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA PREVENZIONE,
DIAGNOSI E TRATTAMENTO DEL TUMORE DELLA MAMMELLA
AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE DI AGRIGENTO**

DATA DI STESURA	REVISIONE	REDAZIONE	VERIFICA	APPROVAZIONE
31/12/2021	Seconda	Dott. Antonino Savarino Direttore F.F. U.O.C. Oncologia Medica P.O. Agrigento, Coordinatore Breast Unit ASPAG 	Dott. Maurizio Galletto Risk Management 	Dott. Gaetano Mancuso Direttore Sanitario Aziendale  Dott. Mario Zappia Commissario Straordinario 



**SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE
REGIONE SICILIANA
Azienda Sanitaria Provinciale di Agrigento
Tel. 0922 407111 * Fax 0922 401229**

**PDTA PER LA PREVENZIONE,
DIAGNOSI E TRATTAMENTO DEL
TUMORE DELLA MAMMELLA
ASP 1 di AGRIGENTO**

Anno 2021

Revisione triennale

Testo redatto dalla Dr. Antonino Savarino, Coordinatore Breast Unit ASP Agrigento, in collaborazione con i Componenti
del Gruppo di Lavoro del Progetto Breast Unit.



INDICE

1. Titolo del Documento, descrizione sintetica, gruppo lavoro, CAS, GIC

- 1.1 *Descrizione sintetica*
- 1.2 *Gruppo di lavoro*
- 1.3 *Centro accoglienza Senologica (CAS) e ambulatori di senologia*
- 1.4 *Gruppo Interdisciplinare Cure (GIC)*

2. Informazioni relative al documento

- 2.1 *Periodo di validità e revisione*
- 2.2 *Revisioni*
- 2.3 *Obiettivi*
- 2.4 *Ambito di applicazione*
- 2.5 *Terminologia e abbreviazioni*

3. Contenuti del documento

- 3.1.1 *Generalità*
- 3.1.2 *Diagramma di flusso*
- 3.1.3 *Attività*
- 3.1.4 *Il Centro di Accoglienza Senologica (CAS)*
- 3.1.5 *Primo contatto e avvio del PDTA*
- 3.1.6 *Lo Screening Tumori della Mammella*
- 3.1.7 *ITER DIAGNOSTICO*
 - A. *Diagnostica clinica di I e II livello*
 - B. *Strutture dell'ASP 1 che erogano prestazioni diagnostiche di II livello*
- 3.1.8 *ITER TERAPEUTICO*
 - A. *Chirurgica Senologica*
 - B. *Anatomia Patologica*



C. Radioterapia

D. Oncologia Medica

E. Cure Palliative/Fine Vita

F. Umanizzazione delle Cure

4. Percorso Clinico delle Strutture Operative

4.1 *Diagnostica Radiologica*

4.2 *Diagnostica Anatomopatologica*

4.3 *Trattamento Chirurgico*

4.4 *Trattamento Oncologico Medico*

4.5 *Trattamento Radioterapico*

4.6 *Trattamento di Recupero e Riabilitazione*

4.7 *Trattamento Psico Oncologico*

5. Responsabilità

6. Aspetti Etici

7. Strumenti di Gestione del documento

7.1.1 *Monitoraggio*

7.1.2 *Indicatori*

8. Modalità di implementazione

9. Questionari Qualità di Vita

10. Bibliografia



1. DOCUMENTO (Titolo)

Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella.

1.1 Descrizione sintetica

Il documento, che rappresenta un aggiornamento della versione approvata nel 2020, descrive la sequenza temporale e le responsabilità delle attività effettuate dai professionisti coinvolti nella cura dei tumori mammari ed è stato condiviso ed approvato dal Gruppo di Lavoro del Progetto Breast Unit. Il Percorso Diagnostico Terapeutico della Mammella si articola nelle seguenti fasi:

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

1.2 Gruppo di Lavoro Progetto Breast Unit

Nome e cognome Struttura di appartenenza, Ruolo			
Nome	Cognome	Ruolo	e- mail
Antonino	Savarino	Coordinatore Breast Unit ASP Agrigento Direttore UOC Oncologia Medica P.O. Agrigento	antonino.savarino@aspaag.it
Carmelo	Sciumè	Direttore UOC Chirurgia P.O. Agrigento	carmelo.sciume@aspag.it
Giuseppe	Adelfio	Dirigente Medico Chirurgia Senologica	giusepptheadelfio5@gmail.com
Fabrizio	Cremona	Dirigente Medico Chirurgia Senologica	fabrizio.cremona@aspag.it
Michele	Bono	Direttore UOC Radioterapia P.O. Agrigento	michele.bono@aspag.it
Antonio	Garufo	Direttore UOC Medicina Nucleare P.O. AG	antonio.garufo@aspag.it
Marilena	Fiorino	Direttore UOC Anatomia Patologia P.O. Sciacca	marilena.fiorino@aspag.it
Angelo	Trigona	Direttore Dipartimento Scienze Radiologiche ASP AG	angelo.trigona@aspag.it
Riccardo	Mandracchia	Dirigente Medico UOC Radiologia P.O. di Agrigento	rimandr@tin.it
Giuseppe Salvatore	Caramanno Incandela	Direttore UOC Cardiologia P.O. AG Direttore UOC Ginecologia P.O. Sciacca	giuseppe.caramanno@aspag.it salvatorea.incandela@aspag.it
Maria Rita	Falco Abramo	Direttore UOC Ginecologia P.O. Agrigento	m.falcoabramo@aspag.it
Fausto	Crapanzano	Direttore UOC Medicina Fisica e Riabilitativa P.O. AG	fausto.crapanzano@aspag.it
Angela	Matina	Referente Centro Gestionale Screening ASP AG	angela.matina@aspag.it
Luigi	Adamo	Referente screening del Carcinoma della mammella	luigiada2002@libero.it
Carmen	Liuzzo	Referente Ambulatorio accessi vascolari - PP.OO. Agrigento e Canicattì	carmenliuzzo@gmail.com

Anna	Ricotta	I.P. esperta in senologia Oncologica UO Oncologia P.O. Canicatti	ricotta.anna@live.it
Gabriella	Vella	Dirigente UOC Servizio Psiconcologia ASP AG	gabriellavella@tiscali.it
Paola	Toscano	Responsabile Hospice DSB ASP AG	paola.toscano@aspag.it

1.3 Centro Unico di Accoglienza Senologica (CAS)

CAS ASP AG	Personale Medico (Ambulatori di Senologia Oncologica Clinica e di Diagnostica Radiologica del CAS)	Infermiere Case Manager (Coordinatrice ambulatorio di senologia oncologica del CAS)	Personale di Comparto (ambulatorio di senologia oncologica del CAS)	Referente CAS
	Dr Giuseppe Adelfio, Dr Fabrizio Cremona, D.ssa Eleonora Taibi, D.ssa Antonella Insalaco, D.ssa Valentina Mularo, Dr Riccardo Mandracchia, Dr Francesco Amato, D.ssa Alessia Vinci, Dr Luigi Adamo, D.ssa Laura Vizzini, D.ssa Oriana Maiorana, D.ssa Valentina Safina, Dr Antonio Ignoto, D.ssa Semprevivo Maria, D.ssa Rosalba Indorato	I.P. Anna Ricotta	n. 2 infermieri di senologia n. 1 Data Manager n. 1 ausiliario	Dr Antonino Savarino

1.4 Gruppo Interdisciplinare Cure (GIC)

Nome	Cognome	Titolari	Sostituti
Antonino	Savarino	Coordinatore Breast Unit ASP Agrigento Oncologo	Dr Antonio Ignoto, D.ssa Eleonora Taibi, D.ssa Valentina Safina, D.ssa Semprevivo Maria, D.ssa Laura Vizzini, D.ssa Rosalba Indorato.
Giuseppe Riccardo	Adelfio Mandracchia	Chirurgo Senologo Radiologo	Dr Fabrizio Cremona Dr Amato Francesco, Antonella Insalaco, D.ssa Alessia Vinci
Luigi	Adamo	Referente Screening Mammografico Radiologo	D.ssa Valentina Mularo
Michele	Bono	Radioterapista	Dr Spera Antonio, D.ssa Melania Mangiapane, Riccardo Ianni
Marilena Anna	Fiorino Ricotta	Anatomo Patologo I.P. Case Manager esperta in senologia Oncologica	D.ssa Rita Mendola -----

2. INFORMAZIONI RELATIVE AL DOCUMENTO

2.1 Periodo di validità e revisione

Il presente documento rappresenta un aggiornamento del PDTA dei Tumori della mammella adottato con deliberazione n. 1130 del 14.07.2020. Esso è in linea con il "PDTA tumori della mammella della Regione Siciliana" approvato con D.A. 831/2019 e recepito con deliberazione n. 886 del 09.10.2019. E' stato contestualizzato al setting



logistico previsto dal D.A. n. 49 del 30.01.2020 che identifica i Centri di Senologia (Breast Unit) della Regione Siciliana.

L'aggiornamento, prima dei 3 anni dalla data di emissione, si è reso necessario al fine di soddisfare le nuove esigenze organizzative dell'Azienda.

La validità dell'atto è di 3 anni. La richiesta di modifica può essere fatta dal coordinatore della Breast Unit e alla scadenza dalla data di emissione, la revisione viene effettuata dal coordinatore e dal gruppo di lavoro.

2.2 Revisioni

Giugno 2020 (prima revisione)	Il PDTA dei Tumori della mammella adottato con deliberazione n. 747 del 19.04.2018 è stato sottoposto a revisione/aggiornamento e reso omogeneo al "PDTA per la prevenzione, diagnosi e trattamento dei tumori della mammella della Regione Siciliana" approvato con D.A. 831/2019 e recepito con deliberazione n. 886 del 09.10.2019.
--	--

Dicembre 2021 (seconda revisione)	Il PDTA dei Tumori della mammella adottato con deliberazione n. 1130 del 14.07.2020 è stato sottoposto a revisione/aggiornamento, al fine di soddisfare le nuove esigenze organizzative dell'Azienda. Esso resta in linea con il "PDTA per la prevenzione, diagnosi e trattamento dei tumori della mammella della Regione Siciliana" approvato con D.A. 831/2019 e recepito con deliberazione n. 886 del 09.10.2019.
--	--

2.3 Obiettivi

- Favorire la diagnosi precoce, garantire la completezza del percorso dello screening e l'integrazione dei trattamenti (chirurgia, chemioterapia e/o radioterapia) a tutte le pazienti



con tumore della mammella attraverso l'attivazione di una equipe multidisciplinare che assista la donna nelle diverse fasi del percorso diagnostico terapeutico;

- Favorire la tempestività, l'appropriatezza e la continuità dell'iter diagnostico e terapeutico e supportare l'attività di valutazione delle qualità;
- Monitorare i livelli di qualità dell'assistenza prestata;
- Assicurare la continuità ed il coordinamento del servizio erogato.

2.4 Ambito di applicazione

Il documento è stato redatto e condiviso da tutti i componenti del Gruppo di lavoro del Progetto Breast Unit.

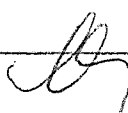
E' rivolto a:

- Donne di età compresa tra 50 e 69 anni inserite nel programma di screening aziendale (target);
- Donne asintomatiche al di fuori della fascia di età target;
- Donne con sospetto di neoplasia maligna;
- Donne con neoplasia maligna accertata;
- Donne ad alto rischio familiare e/o con variante patogenetica BRCA1 e BRCA2 accertata.
- Uomini con sospetta o accertata neoplasia maligna della mammella

2.5 Terminologia ed abbreviazioni

Glossario

CAS	Centro Accoglienza Senologica
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
GIC	Gruppo Interdisciplinare Cure (Core Team della B.U)
MDM	Medical Discussion Multidisciplinary
B.U.	Breast Unit
TNM	Sistema di classificazione dei tumori: Tumori linfonodi Metastasi



3. CONTENUTI DEL DOCUMENTO

3.1.1 Generalità

Il carcinoma mammario è il tumore più frequente nel sesso femminile e rappresenta il 25% dei tumori che colpiscono le donne. Costituisce la prima causa di mortalità per tumore nel sesso femminile con un tasso di mortalità del 17% di tutti i decessi per causa oncologica. L'incidenza del tumore in Italia si stima sia intorno ai 52.000 casi/anno di cui l'80% in donne con età superiore ai 50 anni. Le società scientifiche indicano nella Breast Unit la modalità più appropriata attraverso cui gestire diagnosi e terapia.

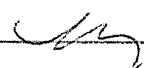
La Breast Unit rappresenta un modello di assistenza specializzato nella diagnosi, cura e riabilitazione psicofisica delle donne affette da carcinoma mammario, dove la gestione del percorso della paziente è affidato ad un gruppo multidisciplinare di professionisti dedicati e con esperienza specifica in ambito senologico secondo le raccomandazioni europee EUSOMA. La Breast Unit riunisce funzionalmente tutte le unità operative ed i servizi coinvolti nella diagnosi e nella cura del carcinoma della mammella (radiodiagnostica, chirurgia dedicata che comprende anche la ricostruttiva, anatomia patologica, oncologia medica, radioterapia, medicina nucleare, fisiatria, psico oncologia, genetica).

Il D.A. n. 49 del 30.01.2020, che identifica i Centri di Senologia della Regione Siciliana, ha individuato la ASP di Agrigento sede di Breast Unit certificata dall'Assessorato Regionale.

Descrizione delle Strutture che svolgono attività diagnostico-terapeutica per la Breast Unit (BU) e Referenti delle Unità Operative dedicate:

A) Coordinamento e Direzione della Breast Unit

Il coordinamento della Breast Unit è affidato al Dr Antonino Savarino, Oncologo



Senologo, Responsabile dell'UOC di Oncologia Medica del P.O. di Agrigento.

B) Strutture individuate per lo svolgimento di attività diagnostica e terapeutica per la Breast Unit

I servizi ospedalieri e territoriali dell'Azienda, dotati delle necessarie professionalità sono quelli di seguito indicati:

1. Attività di Radiodiagnostica

- a. UO Radiologia P.O. di Agrigento (Referenti Dr Riccardo Mandracchia e Dr Francesco Amato)
- b. UO Radiologia P.O. di Canicattì /Licata (Referente D.ssa Antonella Insalaco e D.ssa Alessia Vinci)
- c. UO Radiologia P.O. di Sciacca/Ribera (Referente Dr Luigi Adamo)

2. Attività di Chirurgia

- a. UO Chirurgia Senologica (Referenti Dr Giuseppe Adelfio e Dr Fabrizio Cremona): svolta in appositi locali del Presidio Ospedaliero di Agrigento ove la Direzione Strategica Aziendale ha pianificato una quinta sala operatoria ad uso della Chirurgia Senologica e della Chirurgia vascolare.

3. Attività di Anatomia Patologica

- a. UO P.O. di Sciacca (Referente D.ssa Marilena Fiorino)

4. Attività di Oncologia Medica

- a. UUOO. PP.OO. di Agrigento/Canicattì/Sciacca (Referente Dr Antonino Savarino)

5. Attività di Radioterapia

- a. UO P.O. di Agrigento (Referente Dr Michele Bono)

6. Attività di Medicina Nucleare

- a. UO P.O. di Agrigento (Referente Dr Antonio Garufo)

7. Attività di Medicina Fisica e Riabilitativa



- a. UO P.O. di Agrigento (Referente Dr Fausto Crapanzano)

8. Attività di Psicooncologia Clinica

- a. UO Psicologia ASP (Referente D.ssa Gabriella Vella)

9. Attività di Cure Palliative

- a. DSB AG - Hospice c/o P.O. di Agrigento (Referente D.ssa Paola Toscano)

10. Attività di Counseling Riproduttivo

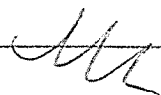
- a. UO di Ginecologia P.O. di Sciacca (Referente Dr Salvatore Incandela)
- b. UO di Ginecologia P.O. di Agrigento (Referente D.ssa Maria Rita Falco Abramo)

11. Attività ambulatorio gestione accessi vascolari

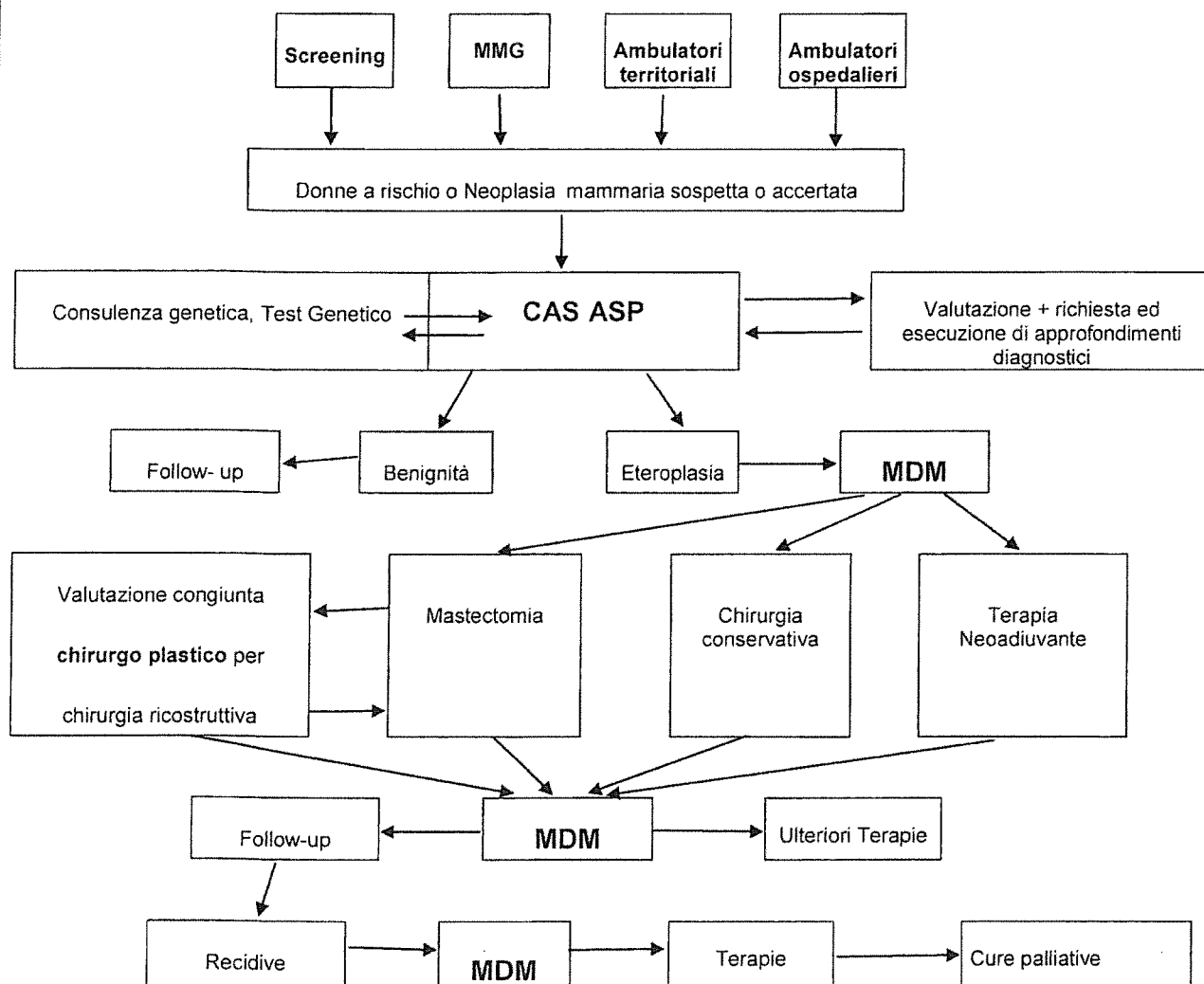
- a. UO Anestesia e Rianimazione P.O. Agrigento (Referente D.ssa Carmen Liuzzo)

12. Strutture Complementari alla Breast Unit:

- a. Attività di Counseling Oncogenetico (secondo quanto previsto per le donne ad alto rischio familiare e/o con variante patogenetica BRCA1 e BRCA2 dal PDTA approvato con D.A. n.32 del 15.01.2019 e successive revisioni).
- b. Associazioni di Volontariato (Solide Ali, AMICO onlus, AIL, LILT, AIRC)



3.1.2 DIAGRAMMA DI FLUSSO



3.1.3 Attività

La ASP di Agrigento si è dotata, con Deliberazione Commissario n. 858 del 29.12.2017, istitutiva della Breast Unit Aziendale, di una modalità organizzativa finalizzata alla migliore gestione della patologia tumorale della mammella, che prevede un **Centro Accoglienza Senologica (CAS)** che rappresenta la struttura di riferimento della **Breast Unit (BU)**.

Al fine di uniformare e ottimizzare il percorso di diagnosi e cura della donna con tumore della mammella evitando la frammentazione dell'assistenza, la richiesta di indagini inappropriate e pericolosi ritardi diagnostici, *al Centro di Accoglienza Senologica dovranno essere indirizzati tutti i casi con sospetta o documentata diagnosi di tumore della mammella*, per l'inserimento nel percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale della Breast Unit.

3.1.4 II CENTRO DI ACCOGLIENZA SENOLOGICA (CAS) è la struttura di riferimento della Breast Unit. Esso svolge una importante funzione in termini di assistenza, orientamento e supporto per la paziente affetta da tumore della mammella.

Il CAS svolge, infatti, un duplice ruolo:

- Accoglie la paziente, informandola in merito ai servizi erogati, alle modalità di accesso, alle prenotazioni;
- Le mansioni svolte si effettuano anche sul versante clinico e amministrativo-gestionale lungo tutto il percorso diagnostico-terapeutico della paziente, prevedendo le seguenti principali attività:
 - a) Esecuzione e prenotazione delle prestazioni diagnostiche preliminari;
 - b) Verifica della presa in carico della paziente e della continuità assistenziale;
 - c) Pre-ricovero;
 - d) Attivazione del Gruppo Interdisciplinare Cure della Breast Unit per l'MDM;

Il Gruppo Interdisciplinare Cure (GIC) rappresenta il Core Team della B.U. e riunisce al proprio interno medici di diversa specializzazione appartenenti a differenti Strutture Organizzative che, attraverso una visione complessiva della persona malata e dunque grazie all'interdisciplinarietà dell'approccio clinico, stabiliscono i percorsi di cura più appropriati.



3.1.5 Primo contatto e avvio dei PDTA

Il PDTA ha inizio con una visita presso il Centro di Accoglienza Senologica (CAS), richiesta da un sanitario e prenotata con agenda dedicata, in caso di sicura o sospetta neoplasia mammaria o per consulenza clinica e/o genetica, nel caso di donna ad alto rischio di sviluppare un tumore della mammella.

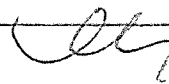
Il sospetto diagnostico può essere individuato dal Medico di Medicina Generale oppure da altri Specialisti interni o esterni ai PP.OO.. La diagnosi può essere stata effettuata anche esternamente all'Azienda ASP oppure attraverso i programmi di screening dedicati. Possono accedere al CAS tutte le donne (o gli uomini) con documentato sospetto o con diagnosi accertata di patologia oncologica della mammella. Vi possono accedere per consulenza clinica e/o genetica, anche quelle ad alto rischio di sviluppare un tumore della mammella.

Ambulatori del CAS e Punto di accesso:

- Ubicati in appositi locali individuati presso la U.O. di Oncologia del Presidio Ospedaliero "San Giovanni di Dio" di Agrigento c/da Consolida.

Modalità d'accesso delle pazienti al CAS:

- Dai centri di Screening le pazienti vengono inviate al CAS con prenotazione attraverso piattaforma informatica dedicata;
- Dal MMG in presenza di patologia oncologica mammaria (presunta o accertata) con richiesta SSN di visita generale senologica e prenotazione CUP in agenda unica dedicata della Breast Unit (Tel 0922.407350);
- Dagli ambulatori specialistici della ASP con richiesta SSN di visita generale senologica e prenotazione CUP in agenda unica dedicata della Breast Unit (Tel 0922.407350);
- Direttamente dai Medici CAS con richiesta SSN di visita generale senologica e



prenotazione in agenda unica dedicata della Breast Unit. (Tel 0922.407350).

Presso il Centro Accoglienza Senologica devono essere sempre disponibili almeno un Clinico (Oncologo o Chirurgo), un Radiologo ed un Infermiere, esperti in senologia oncologica. A loro supporto è prevista anche la presenza della psicologa, di personale ausiliario e del volontariato.

Il **Medico**, con provata esperienza in campo della patologia neoplastica mammaria, valuterà la paziente e la sua documentazione ed in caso di conferma del sospetto clinico, ne definirà il percorso diagnostico più adeguato eseguendo o programmando gli accertamenti diagnostici preliminari. Redigerà su apposita scheda anamnesi, esame obiettivo, accertamenti presenti e proposta di strategia terapeutica, da discutere, in sede di MDM, con il Gruppo interdisciplinare Cure. Il Medico CAS svolgerà funzione di interfaccia tra la paziente ed altri servizi coinvolti nella strategia diagnostico-terapeutica. In collaborazione con il personale infermieristico del CAS, programmerà l'eventuale passaggio al pre ricovero per la valutazione della compatibilità clinica al percorso chirurgico individuato. In caso di negatività oncologica, dimetterà la paziente dal percorso e si occuperà della eventuale programmazione del follow up, se necessario.

Il Medico CAS ha il compito di:

- a) raccogliere un'accurata anamnesi della paziente e, se indicato, organizzare e/o eseguire opportuni approfondimenti diagnostici, raccogliere la documentazione completa delle eventuali comorbidità della paziente, raccogliere una adeguata anamnesi familiare per eventuale invio a consulenza genetica.
- b) raccogliere informazioni riguardo la patologia corrente ed eventualmente organizzare ulteriori approfondimenti diagnostici necessari;
- c) effettuare la visita e valutare la possibilità di eseguire una stadiazione completa della patologia neoplastica come da protocollo



- e) attivare altri servizi (psico-oncologia, assistenti sociali, fisioterapia, educazione alimentare, ...) qualora ne individui la necessità;
- f) attivare nei casi eleggibili il pre-ricovero e l'inserimento in waiting list;
- g) redigere una proposta di trattamento chirurgico da presentare alla discussione multidisciplinare (MDM);
- h) inviare al GIC le pazienti che potrebbero richiedere un trattamento neoadiuvante o di prima linea per il successivo affidamento al Servizio di Oncologia Medica "Dedicato" della Breast Unit;
- i) redigere un verbale di visita su cartella dedicata.

L'accoglienza della paziente è prevalentemente gestita dal **personale infermieristico**, il quale individua eventuali fragilità in ambito sociale, economico e psicologico. La documentazione clinica del paziente, durante il progresso del percorso diagnostico, sarà aggiornata dal personale infermieristico del CAS. Il personale infermieristico garantisce il supporto all'attività medica durante la visita ed il colloquio e provvede alla prenotazione della paziente agli approfondimenti richiesti dal Medico in corso di visita CAS.

La prima fase di contatto con il CAS può terminare in una delle quattro ipotesi sotto riportate:

- 1) Se la paziente è **affetta da tumore della mammella e candidabile a ricevere un trattamento medico** neoadiuvante o di I linea, verrà prenotata dal CAS al MDM e poi alla Oncologia di riferimento della Breast Unit;
- 2) Se la paziente è **affetta da tumore della mammella e candidabile a ricevere un trattamento chirurgico**, verrà prenotata dal CAS al MDM e poi inserita nella *waiting list* e prenotata per le attività di pre ricovero presso la Chirurgia di Riferimento della Breast Unit ;
- 3) Tutti i casi che al termine del percorso descritto risulteranno essere **non ascrivibili**



a patologia oncologica saranno gestiti dal punto di vista amministrativo come qualsiasi altra visita senologica ambulatoriale.

- 4) **Invio al test genetico** delle donne ad “alto rischio” previa consulenza genetica e sulla base delle indicazioni dell’apposito PDTA regionale.

Tutti i casi con neoplasia accertata sono meritevoli di discussione collegiale per un inquadramento diagnostico-terapeutico ottimale; la paziente verrà quindi inviata al MDM pre-trattamento.

3.1.6 Lo Screening Tumori della mammella

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

Il programma di screening si integra e partecipa ai protocolli di attività della Breast Unit. I Programmi di Screening vengono attuati mediante un modello operativo organizzato in ottemperanza al D.A. n. 1845 del 18.09.2012.

La ASP di Agrigento ha istituito una Unità Operativa di Screening Mammografico, che opera sotto il controllo della Direzione Generale e Sanitaria, in sinergia con il Centro di Gestione Screening (CGS).

L’intero percorso è attuato con la supervisione del Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico dell’Assessorato della Salute.

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

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



coinvolte.

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

Per le donne ad alto rischio familiare e/o con variante patogenetica BRCA1 e BRCA2 accertata si attiva il Percorso Diagnostico Terapeutico ed il programma di sorveglianza con i tempi e le modalità approvati con Decreto Assessoriale n. 32 del 15.01.2019 e successive revisioni.

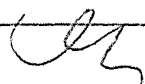
Lo strumento con cui viene effettuato lo screening è il "Test mammografico" di primo livello.

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

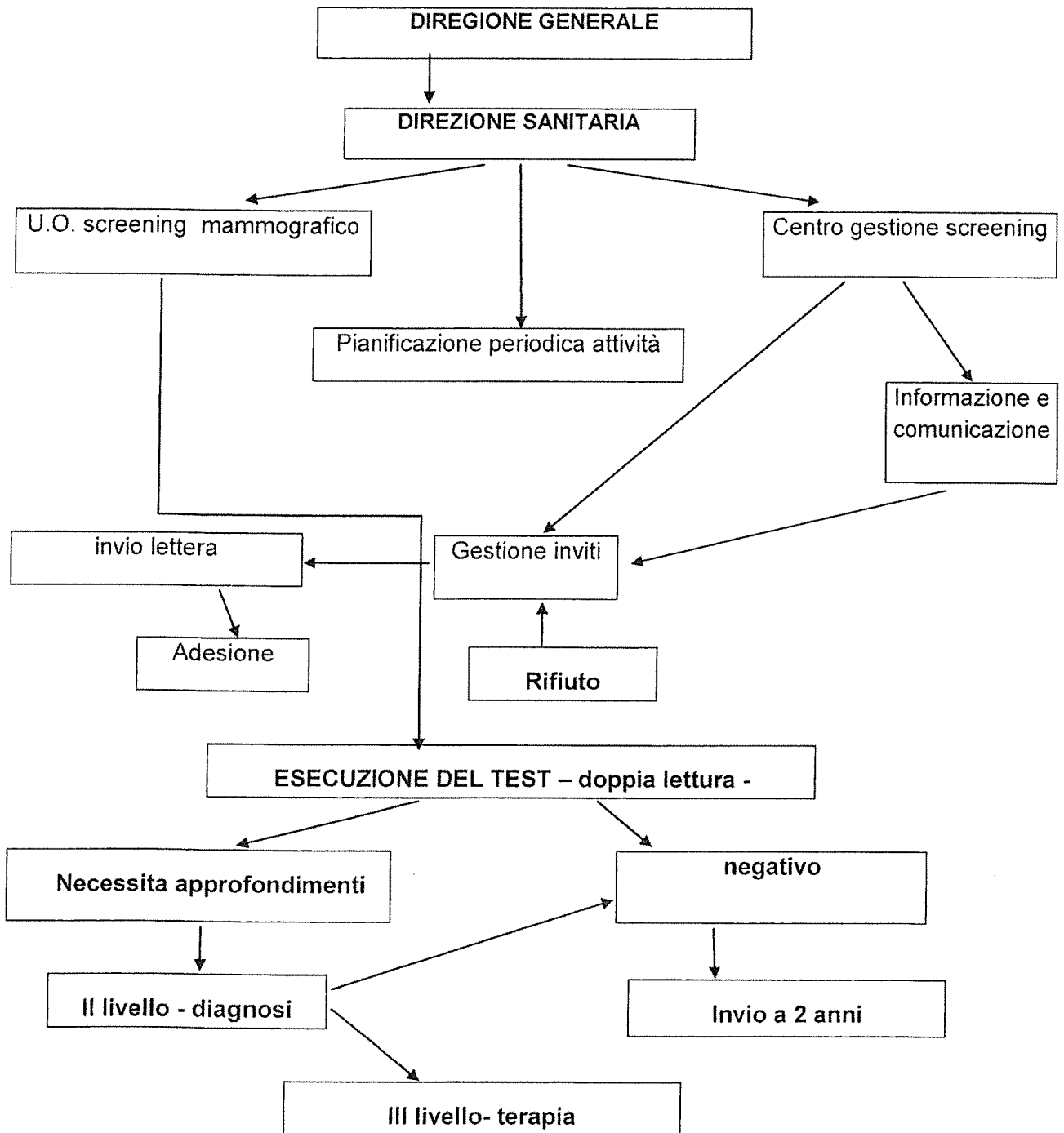
In caso di rilievi sospetti o patologici per neoplasia la donna viene richiamata dai Medici della UO di Screening per sottoporsi ad esami di approfondimento.

La UO di Screening Mammografico garantisce l'accesso alle procedure di approfondimento (II livello) indirizzando la paziente presso le strutture individuate per gli approfondimenti diagnostici di II livello (servizio di radiologia interventistica e ambulatorio di senologia oncologica della Breast Unit).

Le pazienti con patologia accertata, sono inviate alla Breast Unit per il trattamento terapeutico.



Flow Chart Procedure Screening



[Handwritten signature]

3.1.7 ITER DIAGNOSTICO

A. Diagnostica “clinica” di Primo e Secondo livello

La popolazione residente non compresa nel target dello screening organizzato, potrà effettuare le prestazioni di diagnostica senologica e di follow up presso i Servizi Ospedalieri e Territoriali della ASP dotati di idonee attrezzature e professionalità.

a. Diagnostica “clinica” di Primo livello

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

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

Al termine del test di I livello, se l'esito della mammografia è negativo, la paziente viene rinviata al Medico curante con il referto radiologico; se l'esito della mammografia è sospetto o positivo, il centro che ha eseguito l'esame prenoterà una visita senologica con priorità breve presso il Centro di Accoglienza Senologica per gli opportuni approfondimenti diagnostici (ecografia, CESM, RMN, prelievi microistologici).

Tempistica accesso e diagnosi per il I livello	Tempo
Visita senologica classe priorità B	Max 10 giorni
Mammografia classe priorità B	Max 10 giorni
Mammografia classe priorità D	Max 60 giorni
Emissione referto mammografia negativa	Max 21 giorni
Sospetto diagnostico mammografia ed ETG- appuntamento II livello	Max 28 giorni

b. Diagnostica “Clinica” di Secondo livello

Le donne (o gli uomini) con sospetta neoplasia mammaria al test Mammografico e/o ecografico accedono al CAS che organizzerà la diagnostica clinica di II livello.



Definizione del percorso

I Servizi di Diagnostica di secondo livello devono poter erogare tutti gli approfondimenti necessari per una diagnosi istologica definitiva.

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

La donna o l'uomo sintomatico possono accedere al Servizio di Diagnostica di secondo livello:

- con impegnativa del Medico curante, per il tramite del CUP, recante la richiesta di "mammografia" o "ecografia mammaria" con priorità breve o differibile";
- con impegnativa del Medico curante, per il tramite del CUP, recante la richiesta di "visita senologica con priorità breve" se in possesso di esami eseguiti presso altri Centri;

Per le donne provenienti dallo screening, l'accesso alla struttura avviene seguendo il percorso regolamentato da apposite procedure Aziendali;

In caso di sospetto di malignità:

- gli approfondimenti cito-istologici tramite prelievo citologico con ago sottile (ago aspirato) o prelievo istologico (core-biopsy) si dovranno effettuare entro 5 giorni;
- il prelievo istologico con VAB si dovrà effettuare entro 15 giorni.

La scelta della metodica di prelievo è stabilita dai Medici del CAS (clinico/radiologo).

In caso di:

✓ ***Esito negativo:*** la paziente viene inviata a controlli senologici di routine appropriati per età.

✓ ***Esito dubbio:*** (C3-4/B3) dopo discussione collegiale tra i componenti della Breast Unit, il Medico (Clinico o Radiologo) informa la paziente dell'esito della decisione collegiale e se necessario dispone eventuali ulteriori incontri con gli altri Specialisti.



Tempistica accesso per il II livello diagnostico	Tempo
Mammografia clinica positiva – approfondimento imaging/visita/citoistologia (triplo esame)	Max 10 giorni
Accettazione esame citologico diagnostico – refertazione	Max 5 giorni
Accettazione esame istologico diagnostico - refertazione	Max 15 giorni
MDM pre chirurgico – colloquio paziente	Max 5 giorni

B. Strutture della ASP che erogano approfondimenti diagnostici di II livello.

Nel presidi Ospedalieri di Agrigento, Canicattì, Licata e Sciacca sono presenti servizi di Radiologia Diagnostica ed Ecografia Interventistica, che forniscono conferma strumentale ai casi, con sospetto diagnostico per tumore alla mammella, presentatesi al CAS.

Presso la UOC di Radiologia del P.O. di Agrigento viene eseguita agobiopsia stereotassica con sistema VABB, e presso gli ambulatori di Senologia Oncologica della Breast Unit, la UOC di Radiologia del P.O. di Agrigento, gli agoaspirati e le agobiopsie mammarie e linfonodali ecoguidate. Nelle UU.OO.CC. di Radiologia dei PP.OO. di Sciacca e Licata vengono eseguite le RM mammarie s/c mdc. E' prevista l'esecuzione della RM delle mammelle anche nell'UOC di Radiologia del P.O. di Agrigento. I Medici dei Servizi di Radiodiagnostica partecipano al GIC pre e post operatorio e danno il proprio contributo nella gestione delle pazienti in fase di follow up.

Per quanto attiene al flusso diagnostico nel percorso CAS *sono garantite per la Breast Unit:*

- a. almeno numero 3 RMN mammarie settimanali;
- b. almeno numero 15 mammografie settimanali;
- c. almeno numero 4 agobiopsie stereotassiche VABB settimanali;
- d. almeno numero 5 agobiopsie mammarie ecoguidate settimanali;
- e. almeno numero 15 ecografie mammarie settimanali;

3.1.8 ITER TERAPEUTICO

A seguito della visita CAS si “portano” in discussione MDM i casi pre-intervento, dopo aver valutato anche le comorbilità.



Al termine o nel corso del percorso CAS le pazienti possono essere inserite in Waiting List con l'appropriato codice di priorità (classe "A" intervento entro 30 gg, classe "B" entro 60 gg, classe "P" intervento da programmare al termine di consulenze, terapie o altri casi). È fondamentale per una corretta discussione che il Medico CAS fornisca una corretta documentazione (anche fotografica) e completa (ad esempio con la stadiazione quando è previsto). Altra possibilità è che il Medico CAS proponga in discussione una paziente candidabile a trattamento medico neoadiuvante o di I linea e che terminato il trattamento medico possa essere inviata a chirurgia.

La BU prevede la discussione di tutti i casi che dovranno essere trattati, mediante incontri con tutti i professionisti competenti sulla gestione del tumore mammario. Il GIC è composto da Radiologi dedicati, Chirurghi senologi, Anatomopatologici, Oncologi Medici, Radioterapisti, Anestesisti, Infermieri Professionali Dedicati, Fisiatri, Psicologi e qualsiasi altro professionista sia ritenuto necessario per una ottimale gestione del caso. All'MDM pre-operatorio si discutono tutte le pazienti che hanno terminato il percorso diagnostico al CAS e per le quali sia opportuno un indirizzo terapeutico chirurgico. Il GIC esprime parere dirimente sulla strategia terapeutica appropriata alla diagnosi della paziente in fase pre-operatoria, e fornisce indicazioni specifiche sulla progressione delle cure necessarie in fase post-operatoria (terapia medica, radioterapia, riabilitazione, follow up). Tutte le decisioni vengono prese con l'assenso consapevole ed informato della paziente e terranno conto della sua età biologica, del quadro clinico, delle comorbidità e delle sue preferenze. La valutazione si conclude con la produzione di una relazione che riassume la strategia terapeutica adottata sulla paziente e la presa in carico da parte della Struttura Operativa per il ricovero. Viene compilato un referto su Cartella Dedicata che prevede l'inserimento dei nomi dei medici presenti, un riassunto della storia clinica della paziente e l'indirizzo terapeutico scelto in ambito multidisciplinare.



Dopo la discussione MDM, a percorso chirurgico definito, si inseriscono le pazienti nei programmi operatori (almeno 2 sedute operatorie settimanali, da implementare qualora la richiesta lo imponesse).

Si comunica in forma scritta (fax o web) al Servizio di Anatomia Patologica ed ai vari servizi di Radiologia e Anestesiologia la lista operatoria della settimana successiva per l'opportuna organizzazione. La paziente viene dunque convocata per la presentazione del programma previsto dalla discussione collegiale, se ne richiede il consenso firmato e si redige la cartella clinica. Quando necessario viene visitata dal chirurgo plastico.

A. Chirurgia Senologica

Tutte le pazienti con tumore della mammella che necessitano di intervento chirurgico dovranno essere indirizzate presso l'U.O. di Chirurgia Senologica della Breast Unit.

Tale attività è svolta presso il Presidio Ospedaliero di Agrigento, da una equipe di chirurghi esperti (con all'attivo almeno 50 interventi per tumore della mammella/anno). E' in fase di realizzazione una sala operatoria dedicata (ad uso della Chirurgia Senologica e della Chirurgia Vascolare). In ogni caso l'attività chirurgica sarà svolta solo da Chirurghi dedicati (con all'attivo almeno 50 interventi per tumore della mammella/anno) a partire da *due sedute operatorie settimanali* per implementarne la frequenza qualora la richiesta lo imponesse.

La consegna alla paziente dell'esame istologico definitivo avviene dopo discussione nel MDM.

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

*** Come valutare gli elementi decisionali:**



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

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

*** Quali pazienti candidare a chirurgia primaria**

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



sensibile.

3) Tutte le pazienti con *tumore invasivo N1* con istotipo non chemiosensibile o sottotipo molecolare, candidabili o non a chirurgia conservativa.

4) Donne sane, portatrici di *mutazione BRCA 1/2* che decidono di sottoporsi alla strategia di riduzione del rischio attraverso la mastectomia bilaterale.

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

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

Nel caso 2 si eseguirà un intervento di mastectomia e su richiesta della paziente di ricostruzione mammaria con impianti o con tessuto autologo. La preservazione del complesso areola-capezzolo può essere eseguita in assenza di interessamento clinico-radiologico.

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

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

Le pazienti con DCIS N0 vanno candidate a biopsia del linfonodo sentinella solo se si



esegue una mastectomia o in caso di sospetto di invasione (lesioni palpabili o opacità sospette all'imaging).

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

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

In caso di riscontro intra-operatorio di linfonodi N+ non evidenziati all'esame clinico o ecografico precedentemente-operatorio è utile eseguire una sezione al congelatore ed in caso di positività procedere a dissezione ascellare in un unico tempo chirurgico.

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

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

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

- 1) Tutte le pazienti con istotipo chemio sensibile e sottotipo molecolare (con $T \geq 2$ cm, N0) non candidabili a chirurgia conservativa per sfavorevole rapporto tra dimensioni della lesione, sua sede, volume e ptosi della ghiandola;
- 2) Tutte le pazienti con istotipo chemi sensibile e sottotipo molecolare e N+ secondo valutazione clinica;
- 3) Tutte le pazienti non candidabili a chirurgia primaria per condizioni generali scadenti e controindicazione a qualsiasi tipo di trattamento chirurgico con neoplasia ormono sensibile (qualunque T ed N);



4) Tutte le pazienti non candidabili a chirurgia primaria conservativa con alto rischio per anestesia generale affette da neoplasia ormono sensibile con intento di riduzione delle dimensioni della lesione per consentire successiva asportazione in anestesia locale.

5) Tutte le pazienti con carcinoma localmente avanzato.

L'uso di qualsiasi tipo di trattamento primario va valutato in sede multidisciplinare. Oltre che le terapie convenzionali sono permessi anche le sperimentazioni cliniche approvate dal comitato etico. Si raccomanda di identificare il letto di neoplasia prima dell'inizio delle terapie farmacologiche con posizionamento di clip radio-opaca.

* Quali pazienti candidare a chirurgia dopo trattamento primario

1) Ri-stadiazione loco-regionale con imaging (secondo metodiche attuate in fase diagnostica) e clinica.

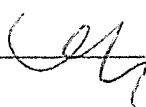
2) Chirurgia commisurata alla risposta e al rapporto tra sede/estensione della malattia residua/volume della ghiandola e ptosi mammaria.

3) Chirurgia ascellare commisurata alla risposta:

- Se N+ (clinico/core biopsy) pre-trattamento e N+ post trattamento: dissezione ascellare;
- Se N+ (clinico/core biopsy) pre-trattamento e N0 post trattamento: biopsia del linfonodo sentinella (preferibile doppia metodica di identificazione);
- Se N0 pre-trattamento: biopsia del linfonodo sentinella (preferibile doppia metodica di identificazione).

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

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



*** Ricostruzione mammaria**

Tutte le pazienti candidate a mastectomia, che debitamente informate, fanno richiesta possono eseguire la ricostruzione mammaria.

Questa può essere immediata (nel corso dello stesso intervento chirurgico di mastectomia) o differita (in una seconda sessione operatoria). Può essere eseguita con impianti, con tessuto autologo o con entrambi. La ricostruzione con impianti può essere eseguita in un unico tempo chirurgico o in due o più interventi chirurgici. In alcune condizioni può essere necessario un intervento di simmetrizzazione sulla ghiandola controlaterale.

In condizioni selezionate per le quali la necessità della radioterapia post-mastectomia (carcinoma localmente avanzato già sottoposto a trattamento primario) è nota prima di eseguire l'intervento chirurgico, è raccomandabile l'esecuzione di una ricostruzione con tessuto autologo. In questi casi può essere utile differire la ricostruzione per evitare l'irradiazione del tessuto di riparazione che non rappresenta un target terapeutico.

L'introduzione del lipofilling, quale tessuto autologo, con le sue potenzialità rigenerative, può rappresentare un metodo alternativo al lembo mio cutaneo allo scopo di ridurre le complicanze legate a radioterapia e impiego di espansori/protesi e consentire in tempi differiti una cosiddetta hybrid reconstruction. Questa alternativa richiede più sessioni chirurgiche e allunga i tempi della ricostruzione finale ma può evitare l'intervento di maggior complessità correlato al prelievo del lembo autologo. La scelta finale, condivisa dal team multidisciplinare, deve tener in considerazione le necessità individuali delle donne interessate.

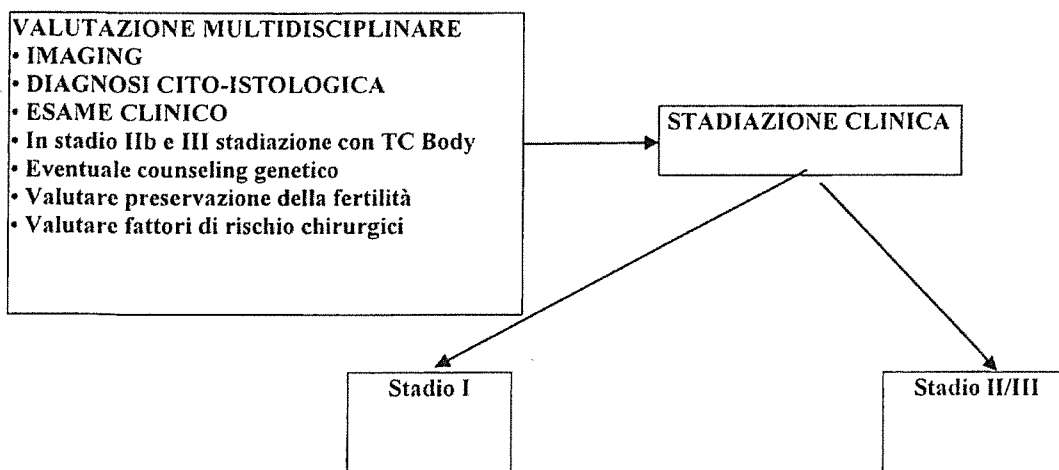
Nei casi in cui il rischio di eseguire una radioterapia post-mastectomia è alto ma non certo (N+ pre-operatorio senza risposta al trattamento primario o non sottoposto a trattamento primario per istotipo non sensibile o sottotipo molecolare) si può discutere con la paziente la possibilità di eseguire una ricostruzione autologica, immediata o differita o una



ricostruzione temporanea con protesi o espansore ed eventualmente, dopo trattamento radiante, convertire a ricostruzione con tessuto autologo.

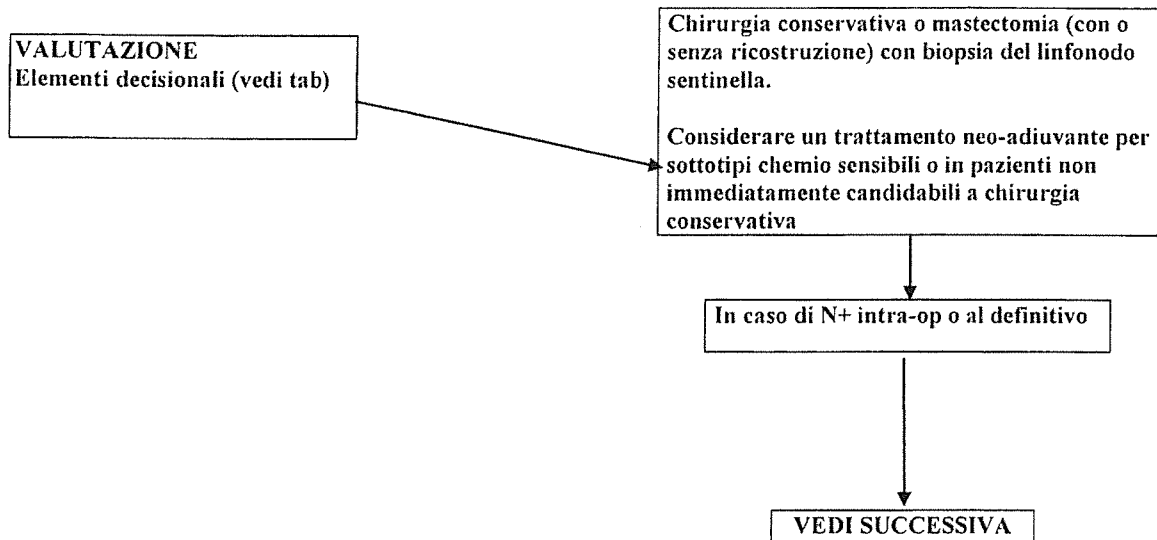
Per gli interventi che richiedono ricostruzione è necessaria la presenza del Chirurgo plastico. Tale attività sarà incardinata con quella della chirurgia senologica e utilizzerà la stessa sala operatoria. Nelle more dell'attivazione dell'UOS di Chirurgia plastica, già prevista nell'atto aziendale e/o della formazione di almeno 2 chirurghi da dedicare a questa attività, sarà attivata una convenzione per le attività oncoplastiche.

FLOW CHART TUMORE INVASIVO*

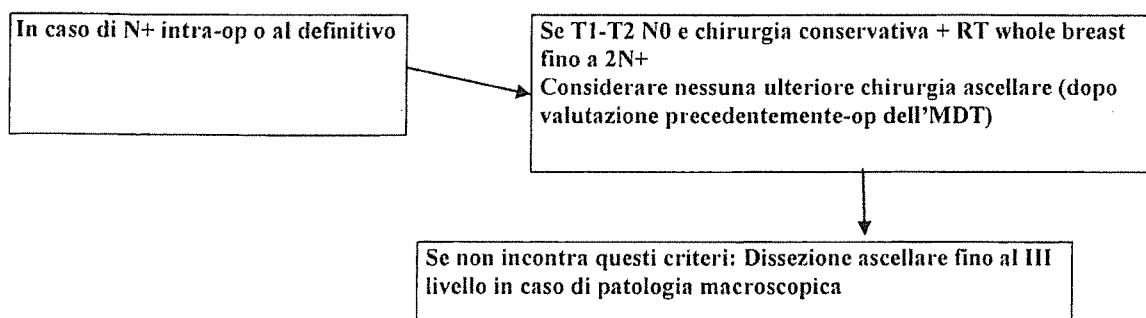


• Questo algoritmo non si applica ad alcune circostanze speciali: sarcomi-linfomi – paz con lupus /& sclerodermia; Pazienti con attesa di vita limitata – Pazienti gravide e istologie speciali
• Alla stadiazione clinica va aggiunto lo studio morfologico e topografico (sede della lesione – volume – ptosi).

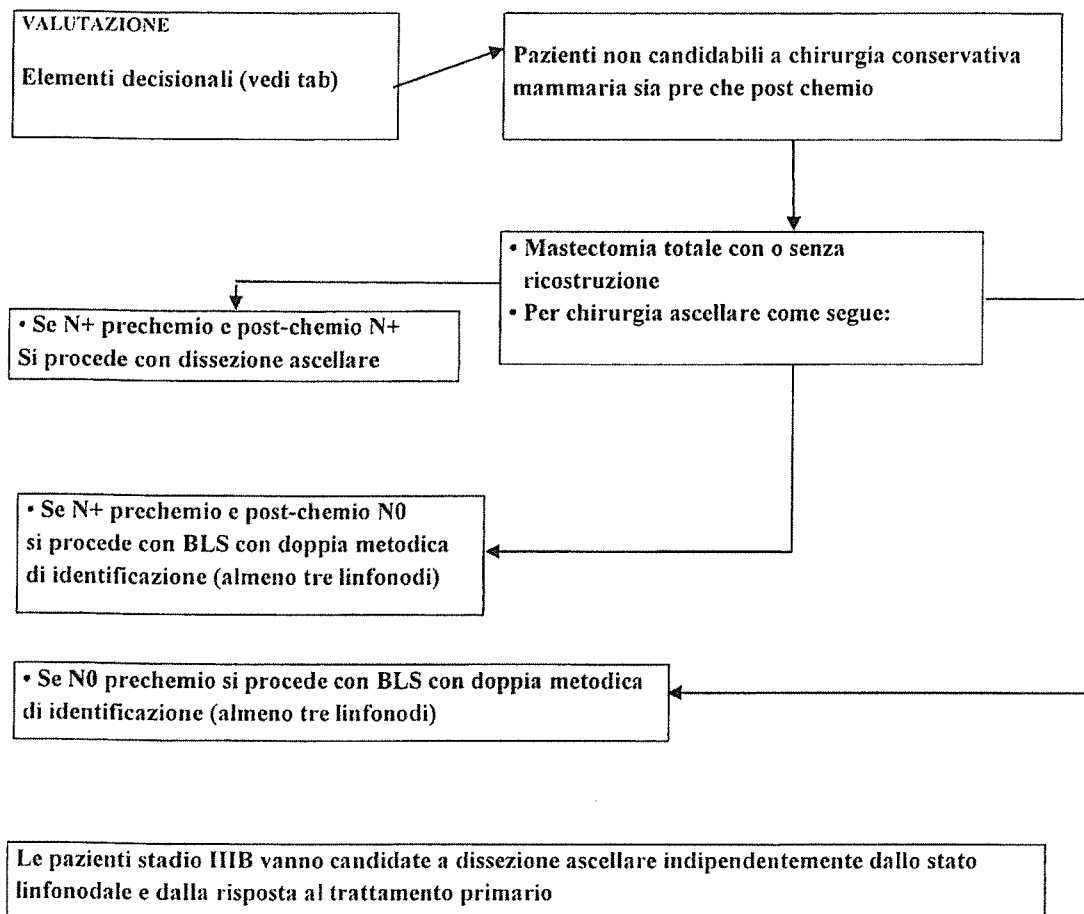
Stadio I: pianificazione del trattamento



Stadio I: trattamento dell'ascella

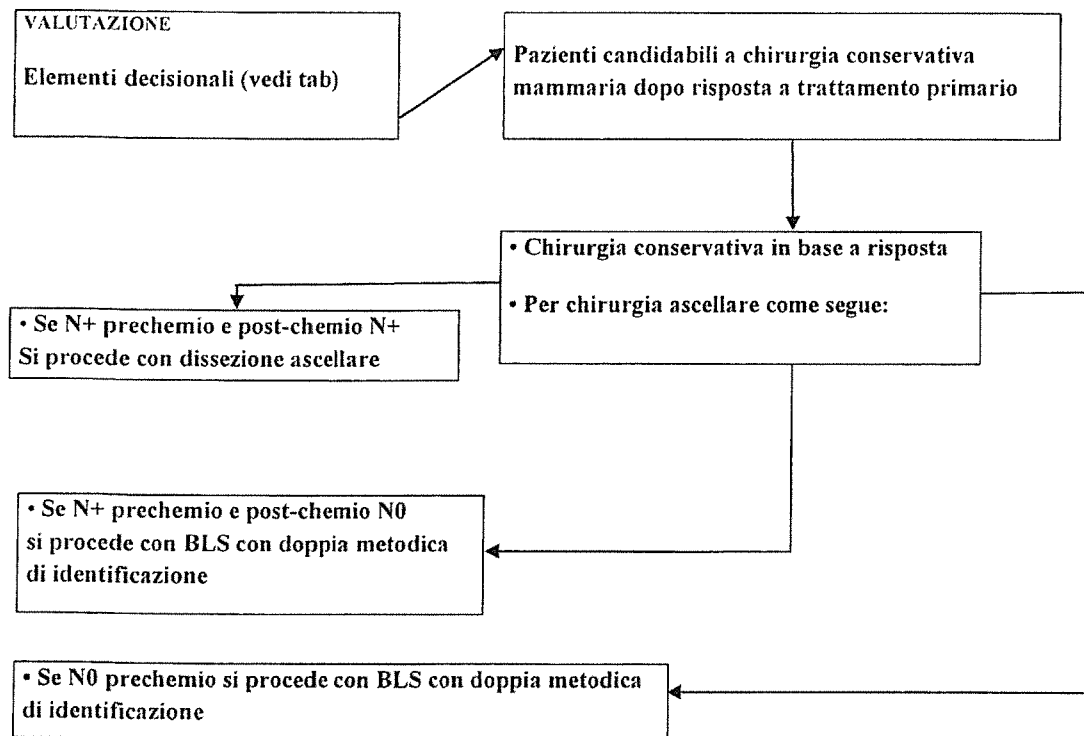


Stadio II/III: pianificazione del trattamento



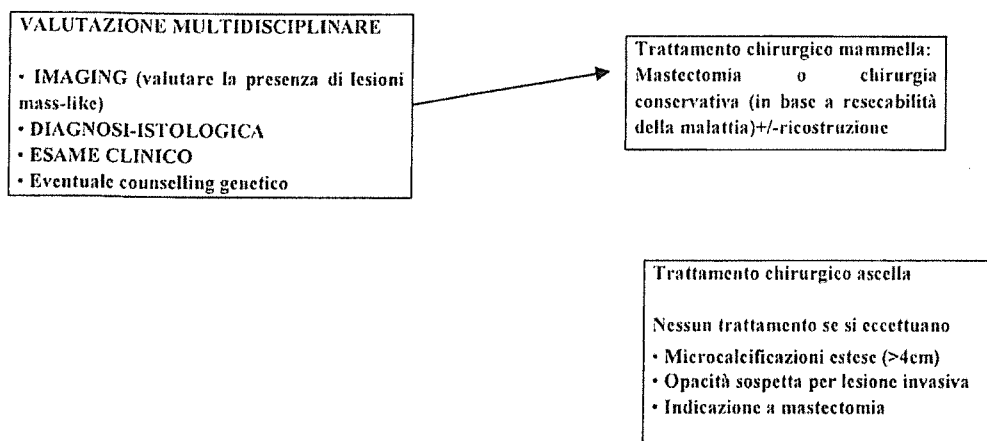
Handwritten signature

Stadio II/III: pianificazione del trattamento



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

FLOW CHART TUMORE IN-situ*



Handwritten signature

Tabella 1 materiale aggiuntivo:

Elementi decisionali per il trattamento chirurgico sulla mammella

T INV/in situ	Stato linfonodale	Immunohistochimica	Sede*	Volume	Ptosi sec. Regnault
T>2cm	NO	ER+c/oPgR+Her2 neg	Centrale	Minimo	Grado I
T<2cm	N1	ER+c/oPgR+Her2 pos	Tra i QQ.SS.	Medio	Grado II
LABC	>N1	ER e PgR neg Her2 pos	Tra i QQ.II	Grande	Grado III
DCIS<4cm		ER e PgR neg Her2 neg	Supero-esterno	Molto grande	Ptosi parziale
MULTICENTRICO			Supero-interno Infero-esterno Infero-interno		Pseudo-ptosi

Clavien Dindo Classification: morbidity in patients with breast cancer

Grade 1	Qualsiasi deviazione del normale decorso post-op che non richieda un intervento farmacologico, chirurgico o endoscopico o radiologico. Sono autorizzati anti-emetici, antipiretici, analgesic, diuretici, elettroliti e fisioterapia.
Grade 2	Intervento farmacologico con farmaci non permessi nel grado I incluse trasfusioni e nutrizione parenterale.
Grade 3.a	Richiesto intervento chirurgico non in anestesia generale.
Grade 3.b	Richiesto intervento chirurgico in anestesia generale.
Grade 4.a	Condizioni che mettono a rischio la vita e richiedono terapia intensiva. Disfunzione di un singolo organo.
Grade 4.b	Condizioni che mettono a rischio la vita e richiedono la terapia intensiva. Disfunzione multi-organo.
Grade 5	Morte della paziente.

B. Anatomia Patologica

*** Valutazione precedente l'intervento chirurgico**

Le donne con un sospetto radiologico di neoplasia mammaria devono eseguire una biopsia; nel caso di lesione non palpabile la biopsia va sempre guidata con ecografia o stereo tassi mammografica. L'esame istologico della biopsia deve valutare i parametri morfologici (carcinoma in situ versus invasivo; l'istotipo; il grading; eventuale invasione linfo/vascolare) e tutti i parametri prognostico/predittivi con metodica immunoistochimica (determinazione dei recettori estro-progenistici; HER2; ki67). Per i protocolli, vedi linee guida GIPAM 2015.

*** Intervento chirurgico conservativo o mastectomia**

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

- la tipologia del prelievo (quadrantectomia; mastectomia);
- la modalità di invio del pezzo operatorio (a fresco; fissato in formalina);
- la lateralità e l'orientamento del pezzo operatorio;
- la descrizione macroscopica;
- la diagnosi istologica: eventuale multifocalità; carcinoma in situ versus invasivo oppure entrambe le neoplasie; istotipo, grading, invasione linfo-vascolare, presenza o assenza di infiltrato linfocitario; eventuale invasione della cute e/o del complesso areola/capezzolo qualora asportato; margini di resezione chirurgica;
- i parametri prognostico/predittivi con metodica immunoistochimica (determinazione dei recettori estro-progenistici; HER2; ki67);
- la stadiazione TNM;
- la valutazione del linfonodo sentinella (qualora asportato) secondo protocolli



condivisi.

Per i protocolli, vedi linee guida GIPAM 2015.

*** Dopo Terapia neoadiuvante**

L'esame istologico deve stabilire se c'è stata una risposta patologica completa, parziale o assente. Le procedure di esame macroscopico e campionamento non differiscono, nella sostanza, da quelli utilizzati per le quadrantectomie/ampie escissioni o mastectomie. Se la neoplasia è ancora identificabile macroscopicamente, il campionamento è identico a quello usato per il carcinoma mammario invasivo non trattato. Per i protocolli vedi linee guida GIPAM 2015.

C. Radioterapia

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

La RT postoperatoria, riducendo il rischio relativo di recidiva omolaterale di circa il 75% rispetto alla sola chirurgia, deve essere considerata parte integrante del trattamento conservativo e la sua omissione è ancora opzione da motivare e riservare a pazienti selezionate.

L'efficacia della RT postoperatoria è stata dimostrata anche in pazienti ad elevato rischio di recidiva sottoposte a mastectomia, nelle quali il trattamento radiante determina una riduzione del rischio di ripresa loco-regionale, un aumento della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale rispetto a quelle non irradiate.

L'identificazione del volume da irradiare è compito esclusivo del radioterapista oncologo: variazioni nella definizione del target possono avere importanti riflessi sulla possibilità del controllo locale e sugli effetti collaterali a carico dei tessuti sani e degli organi a



rischio. Nella fase di impostazione del trattamento radiante, oltre ad una valutazione clinico-diagnostica, è necessario disporre di tutti i dati relativi alla malattia: clinici, radiologi, chirurgici e patologici.

*** Radioterapia dopo chirurgia conservativa o mastectomia**

L'irradiazione della mammella residua dopo chirurgia conservativa è ormai uno standard terapeutico. Trova indicazione al fine di sterilizzare eventuali focolai neoplastici multicentrici subclinici della mammella operata o residui neoplastici nel letto operatorio, riducendo quindi l'incidenza della recidiva mammaria.

Poiché la maggior parte delle recidive locali si evidenzia nelle immediate vicinanze del letto operatorio che non aggiunge tossicità al trattamento ed ha solo un modesto impatto sul risultato estetico.

✓ In pazienti selezionate (età > 50 anni, stati iniziali di malattia, margini di resezione indenni, linfonodi ascellari negativi, volume mammario normale, non pregressi trattamenti di radioterapia sugli stessi volumi per altre patologie ed assenza di trattamenti concomitanti di chemioterapia) uno schema ipofrazionato (42,5 Gy/16 frazioni) può essere un'accettabile alternativa al frazionamento convenzionale sia in termini di controllo locale e tossicità acuta e tardiva.

✓ Nelle donne anziane le indicazioni al trattamento radiante del tumore primitivo e dei linfonodi ascellari sono le stesse delle giovani, ma per queste pazienti bisogna tenere conto, in caso di terapia conservativa, di poter accedere ad un centro di radioterapia. Alternativa vantaggiosa per le pazienti anziane è l'utilizzo di schemi ipofrazionati.

✓ Nelle pazienti con età ≥ 70 anni, pN0, T ≤ 2 cm, assenza di multicentricità, margini di resezione indenni, recettori positivi, avviate a terapia ormonale adiuvante, può essere considerata l'omissione della radioterapia dopo una approfondita discussione dei rischi/benefici con la paziente pur tenendo in considerazione un maggior rischio di

recidiva locale.

✓ In particolari situazioni cliniche (pazienti giovani con neoplasia della mammella sinistra e precedente chemioterapia con farmaci cardiotossici, neoplasia mammaria bilaterale e/o particolare conformazione anatomica del torace, necessità di trattare anche i linfonodi mammari interni), quando la tecnica tradizionale non garantisce una adeguata preservazione di cuore e polmoni, deve essere valutata la possibilità di irradiazione con fasci ad intensità modulata (IMRT).

*** Radioterapia dopo intervento di mastectomia radicale**

✓ La radioterapia sulla parete toracica e sulle stazioni linfonodali di drenaggio (infra e sovraclaveari) è indicata per i tumori primitivi > 5 cm ($pT \geq 3$ N+), per i tumori di qualsiasi dimensione estesi alla parete toracica e/o al muscolo pettorale e/o alla cute indipendentemente dallo stato linfonodale, in presenza di metastasi linfonodali ascellari in numero ≥ 4 , in presenza di margini positivi, nel carcinoma infiammatorio.

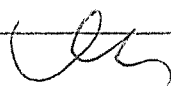
✓ Nelle pazienti non candidate a chemioterapia la RT dovrebbe iniziare dopo la guarigione della ferita chirurgica o comunque non (PAG 33) oltre 12 settimane dalla chirurgia pur non essendo identificabile una soglia limite.

✓ Nelle pazienti che ricevono chemioterapia adiuvante, la radioterapia è posticipata a 30-40 giorni dal termine del trattamento sistemico (consigliabile entro 6 mesi dalla chirurgia) soprattutto se vengono utilizzati regimi contenenti farmaci cardiotossici;

*** Radioterapia delle stazioni linfonodali di drenaggio**

✓ La radioterapia sui linfonodi ascellari (I e II livello) non è indicata in presenza di linfonodo sentinella positivo micrometastatico e dopo dissezione ascellare adeguata, a meno di fondato sospetto o per presenza accertata di malattia residua nel cavo ascellare.

✓ In presenza di macrometastasi a carico del linfonodo sentinella viene suggerita una radioterapia estesa alle stazioni linfonodali regionali in alternativa alla dissezione



ascellare in base a risultati di studi che indicano un eccellente controllo loco-regionale con minori effetti collaterali rispetto alla chirurgia. Sono necessari i risultati di ulteriori studi, al momento appena iniziati, per considerare in questi casi la radioterapia una alternativa equipollente alla chirurgia.

✓ L'irradiazione dei linfonodi sopra-infraclavari omolaterali (III e IV livello) è da prevedere in caso di positività linfonodale a tale livello, nei casi di tumore avanzato (T3-T4), nei tumori T1-T2 con ≥ 4 linfonodi positivi.

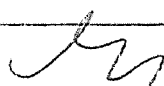
✓ L'irradiazione dei linfonodi sopra-infraclavari omolaterali (III e IV livello) deve essere presa in considerazione nei pazienti con tumore T1-T2 con 1-3 linfonodi positivi in ascella, in presenza di almeno due fattori prognostici sfavorevoli (età $< 40-45$ anni, $T \geq 3$, 5-4 cm, recettori negativi, presenza di invasione linfovaskolare, grading elevato, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escissi (nodal ratio) superiore al 20-25%.

✓ L'irradiazione delle catene mammarie interne, in caso di negatività clinica, è argomento molt controverso perché non ci sono precise indicazioni derivate da studi clinici.

*** Radioterapia dopo chemioterapia neoadiuvante**

Le linee guida e i documenti di consenso nazionali, europei ed internazionali mostrano delle differenze riguardo le indicazioni alla radioterapia dopo chemioterapia primaria sia a seguito di interventi conservativi sia dopo mastectomia. Recenti studi suggeriscono di valutare le indicazioni alla radioterapia e la scelta dei volumi in base alla risposta alla chemioterapia neoadiuvante, risultata il più importante fattore di rischio per il controllo locale di malattia. Le pazienti in stadio clinico iniziale (I e II) con risposta patologica completa dopo chemioterapia neoadiuvante devono eseguire radioterapia solo sulla ghiandola mammaria residua se sottoposte a chirurgia conservativa.

Le pazienti in stadio clinico III devono ricevere un trattamento radiante post-chirurgico



sulla mammella/parete toracica e sulle stazioni linfonodali di drenaggio anche in caso di risposta patologica completa alla chemioterapia neoadiuvante.

Al momento attuale non ci sono evidenze chiare in letteratura che consentono di identificare con certezza un sottogruppo di pazienti per le quali possa essere consigliata l'omissione della radioterapia dopo risposta completa a seguito di chemioterapia neoadiuvante.

*** Radioterapia dopo chirurgia delle neoplasie duttali in situ (DCIS)**

Nel carcinoma duttale in situ dopo chirurgia conservativa è indicata la radioterapia sulla mammella residua.

Il sovradosaggio sul letto tumorale ha determinato un miglior controllo locale particolarmente nelle donne giovani (< 45 anni).

Non vi è nessuna evidenza scientifica che identifichi un sottogruppo di pzienti a rischio limitato tale da non trarre beneficio dalla radioterapia post-operatoria.

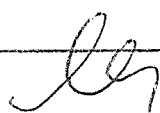
Si può considerare la possibilità di omettere la radioterapia solo nelle forme con rischio di recidiva molto basso (T uni centrico, di basso gradi e con margini negativi adeguati che siano almeno ≥ 3 mm) ma tale opzione deve essere opportunamente discussa e condivisa dalla paziente.

*** Radioterapia e ricostruzione mammaria**

La ricostruzione mammaria immediata, qualunque sia la modalità utilizzata, non costituisce una controindicazione alla radioterapia ma la paziente deve essere adeguatamente informata sui vantaggi dell'impiego delle RT e sugli effetti collaterali a questa correlati.

*** Radioterapia del carcinoma mammario metastatico**

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



sulla qualità di vita.

√ Nelle pazienti con metastasi ossee ha un ruolo ben definito nelle lesioni ossee dolorose o a rischio di frattura, nella compressione midollare metastatica o dopo chirurgia o decompressione vertebrale;

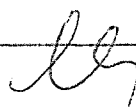
√ Nelle metastasi cerebrali multiple la radioterapia panencefalica offre un rapido miglioramento dei sintomi acuti e dei segni neurologici. Nelle pazienti con fattori prognostici favorevoli e con un numero di metastasi encefaliche limitate, l'uso della (PAG 35) radioterapia stereotassica rappresenta una valida alternativa alla chirurgia ottenendo un controllo di malattia di pari efficacia alla chirurgia ottenendo un controllo di malattia di pari efficacia e senza alcuna tossicità a livello neuro cognitivo;

√ Nelle metastasi viscerali prevalentemente polmonari ed epatiche di dimensioni contenute e di numero limitato, la radioterapia stereotassica può integrarsi efficacemente con la terapia sistemica ottenendo un miglioramento della sopravvivenza e/o del controllo locale della malattia.

D. Oncologia medica

L'Unità Operativa di Oncologia Medica garantisce la presa in carico globale della paziente con neoplasia mammaria prevedendo l'esecuzione di prestazioni in regime di ricovero, day-hospital, day-service e ambulatoriale.

In seguito alla decisione collegiale di effettuare trattamento medico, l'oncologo che fa parte del Core Team della Breast Unit, effettua una prima visita ove predispone, se necessaria, l'effettuazione di ulteriori esami di stadiazione ed informa la paziente riguardo la terapia prevista ed eventuali tossicità ad essa correlate. In collaborazione con il personale dell'ambulatorio Accessi Vascolari, effettua inoltre una valutazione del patrimonio venoso della paziente, nel caso in cui siano previste terapie infusionali, per eventuale indicazione al posizionamento di un Catetere Venoso Centrale (PICC,



PICCPORT, PORT TORACICO), alla relativa gestione, e alla pronta rimozione quando non più necessario. Inoltre l'Oncologo pianifica, se necessario e non ancora effettuato in precedenza, l'attivazione di consulenza genetica, colloqui psicooncologici, corsi di educazione alimentare, visita fisiatrica...). L'Oncologo inoltre illustra, con l'aiuto dell'Infermiera, le modalità di accesso al DS oncologico e programma l'avvio del trattamento chemioterapico. In caso di prescrizione di terapia ormonale ed al termine del programma chemioterapico, programma invece il successivo controllo inserendo la paziente nel percorso di follow up.

È integrato nel team multidisciplinare per l'esame di tutti i casi e la pianificazione del trattamento.

*** Stadiazione**

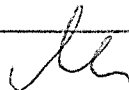
Per la stadiazione gli esami richiesti sono: RX torace, ecografia dell'addome, scintigrafia ossea.

In caso di pazienti con malattia ad alto rischio: TC total body, scintigrafia ossea.

L'indicazione ad eseguire esami diagnostici di secondo livello come PET/TC, RMN Addome con Epatospecifico viene decisa durante la seduta multidisciplinare come esame di approfondimento in tutte quelle situazioni in cui gli esami di stadiazione standard risultino equivoci e/o sospetti o nel caso di carcinoma mammario bilaterale.

Nelle pazienti ad alto rischio e nelle pazienti candidabili a ricevere un trattamento neoadiuvante la stadiazione di malattia deve essere eseguita prima dell'intervento chirurgico, negli altri casi può essere effettuata anche successivamente.

L'utilizzo della PET o PET/TC non è indicato nella stadiazione del carcinoma mammario in stadio clinico I-II in considerazione dell'alto tasso di falsi negativi in presenza di lesioni piccole (< 1 cm) e/o di basso grado, della bassa probabilità di localizzazioni secondarie in questi stadi e dell'alta percentuale di falsi positivi. La FDG PET/TC può



essere utilizzata come approfondimento in tutte le situazioni in cui gli esami di stadiazione standard risultino equivoci e sospetti o nel caso di carcinoma mammario bilaterale. La stadiazione deve completarsi entro 10 giorni lavorativi dalla diagnosi cito/istologica.

*** Visita oncologica**

La paziente arriva all'Unità Operativa di Oncologia Medica per visita Oncologica:

✓ con impegnativa del Medico curante, per il tramite del CUP, riportante la richiesta di visita oncologica;

✓ direttamente dal Centro di Senologia che concorda con l'U.O. di Oncologia Medica la data della visita.

Al momento della visita alla paziente viene comunicata la proposta terapeutica emersa dal gruppo disciplinare.

In particolare, alle giovani pazienti oncologiche, subito dopo la diagnosi e la successiva stadiazione dovrà essere fornita corretta informazione sui rischi di infertilità iatrogena e sulle strategie disponibili per ridurre l'incidenza di tali effetti (*counselling riproduttivo*).

Tale counselling richiede un approccio multidisciplinare e una comunicazione efficace tra Oncologo, Psicologo e Ginecologo esperto nella riproduzione. Approccio pluridisciplinare indispensabile anche per l'adeguata gestione delle pazienti in trattamento ormonoterapico e delle donne con mutazione patogena di BRCA 1 e BRCA2 a cui viene proposta l'ovariectomia profilattica.

*** Trattamento sistemico adiuvante**

Il trattamento sistemico adiuvante deve essere preso in considerazione dopo la chirurgia in quanto in grado di determinare una significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la polichemioterapia, con la terapia endocrina e con la terapia biologica. Per la scelta del tipo di trattamento adiuvante l'identificazione di nuovi determinanti molecolari, potenzialmente predittivi di risposta alla terapia e prognostici di



sopravvivenza, rappresenta, oggi, il punto di partenza per individuare strategie terapeutiche sempre più personalizzate ed efficaci. In tale contesto svolge un ruolo fondamentale l'esame istologico e la caratterizzazione biomolecolare della neoplasia, i cui risultati devono essere disponibili in un tempo massimo di 7 giorni in quanto ci permettono di identificare i diversi sottotipi molecolari di carcinoma mammario e pertanto instaurare un trattamento quanto più ottimale possibile.

La decisione di quale o quali terapie utilizzare nella singola paziente richiede una attenta valutazione dei seguenti parametri:

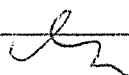
- ✓ Valutazione dello stato nutrizionale;
- ✓ Fattori prognostici che definiscono l'entità del rischio di grado di differenziazione della neoplasia, indice di proliferazione cellulare, invasione vascolare, infiltrato linfocitario peritumorale, status di ER, PgR ed HER2.
- ✓ Fattori predittivi di risposta ai trattamenti (ER, PgR, HER2).
- ✓ Benefici attesi dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi.
- ✓ Analisi dei profili genici.
- ✓ Comorbidità della paziente.
- ✓ Preferenza della paziente.

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

Chemioterapia Adiuvante

Sono candidate alla terapia adiuvante le pazienti definite ad alto rischio, con dimensioni del tumore superiore ad 1,5 cm, positività linfonodale, invasione vascolare, neoplasia altamente indifferenziata, presenza di fattori prognostici sfavorevoli.

Per le pazienti con malattia luminale N0/N1 (1-2 N+) in situazioni controverse/border-



line viene consigliata l'esecuzione di test di profilo genico con le seguenti metodiche: Oncotype DX; PAM50; Endo-predict per la decisione terapeutica mirata (chemioterapia vs. ormonoterapia).

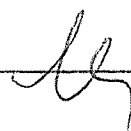
In generale la chemioterapia deve essere iniziata entro 4-6 settimane dall'intervento chirurgico e sono considerati ottimali un numero totale di 6 cicli.

La polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia. In generale i regimi sequenziali contenenti antracicline e taxani (con una durata totale di 18-24 settimane) sono i trattamenti di scelta anche se diversi sono i regimi chemioterapici disponibili. La chemioterapia dose-dense ha evidenziato vantaggi in DFS e OS nei tumori con linfonodi positivi e dovrebbe essere presa in considerazione nella pianificazione terapeutica della singola paziente, valutando il rapporto tossicità/benefici.

La terapia a bersaglio molecolare con il Trastuzumab, anticorpo monoclonale murino umanizzato diretto contro il dominio extracellulare dell'HER2 rappresenta oggi in concomitanza od in sequenza alla chemioterapia il trattamento adiuvante standard in presenza di sovra espressione/amplificazione dell'HER2, seguito poi dalla bioterapia fino a completamento di un anno di trattamento in quanto dati provenienti da studi randomizzati di fase 3 hanno riportato una riduzione staticamente significativa del rischio di recidiva.

Ormonoterapia adiuvante

L'ormonoterapia adiuvante è indicata in tutte le pazienti con tumori ormonoresponsivi intendendo per questi la presenza di almeno ER-positivo ($\geq 1\%$) oppure PgR-positivo ($\geq 1\%$); nessuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi (ER e PgR-negativo: $< 1\%$). Trova indicazione in up-front nelle pazienti a basso rischio con tumore piccolo, ben differenziato, con basso indice di proliferazione cellulare, assenza di interessamento linfonodale, non invasione vascolare, elevata espressione recettoriale di



ER e PgR ed assenza di sovra espressione/amplificazione di HER2.

L'ormonoterapia in caso di associazione con la chemioterapia deve essere iniziata una volta completato il programma chemioterapico.

Nelle donne in premenopausa le raccomandazioni includono Tamoxifene +/- LHRHa per 5 anni o Inibitore dell'Aromatasi +LHRHa per 5 anni. Nelle pazienti ad alto rischio può essere presa in considerazione prosecuzione del Tamoxifene per un totale di 10 anni (se ancora in premenopausa) oppure se la paziente va in postmenopausa dopo 5 anni di Tamoxifene può essere presa in considerazione la terapia con Inibitore dell'Aromatasi per 5 anni.

Nelle donne in postmenopausa la terapia ormonale ottimale è rappresentata da Inibitore dell'Aromatasi per 5 anni oppure Tamoxifene per 2-3 anni e successivo switch con Inibitore dell'Aromatasi per 5 anni.

È fondamentale effettuare una valutazione dello stato dell'osso per la prevenzione dell'osteoporosi in corso di terapia ormonale adiuvante.

Scelta del trattamento adiuvante in base all'assetto bio-molecolare:

Terapia sistemica adiuvante: ER e/o PgR positivi; HER2-Negativo

Terapia sistemica adiuvante: ER e/o PgR positivi, HER2 positivo

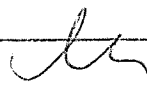
Terapia sistemica adiuvante: ER e/o PgR negativi, HER 2 positivo

Terapia sistemica adiuvante: ER e/o PgR negativi, HER 2 negativo

*** Terapia neoadiuvante**

a. Carcinoma mammario localmente avanzato

I tumori localmente avanzati inoperabili o per i quali la chirurgia non rappresenti il trattamento di prima scelta, sono rappresentati dallo stadio IIIA e IIIB (T2 – T4a per interessamento della parete toracica, T4b per interessamento della cute, T4c per concomitante interessamento di parete toracica e cute), dallo stadio IIIC (N3 con qualsiasi



T) e dal carcinoma infiammatorio o mastite carcinomatosa (T4d). In queste pazienti il trattamento chemioterapico o chemio-bioterapico primario (neoadiuvante) ha la finalità di permettere un trattamento chirurgico quanto più conservativo possibile.

La terapia neoadiuvante o primaria trova anche indicazione nei tumori operabili (stadio II-III A), ma candidati a mastectomia, al fine di aumentare le possibilità di chirurgia conservativa.

Tutte le pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato dovranno sottoporsi a biopsia Tru-cut o a mammotome al fine di ottenere la diagnosi istologica e biomolecolare della neoplasia che permetterà di guidare la scelta del miglior trattamento per la paziente. Il referto istologico e biomolecolare della biopsia deve pervenire entro 10 giorni lavorativi.

Entro gli stessi 10 giorni verrà eseguita la stadiazione della malattia secondo quanto descritto per le pazienti operabili ad alto rischio.

In caso di trattamento neoadiuvante, tutta la chemioterapia verrà effettuata prima dell'intervento chirurgico.

Nelle pz HER2 positive si raccomanda la combinazione chemioterapia + anti-HER2.

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

La valutazione della risposta alla terapia neoadiuvante viene effettuata mediante esame clinico e strumentale (Mammografia, ecografia mammaria e RMN mammaria con M.d.C.).

Una volta completato il programma terapeutico neoadiuvante e valutata la risposta clinica e strumentale in ambito multidisciplinare verrà valutato il miglior approccio chirurgico e

l'eventuale tecnica ricostruttiva.

Nelle pazienti sottoposte a valutazione status mutazionale BRCA 1/2 il risultato del test deve essere preso in considerazione ai fini della valutazione chirurgica.

Al completamento della stadiazione verrà eseguita la terapia medica neoadiuvante (chemioterapia o chemio-bioterapia o ormonoterapia) al termine della quale si effettuerà una rivalutazione collegiale del caso e programmazione della successiva strategia terapeutica.

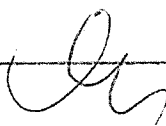
Non esiste un regime standard di chemioterapia primaria per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato. Gli stessi regimi di chemioterapia, di ultima generazione, utilizzati nel setting adiuvante (in particolare antracicline e taxani combinati o in sequenza) vengono utilizzati nel setting neo-adiuvante. In caso di malattia HER2 positiva l'utilizzo del Trastuzumab più Taxano eventualmente dopo somministrazione di Antracicline è indicato in presenza di tumori HER2 positivi in quanto studi di fase 3 hanno dimostrato un vantaggio statisticamente significativo nella percentuale di risposte patologiche complete (pCR).

L'ormonoterapia primaria, nelle donne con recettori ormonali positivi, può essere presa in considerazione tenendo conto però che la durata ottimale del trattamento non è nota. La valutazione clinica potrà essere fatta dopo almeno 12 settimane di trattamento.

*** Recidiva locoregionale**

La recidiva locale può verificarsi dopo mastectomia (sviluppo noduli cutanei tumorali a livello della parete toracica in vicinanza o sulla cicatrice di mastectomia o nell'area dei lembi cutanei) oppure dopo chirurgia conservativa (sviluppo del tumore della mammella omolaterale, già trattata, che si verifica dopo il trattamento dell'iniziale carcinoma mammario).

Nel caso di recidiva locale dopo chirurgia conservativa, è possibile classificare la



posizione della ripresa in relazione alla sede del tumore primario in: recidiva vera (entro l'area del tumore primitivo o del boost di radioterapia); marginale (vicino ai margini del volume del boost di radioterapia); in altra sede rispetto alle due precedenti.

La recidiva regionale consiste invece nella ripresa tumorale a livello dei linfonodi regionali (ascellari, sopraclaveari, mammari interni).

In caso di recidiva locoregionale, la determinazione delle caratteristiche biologiche del tumore (recettori ormonali, HER2, Ki67) dovrebbe sempre essere ripetuta, vista la possibilità di una loro variazione. Un trattamento loco (regionale) con intento curativo va sempre preso in considerazione.

Le pazienti con recidiva locale inizialmente sottoposte a mastectomia dovrebbero essere sottoposte ad escissione chirurgica della lesione con l'obiettivo di ottenere margini di resezione indenni. Dopo asportazione della recidiva locale in una paziente precedentemente mastectomizzata ma non irradiata, la RT adiuvante sulla parete è raccomandata. Le pazienti con recidiva locale dopo una iniziale chirurgia conservativa dovrebbero essere sottoposte a mastectomia con stadiazione ascellare nel caso in cui non sia stata effettuata in precedenza una dissezione del cavo ascellare di I/II livello. In situazioni selezionate, è comunque possibile considerare una seconda chirurgia conservativa, in particolare se la paziente non aveva ricevuto radioterapia sul volume mammario.

Il diametro della recidiva (< 2 cm), e il tempo di intervallo dalla chirurgia primaria (> 4 anni) sono i due fattori che permettono di identificare donne possibilmente candidate ad un re-intervento conservativo e con buone possibilità di successo. Dopo una seconda chirurgia conservativa, in pazienti in precedenza già irradiate può essere presa in considerazione la possibilità di effettuare una re-irradiazione della parete o una irradiazione parziale della mammella con radioterapia a fasci esterni o brachiterapia,



previa conoscenza dei dettagli del precedente trattamento radiante (modalità operative, volumi, dosi totali al target e dosi agli organi critici, frazionamento). Il trattamento sistemico deve tenere in considerazione le caratteristiche biologiche della recidiva.

*** Carcinoma mammario metastatico**

Solo il 7% circa dei tumori della mammella si presenta all'esordio come malattia metastatica non più suscettibile di trattamento chirurgico radicale. Nella maggior parte dei casi si tratta di pazienti con pregressa storia di neoplasia mammaria già trattata in fase neo/adiuvante.

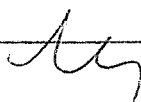
In questi casi è opportuno eseguire una stadiazione completa con esame obiettivo, esami ematochimici, marcatori tumorali, TC Cranio-Torace-Addome con M.d.C. e scintigrafia ossea. Reperti dubbi devono essere approfonditi con RMN e/o PET-TC.

È tuttavia necessaria effettuare una biopsia della lesione metastatica in quanto a causa della eterogeneicità tumorale è stata riportata globalmente una variazione dello status dei recettori ormonali (circa il 30%) e dello status dell'oncogene c-erbB2 (circa il 6%) nella sede metastatica rispetto al tumore primario. La conoscenza del viraggio dell'assetto biologico tra tumore primitivo e tumore metastatico risulta essenziale per la scelta terapeutica ottimale. La decisione di eseguire una biopsia della lesione metastatica deve prendere in considerazione i seguenti aspetti: storia naturale della malattia, assetto biologico del tumore primitivo, intervallo di tempo intercorso tra la diagnosi del tumore primitivo e la comparsa di metastasi, accessibilità della sede da sottoporre a biopsia, delle condizioni cliniche generali della paziente e delle difficoltà tecniche. Tale procedura deve essere eseguita (ove indicato) entro 4-5 giorni dalla diagnosi.

Nelle pazienti con malattia metastatica gli obiettivi da perseguire possono essere:

Prolungamento della sopravvivenza

Palliazione dei sintomi



Miglioramento della qualità della vita

Ritardo della progressione della malattia.

La scelta del trattamento sistemico, data l'eterogeneità della neoplasia mammaria e l'ampliarsi dell'armamentario terapeutico oggi disponibile (chemioterapici di nuova generazione, agenti ormonali e farmaci biologici) deve prendere in considerazione le caratteristiche biomolecolari della neoplasia, la distinzione tra presenza di metastasi viscerali e malattia solo ossea, i pregressi trattamenti effettuati, le comorbidità ed infine, la preferenza della paziente.

Si definisce una *malattia indolente* se la DFS è > 2 anni, elevata espressione dei recettori ormonali, età > 35 anni, metastasi ossee e/o ai tessuti molli, oligometastatica, mentre si parla di malattia aggressiva se la DFS < 2 anni, assenza di espressione dei recettori ormonali, età < 35 anni, metastasi viscerali o malattia plurimetastatica.

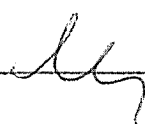
La *durata ottimale del trattamento chemioterapico di prima linea* non è stata adeguatamente definita. Il trattamento chemioterapico di prima linea non è stata adeguatamente definita. Il trattamento deve mirare ad ottenere un controllo il più possibile duraturo della malattia, mantenendo una qualità di vita accettabile e commisurata con i possibili effetti secondari.

*** Trattamento delle pazienti con mutazione BRCA1/2 e diagnosi di carcinoma mammario**

Le pazienti con variante patogenetica BRCA 1/2 positiva che hanno ricevuto diagnosi di carcinoma mammario seguono il percorso diagnostico approvato con D.A. n. 32 del 15.01.2019 e successive revisioni.

*** Follow Up dopo terapia adiuvante**

Al completamento della terapia adiuvante, la paziente viene avviata ai controlli periodici che vengono effettuati dall'Oncologo Medico seguendo linee guida interne concordate e



condivise in sintonia con le linee guida regionali, nazionali ed internazionali.

Il Follow Up dopo la terapia adiuvante è di basilare importanza perché consente di:

- Diagnosticare precocemente secondi tumori nella mammella operata oppure tumori metacroni controlaterali;
- Diagnosticare precocemente eventuali riprese locali di malattia (recidive in interventi conservativi oppure riprese su cicatrice in mastectomie);
- Diagnosticare precocemente riprese a distanza per assicurare un trattamento tempestivo ed efficace, migliorare la prognosi ed evitare complicanze gravi;
- Valutare il performance status e le necessità psicologiche e riabilitative della donna al fine di migliorare la sua qualità di vita.

Le linee guida internazionali suggeriscono di eseguire una visita medica ogni 3-6 mesi nei primi tre anni dopo la diagnosi, ogni 6-12 mesi per i 2 anni seguenti e, successivamente, una visita annuale.

Un'accurata visita medica con una dettagliata raccolta anamnestica, associata alla mammografia annuale, rimangono i cardini di quello che attualmente viene considerato un follow-up ottimale.

La prima mammografia di controllo viene consigliata non prima di 6 mesi dal completamento del trattamento radioterapico sul parenchima mammario residuo e, quindi, circa 9-12 mesi dopo l'intervento chirurgico. Successivamente, è raccomandato ripeterla annualmente. Non si dispone di dati in merito all'età alla quale sospendere il controllo mammografico, al contrario è noto come nelle donne più anziane l'indagine risulti essere altamente sensibile. Pertanto, la decisione di sospendere i controlli annuali dovrebbe essere individualizzata per ogni paziente e pesata in relazione alla qualità e all'aspettativa di vita.

L'utilizzo routinario della risonanza magnetica mammaria è consigliato nelle donne



portatrici di mutazione a livello dei geni BRCA1/2 per le quali è notevolmente aumentato il rischio di sviluppare un secondo carcinoma sia ipsilaterale che controlaterale.

Una valutazione ginecologica periodica è suggerita per tutte le donne, in particolare nelle pazienti in trattamento con Tamoxifene si consiglia sorveglianza ginecologica basale annuale con valutazione dello spessore endometriale e ponendo particolare attenzione ad eventuali episodi di sanguinamento vaginale.

Nelle pazienti sottoposte a trattamento antiormonale quinquennale con inibitori delle arimatasi (AIs), deve essere effettuato un controllo annuale dei livelli ematici di colesterolo e trigliceridi insieme al monitoraggio periodico della densità minerale ossea.

Fra i marcatori sierici la cui concentrazione plasmatica correla con l'aumento del carico di malattia, i più studiati sono l'antigene carcinoembrionario (CEA) ed il CA 15.3.

Questi marcatori biochimici sono potenzialmente più sensibili delle immagini radiologiche per individuare una recidiva precoce di malattia. Tuttavia, esistono diverse argomentazioni valide per sconsigliare l'utilizzo routinario dei marcatori tumorali sierici durante la fase di follow-up attivo: in primo luogo la limitata specificità e sensibilità; in secondo luogo, l'assenza di studi clinici prospettici randomizzati che dimostrino una relazione tra anticipazione diagnostica e prognosi.

Per quanto riguarda la ripresa di malattia a distanza, nessuno studio dimostra un significativo beneficio del follow-up in termini di mortalità. I test comunemente impiegati sono mirati alle più comuni sedi di ripresa di malattia sistemica. In ordine di frequenza lo scheletro (scintigrafia ossea), il polmone (RX Torace) e, ben più raro, il fegato (ecografia epatica). Le indagini più sofisticate e moderne per la ricerca di metastasi nelle sedi su menzionate (TC, RM, PET) per considerazioni di costi, accessibilità e specificità sono raramente impiegate in prima istanza e vegono riservate all'approfondimento di lesioni dubbie per escludere le false positività.



Il primo follow-up va iniziato dopo 6 mesi dalla fine dei trattamenti adiuvanti.

E. Cure Palliative/Fine vita

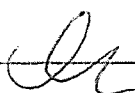
Le cure palliative sono l'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici ed assistenziali rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, erogati da un'equipe multidisciplinare e finalizzati alla cura attiva e globale dei pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione e da una prognosi infausta, non risponde più a trattamenti specifici (Legge n.38/2010: Art. 2 - Definizioni).

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

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

Motivi per attivare il servizio Specialistico di Cure Palliative (Mayo Clinic – 2013):

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



La finalità della consulenza in cure palliative:

- √ presa in carico e programmazione del percorso di cure palliative;
 - √ continuità ospedale-territorio con facilitazione del passaggio dai Medici Specialisti ai MMG;
 - √ trattamento dei sintomi difficili e dei sintomi refrattari;
 - √ valutazione del livello di consapevolezza della paziente e dei familiari della prognosi di malattia e valutazione dell'opportunità di rendere più consapevole la paziente, quando possibile e richiesto, sulla prognosi;
 - √ sostegno ed aiuto nelle scelte terapeutiche assistenziali successive per la paziente;
 - √ accompagnamento della paziente e della famiglia nell'accettazione della fase avanzata di malattia;
 - √ valutazione dei bisogni psicologici-relazionali della paziente e della famiglia;
 - √ sostegno all'equipe del reparto nelle strategie terapeutiche comunicative e nelle cure di fine vita, rimodulazione delle terapie sospensione o non attivazione della nutrizione artificiale, procedure di sedazione (secondo linee guida).
- ✓ Scelte etiche.

*** Malato da indirizzare alle cure palliative**

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

Secondo il DOCUMENTO DEL TAVOLO DI LAVORO AIOM-SICP - CURE PALLIATIVE PRECOCI e SIMULTANEE, siglato nel 2015 è diventato imprescindibile assicurare le cure palliative fin dalla diagnosi, nei diversi setting assistenziali.

Le cure simultanee/cure palliative precoci nel malato oncologico rappresentano un

modello organizzativo mirato a garantire la presa in carico globale del malato oncologico attraverso un'assistenza continua, integrata e progressiva fra Terapie Oncologiche e Cure Palliative quando l'outcome non sia principalmente la sopravvivenza del malato. Le finalità sono:

- Ottimizzare la qualità della vita in ogni fase della malattia, attraverso una meticolosa attenzione agli innumerevoli bisogni, fisici, funzionali, psicologici, spirituali e sociali del malato e della sua famiglia.
- Garantire la continuità di cura attraverso una gestione flessibile del malato e dei suoi bisogni, con appropriati obiettivi in ogni singola situazione attraverso la valutazione, pianificazione, coordinamento, monitoraggio, selezione delle opzioni e dei servizi.
- Evitare il senso di abbandono nella fase avanzata e terminale.

L'integrazione tra le Terapie Oncologiche e le Cure Palliative nel continuum della cura è essenziale per il malato di cancro.

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

Lo specialista Oncologo/Radioterapista/Chirurgo che segue la paziente durante il trattamento attivo antineoplastico che rileva:

- ✓ la presenza di sintomi non controllati;
- ✓ il distress moderato-severo legato alla diagnosi di tumore e/o alla terapia antineoplastica;
- ✓ la presenza di comorbidità fisiche severe e di condizioni psichiatriche e psicologiche concomitanti;
- ✓ i dubbi della persona malata e dei suoi familiari sul decorso di malattia e sul processo decisionale;
- ✓ l'aspettativa di vita della paziente con prognosi inferiore a 6-12 mesi valutati in base a:
 - Neoplasia metastatica;

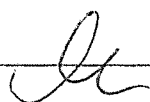


- Utilizzo di indicatori specifici quali: Palliative Performance Scale, Palliative Performance Index, Palliative Pronostic Score;
- Riduzione dell'autonomia (50% del tempo a letto o in poltrona);
- Presenza di malattia metastatica (soprattutto viscerale);
- Performance status limitato (ECOG > 3; KPS < 50);
- Ipercalcemia;
- Metastasi SNC;
- Delirio;
- Sindrome Vena Cava Superiore;
- Compressione midollare;
- Cachessia;
- Insufficienza epatica;
- Insufficienza renale;
- Versamento di origine neoplastica;
- Ulteriori indicatori specifici, per individuare persone malate che hanno la probabilità di morire entro 12 mesi (Gold Standard Framework)

oltre ad informare la paziente e/o i familiari segnala il caso allo specialista della U.O. Cure Palliative e Hospice per l'integrazione precoce delle cure palliative con le cure oncologiche, permettendo la precoce presa in carico della persona ammalata, in stretta collaborazione e condivisione con lo specialista oncologo.

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

Effettuata la valutazione multidimensionale viene stilato un piano di intervento che potrà essere coordinato con lo specialista Oncologo per un approccio palliativo combinato alle cure antitumorali specifiche oppure si procederà ad una presa in carico globale da parte



della rete delle cure palliative nel caso in cui lo specialista Oncologo/Radioterapista/Chirurgo effettui la dimissione del caso.

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

Data	//	//	//	//
PPS				

PALLIATIVE PROGNOSTIC SCORE (PPS)		
Status delle performance/Sintomi	Punteggio	
		parziale
Dispnea	No	0
	Si	1
Anoressia	No	0
	Si	1
Kps	≥50	0
	30-40	0
	10-20	2,5
Predizione clinica di sopravvivenza (settimane)	> 12	0
	11 - 12	2
	9 - 10	2,5
	7 - 8	2,5
	5 - 6	4,5
	3 - 4	6
	1-2	8,5
Conteggio globuli bianchi	Normale (4,800 – 8,500 cell/mm ³)	0
	Alto (8,501 – 11000 cell/mm ³)	0,5
	Molto alto (> 11000 cell/mm ³)	1,5
Percentuale linfociti	Normale (20,0 – 40,0%)	0
	Basso (12,0 – 19,9%)	1,0
	Molto basso (0 – 11,9%)	2,5

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

Data	//	//	//	//
PPS				

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

Data	//	//	//	//
PPS				

F. Umanizzazione delle cure

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

A tal fine, la **Breast Unit** deve promuovere una campagna di informazione attraverso:

Il coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale;

La presenza di strumenti informativi sulle modalità di erogazione delle prestazioni e dei

servizi offerti tramite il *sito web Aziendale* e la redazione di una *Carta dei Servizi* secondo lo schema di cui all'Allegato I dell'Intesa Stato-Regioni n. 185 del 18 dicembre 2014;

deve altresì garantire:

✓ *La presenza nel suo core team, dell' "Infermiere di senologia, case manager".*

L'Infermiere di senologia, dal termine inglese Breast Care Nurse, rappresenta una figura indispensabile all'interno del gruppo multidisciplinare.

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

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

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

✓ *la presenza di uno Psicologo*, con competenze in ambito oncologico, all'interno del team o in service;

✓ *la presenza di fisiatra-fisioterapista*, esperto di linfedema, all'interno del team o in service;

✓ *il coinvolgimento attivo delle associazioni di volontariato* per fornire informazioni dettagliate e supporto alle pazienti e ai familiari durante tutto il percorso diagnostico

terapeutico nelle forme previste dal Cap. 5 dell'Intesa Stato-Regioni n. 185 del 18/12/2014;

✓ i *requisiti quali/quantitativi* previsti ai punti 3.5, 3.6, 3.7 dell'Intesa Stato-Regioni n. 185 del 18 dicembre 2014 rispetto alla umanizzazione;

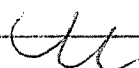
✓ la *presenza del Data Manager* con una formazione adeguata, responsabile della gestione del *Database clinico* (gestione di dati, misurazione indicatori, audit). Il Database clinico è uno strumento essenziale affinché il Centro di Senologia possa raccogliere i dati relativi a tutti i casi trattati in base agli indicatori di qualità sulla patologia della mammella. Il Database rappresenta lo strumento per controllare l'adesione a tali indicatori, monitorando la qualità degli interventi nella fase diagnostico-terapeutica, permettendo di agire tempestivamente sulle criticità a garanzia di uno standard qualitativo nella cura. I dati registrati nel Database si riferiscono a tutte le fasi del percorso diagnostico-clinico della paziente inclusa la modalità di accesso. Il Database deve consentire la valutazione della completezza e della congruenza dei dati.

4. PERCORSO CLINICO DELLE STRUTTURE OPERATIVE

4.1 Diagnostica Radiologica

In accordo con le principali società Scientifiche Nazionali (SIRM, SIUMB, FONCAM, AIOM) ed Internazionali (RCR, ACR) i protocolli diagnostici da applicare presso le strutture eroganti prestazioni di senologia diagnostica, al fine di coniugare efficacia ed efficienza nelle principali situazioni cliniche nel rispetto dell'evoluzione delle conoscenze e delle tecnologie, sono i seguenti:

- **sospetto clinico di carcinoma** (nodulo, retrazione-ispessimento cute-capezzolo, Paget ecc.): la mammografia (MX), preferibilmente digitale con tecnica FFDM, è indagine di elezione e preliminare a qualsiasi ulteriore test diagnostico. Da associare



ad ecografia (US) nell'ambito della triptetta diagnostica (MX+US+FNAC/B) o in caso di MX non risolutiva (es. densità diffusa o focale). In casi selezionati utile completamento diagnostico con Mammografia 3D-Tomosintesi ed agobiopsie VABB guidate in eco/stereotassi o Tomobiopsy. US esame preliminare in donna giovane (specie se a basso sospetto clinico), in gravidanza o allattamento; Risonanza magnetica (MRM) e Mammografia con mdc (CESM) da eseguire nelle strutture diagnostiche di II livello secondo protocolli validati e continuamente aggiornati alla luce delle nuove conoscenze e tecnologie;

- **sospetto clinico di carcinoma in portatrici di protesi:** La MRM rappresenta l'esame di scelta per la particolare validità diagnostica di tale esame nella specifica popolazione. MX ed US, possono presentare, in particolare la prima, evidenti limitazioni diagnostiche;
- **dolore/tensione** generalizzato ciclico e non: preliminare valutazione clinica ed anamnestica. MX e US possono essere indicata in rapporto all'età, alla storia familiare/personale;
- **flogosi acuta:** US indicata come primo esame in particolare per valutare eventuali ascessi e come supporto per manovre interventistiche. MX nel sospetto clinico o strumentale di carcinoma;
- **secrezione:** preliminare valutazione clinica ed anamnestica. In caso di sospetto clinico è indicata MX, es. citologico del secreto ed eventuale galattografia. Non evidenza clinica per US che può risultare indicata nell'impossibilità ad eseguire galattografia. MRM ancora in fase di validazione in questa situazione clinica.
- **stadiazione pre terapia:** MX ed US indicate per stadiazione locale. MRM indicata nel sospetto (non certezza) clinico/strumentale di multicentricità/multifocalità o bilateralità e nel monitoraggio della chemioterapia neoadiuvante per carcinomi



localmente avanzati. CT total body e scintigrafia ossea, o se del caso PET nei tumori con elevata probabilità di metastasi a distanza, Rx mirati per metastasi a distanza solo su decisionalità multidisciplinare.

- **follow-up** di pz con neoplasia: MX annuale (eventuale associazione US). MRM a chiarimento di specifici problemi; PET nella valutazione della risposta metabolica alla terapia e caratterizzazione di lesioni dubbie alle altre indagini.

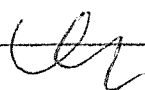
La mammografia rappresenta sicuramente l'esame strumentale principale per la diagnosi di neoplasia mammaria, eventualmente integrata con ecografia mammaria e con lo studio ecografico dei cavi ascellari pre-operatoria.

Il mammografo digitale deve prevedere le seguenti caratteristiche:

- ingrandimenti diretti con microfuoco
- Tomosintesi e/o dual energy
- supporti stereotassici per agobioopsie
- monitor dedicati per la refertazione, con possibilità' di rielaborazione dati (post-processing)

L'ecografia deve essere eseguita con ecografo di ultima generazione e con sonde dedicate ad alta frequenza ($\geq 10\text{Mhz}$); è preferibile che sia previsto un programma di rielaborazione immagini in 3D. Deve inoltre prevedere moduli eco-colorDoppler e possibilmente anche di elastosonografia.

La RMN mammaria è da considerare una metodica integrata nella ricerca di un carcinoma occulto, nella stadiazione loco-regionale (multicentricità, multifocalità, infiltrazione del muscolo pettorale, linfonodi regionali), in caso di neoplasia localmente avanzata o di chemioterapia neo-adiuvante. Tale metodica è anche l'indagine più sensibile per valutare l'estensione del tumore invasivo ed ha permesso di evidenziare altri focolai neoplastici inattesi nel 16% delle pazienti.



In uno studio prospettico, la RMN mammaria ha evidenziato un tumore della mammella controlaterale nel 3.1% di donne a cui era stato diagnosticato un tumore della mammella ma in cui sia l'esame clinico che la mammografia della mammella controlaterale erano negativi. La RMN deve possedere i seguenti requisiti:

- intensità di campo 1.5-3 Tesla
- bobine dedicate
- sequenze dedicate per spettroscopia
- sistema di localizzazione stereotassica per biopsie vuoto-assistite e/o localizzazione prechirurgica

Tali metodiche strumentali devono inoltre consentire la possibilità di effettuare procedure interventistiche di caratterizzazione cito-istologica e di localizzazione prechirurgica.

Una stadiazione pre-operatoria con esami strumentali (ecografia epatica, rx torace, scintigrafia ossea) **non è strettamente necessaria** in assenza di sintomi e/o segni di malattia sistemica *nelle pazienti a basso rischio* di recidiva (N-).

Nelle pazienti a più alto rischio di recidiva (N+, T3-T4) o con segni clinici o di laboratorio sospetti per la presenza di localizzazioni secondarie è indicata una stadiazione biochimica e strumentale completa con marcatori tumorali (CEA, CA 15-3), radiografia standard o TC del torace, ecotomografia o TC o RMN epatica e scintigrafia ossea.

4.2 Diagnostica Anatomopatologica

Modalità Operative Patologia Mammaria

Diagnosi pre-operatoria

La diagnosi microistologica pre-operatoria è mandatoria e si basa sull'esecuzione di un esame istologico mediante core-biopsy su guida ecografica /stereotassica o mediante biopsia con sistema VABB su guida stereotassica o su guida ecografica.

Le pazienti giungono alla visita collegiale GIC con determinazione assetto recettoriale e



HER2. Posizionamento di clip se chemioterapia neo-adiuvante.

Modalità di invio del pezzo operatorio

Per garantire una corretta valutazione dei parametri morfologici, immunofenotipici e molecolari, indispensabili per la definizione del successivo protocollo terapeutico, è necessario che il campione chirurgico sia sottoposto ad un processo di fissazione immediata, adeguata e completa. Per ottenere ciò il campione chirurgico giunge fresco nel più breve tempo possibile (massimo entro 30 minuti dalla asportazione) al Laboratorio di Anatomia Patologica. Il pezzo operatorio perviene integro (non sezionato), con gli opportuni reperi (fili di sutura, clips, ecc.) o su supporto cartaceo e/ o su griglia radiologica, con indicazione dei margini che ne permettano il corretto orientamento.

Qualora non sia possibile inviare immediatamente il campione chirurgico al Laboratorio di Anatomia Patologica, esso va posto nel più breve tempo possibile (tassativamente entro 30 minuti dalla asportazione) in adeguato contenitore con quantità sufficiente di formalina neutra tamponata al 10% (pH intorno a 7) previo sezionamento della neoplasia per ottenere una adeguata fissazione. Il campione chirurgico viene completamente immerso in una quantità di fissativo idoneo al volume del pezzo stesso. La prima operazione eseguita quando il pezzo operatorio giunge in Anatomia Patologica consiste nella valutazione macroscopica estemporanea dei margini di resezione chirurgica e successiva comunicazione al chirurgo dell'esito.

*** Invio del materiale da sottoporre ad esame cito-istologico.**

I prelievi eseguiti (citologia, biopsie, quadrantectomie, mastectomie, linfonodi) devono essere accompagnati da appositi moduli predisposti dall'UOC di anatomia patologia di riferimento.

Esame macroscopico

L'esame macroscopico permette una descrizione, il più possibile dettagliata, del



campione chirurgico pervenuto.

a - Esame "esterno"

Fornisce i seguenti dati:

- le tre dimensioni del pezzo operatorio inviato,
- le due dimensioni della cute quando compresa nell'exeresi (specificando l'eventuale presenza di areola e capezzolo),
- il peso,
- indicazione sull'orientamento del pezzo operatorio,
- presenza di repere (lesioni non palpabili).

b - Marcatura dei margini chirurgici con inchiostro di china

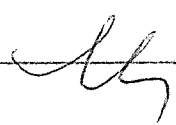
I margini di resezione dei campioni chirurgici vengono marcati con inchiostro di china per una loro successiva corretta identificazione e valutazione istologica. Viene effettuata una valutazione macroscopica dello stato dei margini intraoperatoria, in modo da consentire un'eventuale radicalizzazione in corso di intervento chirurgico.

c - Sezionamento

Viene eseguito il più precocemente possibile dal momento della ricezione in Anatomia Patologica (sia che il campione arrivi a fresco, sia che arrivi in formalina). La fissazione viene effettuata in formalina per un tempo non inferiore alle 24 ore per qualsiasi campione chirurgico e non superiore alle 72 ore (ottimale 24-48h).

Nella descrizione si annotano:

- numero, dimensioni e sede (quadranti in caso di mastectomia o in relazione ai margini in caso di chirurgia conservativa) delle lesioni individuate e il loro rapporto con i reperi (lesioni non palpabili).
- distanza della lesione dal margine di exeresi più vicino (in caso di chirurgia conservativa);



- aspetto della/e lesione/i: consistenza, colore, margini, eventuale riscontro macroscopico di necrosi, emorragia, calcificazioni;
- nel caso di pregressa procedura agobiottica mediante sistema VABB va possibilmente identificato e descritto il sito biottico.

Campionamento

Il campionamento per l'esame istologico viene eseguito a fresco oppure dopo fissazione in formalina. La tecnica di campionamento e il numero di prelievi/inclusioni necessari nel singolo caso varieranno necessariamente in funzione:

- Dimensioni del pezzo chirurgico;
- Estensione e caratteristiche clinico-radiologiche della lesione: neoplasia palpabile (opacità, addensamento, distorsione) vs neoplasia non palpabile/calcalcificazioni.

E' indispensabile che, a prescindere dalle variabili intrinseche in ogni procedura di campionamento, vengano raggiunti come obiettivi minimi assoluti:

- un'accurata misura del diametro massimo della lesione,
- un dettagliato esame dello stato dei margini di resezione chirurgica e - quando possibile
- la distanza microscopica della lesione da essi.

Presupposto necessario per il raggiungimento di tali obiettivi è che il campione chirurgico in esame sia unico, integro (non tagliato) e ben orientabile mediante reperi.

a – Considerazioni generali

- Per campioni di dimensioni contenute (indicativamente fino a 5-7 cm di asse maggiore) o, in presenza di lesioni non palpabili e/o non visibili macroscopicamente (ad es. calcificazioni), è preferibile l'inclusione totale in blocchi ordinari mediante prelievi sequenziali.
- In caso di lesioni multiple macroscopicamente sospette, ciascuna di esse andrà campionata. E' buona norma campionare anche il tessuto apparentemente sano interposto



per verificare istologicamente che le lesioni siano effettivamente separate.

- Quando presente, il capezzolo deve essere incluso in toto in due o più frammenti mediante taglio longitudinale/i, perpendicolare/i alla cute, più il prelievo di una “rondella” di tessuto alla base del capezzolo, mediante due sezioni parallele al piano cutaneo, che consentiranno di valutare la regione dei dotti galattofori.
- Campionamento dei linfonodi ascellari: tutti i linfonodi devono essere prelevati e inclusi in toto per esame istologico.

b – raccomandazioni specifiche in relazione ai differenti tipi di campione chirurgico

- Nodulectomie/Biopsie chirurgiche “diagnostiche”;
- Escissioni Terapeutiche / Quadrantectomie (Chirurgia mammaria conservativa);
- Come già indicato quando le dimensioni del pezzo asportato lo consentono o in presenza di lesioni non palpabili e/o non visibili macroscopicamente (ad es. calcificazioni) la procedura ottimale è l’inclusione in toto in blocchi ordinari sequenziali. Nei casi con diagnosi preoperatoria di DCIS o con sospetto di DCIS (calcificazioni) – in cui le dimensioni radiologiche spesso “sottostimano” la reale estensione della lesione – è opportuno che il campionamento comprenda le estremità (ad es. prossimale e distale) del target radiologico ma anche il tessuto apparentemente sano circostante. Per quanto concerne la valutazione dei margini di exeresi, il campionamento dovrà necessariamente comprendere il punto di minor distanza tra anomalia mammografica e margine di resezione. Sono altresì indicati ulteriori campionamenti mirati delle rimanenti superfici di exeresi. *In caso di mancato riscontro delle microcalcificazioni al momento dell’esame microscopico, i blocchi paraffinati potranno essere radiografati per confermare la presenza del target radiologico e allestire nuove sezioni a livelli più profondi.*
- In caso di lesioni palpabili o visibili macroscopicamente, il campionamento potrà essere



mirato ed effettuato mediante prelievi in blocchi radiali ("radial block") secondo i piani ortogonali dello spazio (superiore-inferiore, mediale-laterale, superficiale-profondo). In caso di piccole escissioni sarà possibile comprendere la lesione e i margini di resezione in un'unica inclusione; per interventi più ampi sarà necessario utilizzare più inclusioni, campionando separatamente i vari margini. Per ogni neoplasia mammaria, quando le dimensioni lo consentono, vanno ottenute almeno 3 inclusioni, comprendendo in alcuni prelievi l'interfaccia con il parenchima non neoplastico.

- Allargamenti (Ri-escissioni)

- Il pezzo chirurgico di un allargamento o ri-escissione per margini positivi, deve essere orientato per permettere la campionatura mirata in relazione al/i margine/i riscontrato/i precedentemente positivo/i ed effettuare lo studio dello stato del/i nuovo/i margine/i della ri-escissione.
- Nel caso si rilevi ancora tumore residuo la ricostruzione delle reali dimensioni della lesione è difficile. Tuttavia, a tal fine è buona norma campionare separatamente il tessuto adiacente alla cavità chirurgica dell'escissione precedente e quello a distanza dalla cavità. In tal modo sarà possibile almeno una ricostruzione parziale delle dimensioni e si potrà valutare se si tratta di lesione singola o multifocale.

- Mastectomia

- Ogni lesione neoplastica, quando le dimensioni lo consentono, va campionata con almeno 3 inclusioni, comprendendo in alcuni prelievi l'interfaccia con il parenchima non neoplastico. Eventuali rapporti del tumore con cute, capezzolo e fascia/muscolo pettorale vanno valutati mediante prelievi mirati. Devono essere inoltre prelevate tutte le lesioni macroscopicamente sospette, specificandone la topografia. Buona norma effettuare alcuni prelievi random, su ogni quadrante, anche in caso di tessuto apparentemente indenne.
- Come per gli interventi conservativi di grandi dimensioni, in caso di mastectomie



effettuate per lesioni non palpabili e/o non visibili (in genere DCIS) si raccomanda il campionamento selettivo delle aree corrispondenti alle anomalie mammografiche segnalate nei referti delle precedenti indagini radiologiche, sulla scorta dei quali potranno essere selezionate le zone topografiche su cui concentrare il campionamento.

- In caso di vicinanza macroscopica della lesione al margine profondo (ad es. fascia/muscolo pettorale) o superficiale (versante cutaneo) nei casi di mastectomia senza asportazione della cute sovrastante la lesione è consigliabile marcare e campionare tali margini.

- Margine areolare nella mastectomia "Nipple Sparing"

Per l'esame istologico del parenchima retroareolare (intraoperatorio e/o definitivo), è necessario che il chirurgo invii separatamente il frammento discoidale prelevato direttamente dal pezzo operatorio. Tale frammento (di spessore 0,5-1 cm) va marcato sul versante verso il capezzolo ("vero margine") con filorepere o con clip metallica. Il frammento discoidale retroareolare, in genere unico, viene misurato (diametro massimo e spessore) ed il versante verso il capezzolo ("vero margine") deve essere chinato.

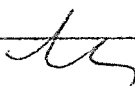
L'esame istopatologico può essere eseguito mediante:

- sezioni coronali (perpendicolari all'asse del capezzolo) ottenute sezionando il versante verso la mammella del frammento discoidale "a piatto" (con recupero del "vero margine" mediante ulteriori sezioni sino quasi ad esaurimento del frammento).

- sezioni sagittali (parallele all'asse del capezzolo) dal versante verso il capezzolo a quello mammario, l'intero frammento discoidale va sezionato in fette di 3-5 mm di spessore, interamente incluse.

- Esame della mammella

La mammella (senza il disco retroareolare se già inviato per l'esame intraoperatorio al congelatore o inviato a parte qualora non sia stato effettuato l'esame intraoperatorio),



viene inviata al Laboratorio di Anatomia Patologica con fili di repere per permetterne l'orientamento.

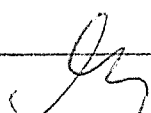
E' importante che la richiesta di esame istologico riporti esattamente la sede (quadrante) della lesione o le sedi in caso di lesioni multiple.

Diagnosi postoperatoria

Nella diagnosi post-operatoria è fondamentale il referto Anatomico-Patologico per le indicazioni terapeutiche e per il follow-up. Il referto contiene tutte le informazioni richieste come da check-list da linee guida GIPaM.

Check List diagnosi microscopica carcinoma mammario infiltrante

- Istotipo (sec. WHO),
 - Grado istologico (sec. Elston et al. 1991): grado #,
 - Invasione vascolare peritumorale (non evidente, presente),
 - Invasione vascolare peritumorale massiva,
 - Invasione perineurale peritumorale,
 - ER, PR, HER2, Ki67
 - Focolai multipli di carcinoma invasivo (focolai distinti separati da parenchima sano)
 - Carcinoma in situ peritumorale*: (% , istotipo, grado nucleare)
- segnalare la presenza di estesa componente intraduttale (quando CDIS >25%)
- Presenza o assenza di necrosi (necrosi assente, necrosi presente centrale tipo comedo; necrosi presente focale)
 - Dimensioni microscopiche della componente invasiva:
 - Sede (viene indicato il quadrante in caso di mastectomia)
 - Microcalcificazioni (stromali/endoluminali/vascolari)
 - Valutazione microscopica dei margini di resezione con le seguenti definizioni:
- 1) **margine positivo** (presenza di china sulla lesione), specificando:



- a) di quale margine/i si tratta,
- b) se si tratta di un focolaio unico o multiplo di invasione,
- c) l'eventuale presenza di componente in situ sul margine.

2) **margine/i indenne/i da invasione** (non si osserva china sulla lesione) specificando la misura della distanza della lesione dai margini campionati se a meno di 1 cm (compresa la distanza dall'eventuale componente in situ).

- Parenchima esente da neoplasia
- Staging (pT sec. TNM).

Check List diagnosi microscopica carcinoma mammario in situ

- Tipo di neoplasia
- Classificazione DIN secondo Tavassoli
- Istotipo prevalente
- Calcificazioni valutate microscopicamente
- Necrosi: (necrosi assente, necrosi presente centrale tipo comedo; necrosi presente focale)
- Estensione massima misurabile microscopicamente: mm
- Valutazione microscopica dei margini di resezione con le seguenti definizioni:

1) **Margine positivo** (presenza di china sulla lesione), specificando:

- a) di quale margine/i si tratta,
- b) se si tratta di un focolaio unico o multiplo.

2) **Margine indenne/i da invasione** (non si osserva china sulla lesione) specificando la misura della distanza della lesione da tutti i margini campionati se a meno di 1 cm.

- Microinvasione (≤ 1 mm): assente/presente e specificare se sono multipli focolai .
- Grading nucleare (sec. Linee Guida Europee)
- Altre lesioni.



Refertazione dei fattori prognostico/predittivi determinati con metodica immunoistochimica

Nel referto si dovrà indicare sempre:

Recettori per gli estrogeni (**ER**) : positivo nel #% delle cellule neoplastiche.

Recettori per il progesterone (**PgR**): positivo nel #% delle cellule neoplastiche.

Controlli di qualità: Ogni vetrino utilizzato per la determinazione dei recettori include anche parenchima mammario non neoplastico da utilizzare come controllo interno. In caso di biopsie si aggiunge un frammento di neoplasia positivo che funge da controllo.

Ki- 67 : positivo nel # % delle cellule neoplastiche.

Valutazione immunoistochimica di HER-2:.

- 0 Negativo: assenza di colorazione della membrana delle cellule di carcinoma invasivo, o colorazione incompleta debolissima / appena percettibile in $\leq 10\%$ delle cellule.
- 1+ Negativo: colorazione della membrana incompleta debolissima / appena percettibile in $> 10\%$ delle cellule di carcinoma invasivo.
- 2+ Equivoco (seguirà referto FISH).
 - colorazione della membrana cellulare completa, debole – moderata, in $> 10\%$ delle cellule di carcinoma invasivo;
 - colorazione della membrana cellulare incompleta (baso-laterale o laterale), moderata/intensa in $>10\%$ delle cellule di carcinoma invasivo (istotipo micro papillare).
- 3+ positivo: colorazione della membrana cellulare completa, ed intensa in $>10\%$ delle cellule di carcinoma invasivo.
- Indeterminato

Raccomandazioni GIPAM 2015.

Controlli di qualità: Ogni vetrino utilizzato per la determinazione HER2 con il kit Herceptest include un frammento di parenchima mammario 3+ positivo come controllo



per la procedura analitica impiegata.

Protocollo diagnostico per il linfonodo sentinella – Metodo di invio -

Ogni singolo LS deve essere posto in idoneo contenitore, etichettato ed inviato immediatamente al laboratorio di Anatomia Patologica. Nel caso non fosse possibile, il prelievo va conservato in adeguato quantitativo di formalina neutra tamponata al 10%.

Riduzione Macroscopica

I linfonodi con diametro > 5 mm, vanno sezionati lungo l'asse minore, ad intervalli di circa 1-2 mm, per una più esaustiva valutazione della capsula e del seno marginale (sede preferenziale di ITC), ed inclusi in toto, possibilmente in un'unica biocassetta, avendo l'accortezza di poggiare le superfici di taglio così ottenute, sempre nel medesimo verso (eventualmente anche con l'ausilio di spugnette). Tale materiale deve essere incluso dal tecnico rispettando l'orientamento delle sezioni effettuate dal patologo. I LS di diametro < 5 mm vanno tagliati a metà in senso longitudinale e inclusi interamente.

Modalità di esecuzione

Esame esclusivamente in paraffina: il LS è fissato in formalina ed incluso in paraffina. Ciascun LS deve essere prelevato in maniera indipendente per l'esame microscopico. Per diagnosticare un LS macroscopicamente metastatico è sufficiente una singola sezione in E&E, senza ricorso al "multistep sectioning" ed all'immunoistochimica. L'immunoistochimica per le citocheratine è opzionale, secondo quanto indicato dalle linee guida Europee. Se dall'esame delle sezioni in E&E non si identificano lesioni metastatiche, è consigliabile procedere ad approfondimento IIC con citocheratine ad ampio spettro su almeno 3 sezioni, a diversi livelli di taglio. L'immunoistochimica per le citocheratine, raramente necessaria per l'identificazione delle macrometastasi, è utile per la diagnosi delle micrometastasi e delle ITC ed è raccomandabile nelle metastasi da carcinomi lobulari potendo talora essere di ausilio anche nell'identificazione di



macrometastasi. Qualora vi siano indicazioni di patologia di altra natura, il linfonodo esce dal protocollo.

Valutazione macroscopica

a. Linfonodo Sentinella

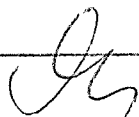
Linfonodo "sentinella" è esaminato su sezioni in paraffina condotte ad intervalli di 100 microns fino ad esaurimento del materiale incluso ed esame microscopico condotto su 20 sezioni colorate con ematossilina ed eosina e mediante immunocolorazioni con anticorpi antipancitocheratina AE1-AE3 su sezioni scelte dall'anatomo – patologo. A questo punto si raccolgono due sezioni parallele, una per EE e una di riserva "bianca" per eventuali colorazioni di ICC (nei CLI e nei casi dubbi o in caso di inaspettati linfomi). In tutto si avranno 20 E&E, e 20 sezioni bianche e materiale esaurito.

Il referto microscopico dovrebbe comprendere:

- il numero totale dei SN ricevuti e quindi esaminati;
- metastasi macroscopica se presente;
- il numero di linfonodi con malattia metastatica;
- l'entità dell'interessamento metastatico espresso in mm, soprattutto per le micrometastasi, e con le categorie pN del TNM VII edizione 2010.

Se si osservano diversi foci metastatici all'interno di un linfonodo, dovrebbe essere preso in considerazione il più ampio. Usando le categorie del TNM deve essere usato il suffisso (sn) nel caso che lo stato linfonodale sia stato determinato unicamente sulla base della biopsia del SN (cioè senza dissezione ascellare).

- si esplicita il protocollo usato e se la positività è stata verificata solo sulla base della E&E o dell'immunoistochimica con anticorpi antipancitocheratina.
- le cellule isolate tumorali, se riscontrate, sono riportate nel referto.



b. Linfonodi Ascellari

- Numero totale di linfonodi esaminati: #
- Numero di linfonodi metastatici: #
- Estensione extracapsulare: #
- Linfonodi-Staging (pN sec. TNM): #

4.3 Trattamento Chirurgico

A. Malattia non invasiva

- Duttale Tipo ad alta malignità Alto grado (DIN 3)

- Lesioni unifocali e multifocali: resezione ampia o quadrantectomia, con orientamento e radiografia del pezzo operatorio per valutare la presenza e la corrispondenza delle microcalcificazioni riscontrate all'esame mammografico.
- Lesioni multicentriche: mastectomia nipple o skin sparing con risparmio del complesso areola capezzolo e valutazione istologica intraoperatoria e poi definitiva del tessuto retroareolare: la presenza di tessuto neoplastico in tale sede impone infatti la rimozione del complesso areola capezzolo.
- Margini di resezione: liberi da malattia. In caso contrario va eseguito un ulteriore intervento, salvo casi particolari da valutare in ambito multidisciplinare. La biopsia del linfonodo sentinella è consigliata per il rischio della presenza di microinvasione.

-Duttale Tipo a bassa - media malignità (DIN 1 DIN 2):

- Lesioni unifocali e multifocali: resezione ampia o quadrantectomia, con orientamento e radiografia del pezzo operatorio per valutare la presenza e la corrispondenza delle microcalcificazioni riscontrate all'esame mammografico.
- Lesioni multicentriche: mastectomia nipple o skin sparing con risparmio del complesso areola capezzolo e valutazione istologica intraoperatoria e poi definitiva del tessuto retroareolare: la presenza di tessuto neoplastico in tale sede impone infatti la rimozione

92

del complesso areola capezzolo

- Margini di resezione: liberi da malattia. In caso contrario va eseguito un ulteriore intervento, salvo casi particolari da valutare in ambito multidisciplinare. La biopsia del linfonodo sentinella è consigliata in caso di mastectomia per lesioni estese, dato il rischio della presenza di microinvasione e l'impossibilità di eseguire la biopsia del linfonodo sentinella dopo mastectomia

Neoplasia intraepiteliare lobulare LIN

- Tipo ad alta malignità Alto grado (LIN 3)

- Lesioni unifocali e multifocali: resezione ampia o quadrantectomia, con orientamento e radiografia del pezzo operatorio per valutare la presenza e la corrispondenza delle microcalcificazioni riscontrate all'esame mammografico.
- Lesioni multicentriche: mastectomia nipple o skin sparing con risparmio del complesso areola capezzolo e valutazione istologica intraoperatoria e poi definitiva del tessuto retroareolare: la presenza di tessuto neoplastico in tale sede impone infatti la rimozione del complesso areola capezzolo.
- Margini di resezione: liberi da malattia. In caso contrario va eseguito un ulteriore intervento, salvo casi particolari da valutare in ambito multidisciplinare. La biopsia del linfonodo sentinella è consigliata per il rischio della presenza di microinvasione.

- Tipo a bassa - media malignità (LIN 1 LIN 2):

- Lesioni unifocali e multifocali: resezione ampia o quadrantectomia, con orientamento e radiografia del pezzo operatorio per valutare la presenza e la corrispondenza delle microcalcificazioni riscontrate all'esame mammografico.
- Lesioni multicentriche: mastectomia nipple o skin sparing con risparmio del complesso areola capezzolo e valutazione istologica intraoperatoria e poi definitiva del tessuto retroareolare: la presenza di tessuto neoplastico in tale sede impone infatti la rimozione



del complesso areola capezzolo

- Margini di resezione: liberi da malattia. In caso contrario va eseguito un ulteriore intervento, salvo casi particolari da valutare in ambito multidisciplinare. La biopsia del linfonodo sentinella è consigliata in caso di mastectomia per lesioni estese, dato il rischio della presenza di microinvasione e l'impossibilità di eseguire la biopsia del linfonodo sentinella dopo mastectomia.

Queste neoplasie non sono palpabili pertanto vengono eseguite:

- Resezione ghiandolare o quadrantectomia su repere, orientamento e radiografia del pezzo operatorio per valutare la presenza e la corrispondenza delle micro calcificazioni e/o di eventuale clip metallica lasciata in sede in corso della precedente procedura bioptica.
- Margini di resezione: liberi da malattia. In caso contrario va eseguito un ulteriore intervento, salvo casi particolari da valutare in ambito multidisciplinare
- Tecnica di repera: uso del filo guida metallico posizionato sotto guida strumentale il giorno dell'intervento.

B. Malattia Invasiva

a) Carcinoma infiltrante (duttale lobulare) operabile

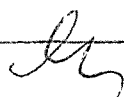
La terapia si basa su resezione parziale o quadrantectomia quando l'estensione della malattia, anche se multifocale, sia entro i limiti anatomici di una chirurgia conservativa. Il rapporto tra il volume mammario e l'ampiezza dell'intervento deve essere favorevole all'asportazione completa della neoplasia con un risultato cosmetico accettabile. In caso di neoplasia ≥ 3 cm di diametro clinico o radiologico con possibilità di terapia chirurgica conservativa impedita dalle dimensioni del tumore, va considerata una chemioterapia neoadiuvante. La Chemioterapia neoadiuvante è vantaggiosa e trova indicazione anche nei secondi stadi delle neoplasie Triplo negative o HER2 positive potenzialmente



operabili con terapia conservativa. Per resezione ampia o tumorectomia allargata si intende l'asportazione di una porzione di tessuto mammario comprendente il tumore ed un margine non inferiore al centimetro di parenchima circostante macroscopicamente sano. Su questo argomento non vi è un accordo unanime, ma una recente meta analisi sembrerebbe portare alla conclusione che *margini liberi da neoplasia (assenza di cellule tumorali dal margine chinato) siano sufficienti*. Si tende comunque ad avere margini di circa 5 mm di tessuto sano alla valutazione macroscopica intraoperatoria, anche *se in caso di assenza di cellule tumorali dal margine chinato all'istologico definitivo non si dà indicazione a re-escissione chirurgica*. E' da preferire un'incisione radiale, comprendente una losanga di cute, in caso di lesione superficiale. Il pezzo chirurgico viene orientato fissandolo su un cartoncino sterile e mandato al patologo per la valutazione dei margini. Una valutazione macroscopica viene eseguita estemporaneamente nei casi di neoplasie palpabili. La mastectomia è riservata a carcinomi estesi oltre un quadrante, multicentrici, multifocali estesi o con sospetto radiologico o ecografico di multicentricità, e a tutte le situazioni nelle quali la quadrantectomia esiti in un risultato cosmetico scarso. Si adotta la tecnica della mastectomia totale con biopsia del linfonodo sentinella e/o dissezione ascellare se necessaria (positività citologica di linfonodi sospetti all'ETG preoperatoria). Attualmente quando tecnicamente possibile e l'esame estemporaneo del tessuto retroareolare è negativo si preferisce eseguire la mastectomia "nipple sparing" che garantisce risultati estetici decisamente migliori.

La ricostruzione mammaria è il completamento della mastectomia, da proporre sempre nel corso dello stesso intervento demolitivo, ad eccezioni dei casi destinati a trattamento radioterapico (in questi casi viene presa in considerazione una ricostruzione differita con lembi o con protesi dopo lipofilling).

La biopsia del linfonodo sentinella va eseguita in tutti i casi. Sono una controindicazione



assoluta il carcinoma infiammatorio, il carcinoma localmente avanzato e l'adenopatia ascellare con agoaspirato C5. Nelle pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante con precedente coinvolgimento linfonodale (C5) se N0 post trattamento la biopsia del LS andrà eseguita preferibilmente con doppia metodica di identificazione e con prelievo di 3 linfonodi sentinella. **La tecnica che si preferisce è basata sul tracciante radioattivo** legato a microaggregati di albumina umana iniettati in prossimità del tumore (sottocute, oppure area peritumorale); sono accettabili le tecniche che utilizzano la fluorescenza con indocianina o il colorante vitale patent blu (anche se probabilmente meno precise). In presenza di adenopatie ascellari con agoaspirato positivo per cellule tumorali si esegue la dissezione ascellare totale del I e II livello: nel caso di evidenza di metastasi al III livello si completa la dissezione asportando i linfonodi di tale livello. La procedura è la stessa in caso di linfonodo sentinella non "migrato" o non identificato, evenienza molto rara. In caso di presenza nel linfonodo sentinella di ITC o di micro metastasi (< 2 mm) non si esegue la dissezione linfonodale ascellare completa.

Ricostruzione mammaria dopo patologia oncologica

Ricostruzione dopo chirurgia conservativa: La ricostruzione viene attuata, a seconda delle quantità di tessuto asportato e della sede, mediante rimodellamento del parenchima residuo o applicando le varie tecniche di mastoplastica.

Ricostruzione dopo mastectomia:

- Ricostruzione con materiale protesico in due tempi, immediata o differita mediante espansore e successivo impianto di protesi con eventuale intervento di simmetrizzazione della mammella contro laterale (mastopessi o mastoplastica riduttiva o additiva).
- Ricostruzione con materiale autologo, lembi di vicinanza, lembo peduncolato muscolo-cutaneo di grandorsale, lembo Tram, lembi liberi (DIEP) che



consentono un'adeguata ricostruzione del mantello cutaneo, più eventualmente espansore e/o protesi.

Indicazioni lembi peduncolati: presenza di tessuto compromesso dalla radioterapia: si potrebbe optare per una ricostruzione con lembi peduncolati come il Tram o di Gran Dorsale o lembi liberi.

Controindicazioni all'esecuzione di ricostruzione con lembi peduncolati: situazione clinica scadente della paziente, presenza di cicatrici nelle aree dei lembi da scolpire, scarsa aspettativa di vita.

Ricostruzione complesso Areola/Capezzolo

- Capezzolo: mediante lembi cutanei scolpiti in corrispondenza della sede di impianto o mediante innesto di porzione del capezzolo contro laterale.
- Areola: mediante tatuaggio .

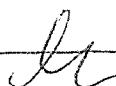
La ricostruzione del complesso areola/capezzolo viene effettuata quando il trattamento ricostruttivo della mammella sia stato ultimato ed il suo risultato si possa considerare stabilizzato.

Lipofilling

Innesto di tessuto adiposo autologo utile per ammorbidire le cicatrici dei pregressi interventi, per mascherare i margini protesici, per migliorare la qualità della cute irradiata per la presenza di cellule staminali mesenchimali.

b) Malattia localmente avanzata

Il Carcinoma della Mammella Localmente Avanzato (LABC) e il Carcinoma Infiammatorio della Mammella (IBC) pur essendo due entità nosologiche distinte sostenute da una diversa biologia e con differenti modalità di presentazione clinica, richiedono entrambe, per un trattamento quanto più efficace possibile, una discussione collegiale alla presenza di un gruppo multidisciplinare integrato che comprende la figura



dell'oncologo medico, del radiologo, del chirurgo e del radioterapista. Da un punto di vista prettamente clinico sia il tumore della mammella localmente avanzato che il tumore della mammella infiammatorio, possono essere definiti come tumori che pur non essendo metastatici alla loro presentazione, risultano comunque funzionalmente non operabili, cioè non radicalmente asportabili per le loro dimensioni o per la loro estensione ai linfonodi ascellari (clinico N+). Questi tumori, anche in presenza di una chirurgia apparentemente radicale, presentano una alta percentuale di recidive sia locali che metastatiche e un basso indice di sopravvivenza se trattati con i soli trattamenti loco regionali (Chirurgia + Radioterapia). Allo scopo sia di ottenere un minore tasso di recidive locali che per abbassare le probabilità di una ripresa a distanza è consigliabile nella maggior parte dei casi proporre alla paziente una **“Terapia Primaria” detta anche “Terapia Neo-Adiuvante”** (chemio o ormonoterapia). Tale terapia viene proposta alle pazienti con lo scopo di ridurre la malattia e renderla operabile come pure viene proposta alle pazienti affette da tumori operabili ma candidate alla mastectomia per rendere la chirurgia meno invasiva e poter effettuare una terapia chirurgica conservativa. Il posizionamento di un marcatore radioopaco nella sede del tumore prima della chemioterapia neoadiuvante è associato con un miglior controllo locale, in virtù di una più precisa individuazione della sede tumorale al momento della successiva escissione chirurgica. Anche il posizionamento di clips chirurgiche sul letto operatorio, secondo linee guida codificate, in corso di chirurgia conservativa ne rende più agevole l'identificazione per una più efficace la somministrazione del boost radioterapico.

4.4 Trattamento Oncologico Medico

A. Classificazione biomolecolare

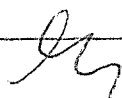
Il carcinoma della mammella è una malattia eterogenea e pazienti con tumori apparentemente simili per caratteristiche clinico patologiche possono presentare un

decorso clinico diverso. In seguito alle indagini di biologia molecolare sono stati individuati quattro sottotipi di carcinomi invasivi:

- **“luminali A”**: neoplasie con espressione dei recettori ormonali, a prognosi favorevole;
- **“luminali B”**: neoplasie che, pur possedendo l’espressione dei recettori ormonali, hanno un rischio di recidiva elevato, a causa dell’elevato indice proliferativo correlato ad alta espressione dei geni di proliferazione;
- **“HER2”**: presenza di espressione di HER2;
- **“basal like”**: neoplasie caratterizzate dalla assenza di espressione dei recettori ormonali e di HER2 e da una aumentata espressione delle citocheratine (mioepiteliali) basali (CK5/6 e CK 17).

All’interno di questi sottotipi esiste un’elevata eterogeneità. Alla luce delle nuove conoscenze patologiche e molecolari vi è una definizione di ulteriori sottotipi di carcinoma mammario. La presenza di questi diversi sottotipi contraddistinti da una diversa biologia molecolare e da un diverso comportamento clinico ha poi permesso di mostrare una diversa sensibilità agli agenti chemioterapici e alle terapie target. Nella pratica clinica, la valutazione immunoistochimica dello stato dei recettori ormonali, del Ki67 e di HER2, permette di identificare i 4 sottogruppi fenotipici di carcinoma mammario che presentano una “relativa” corrispondenza con le 4 derivate dai profili di espressione genica. I gruppi immunofenotipici di rilevanza clinica e con implicazioni terapeutiche importanti, anche a livello di terapia adiuvante, sono:

1. **-luminali A**: recettori ormonali positivi, HER2 negativo e bassa attività proliferativa (di cui fanno parte frequentemente alcuni istotipi speciali quali carcinoma tubulare, carcinoma lobulare tipo classico);
2. **-luminali B/ HER2 negativi**: recettori ormonali positivi, HER2 negativo ed alta attività proliferativa;



3. **-luminali B/HER2 positivi:** recettori ormonali positivi, HER2 over-espresso (score 3+ delle reazioni di immunoistochimica) o amplificato, qualsiasi valore di attività proliferativa;

4. **-HER2 positivi (non luminali):** HER2 over-espresso (score 3+ delle reazioni di immunoistochimica) o amplificato (FISH o altre metodiche) ed entrambi i recettori ormonali negativi;

5. **-tripli 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'adenoidocistico, a basso rischio di ripresa. Analisi retrospettive hanno associato i quattro sottotipi a differenze in sopravvivenza libera da malattia, sedi di ripresa di malattia e sopravvivenza globale.

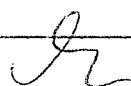
B. Fattori Prognostici

Esistono fattori validati che si sono dimostrati essere importanti dal punto di vista prognostico ed utili nella scelta del tipo di trattamento quali:

- Dimensioni del tumore
- Stato dei linfonodi ascellari
- Grado istologico
- Attività proliferativa (Ki67)
- Tipo istologico
- Invasione vascolare
- Stato di HER-2
- Stato dei recettori ormonali
- Età della paziente (< 35 anni: prognosi peggiore)

C. Stadiazione

Negli stadi I-II la stadiazione prevede una Rx torace ed una ETG addome completo. La



scintigrafia ossea potrebbe non essere eseguita.

Negli stadi III del tumore mammario è prevista una stadiazione completa con TC torace + TC addome e scintigrafia ossea. In caso che tali esami risultino dubbi viene eseguita FDG-PET di approfondimento diagnostico.

D. Trattamento

Carcinoma duttale in situ (DCIS)

Il trattamento del DCIS ha come obiettivo quello di prevenire l'insorgenza di lesioni invasive. Studi clinici hanno dimostrato in pazienti con positività per i recettori ormonali che l'utilizzo del tamoxifene 20 mg al die per 5 anni porta ad un beneficio in termini di riduzione del rischio di recidiva ipsilaterale invasiva che di carcinoma mammario controlaterale. Valutando adeguatamente rischi e benefici è proponibile tale trattamento.

Carcinoma lobulare in situ (LCIS)

Tenuto conto del risultato di alcuni studi clinici, dell'assenza di dati circa i vantaggi di sopravvivenza globale, valutando adeguatamente rischi e benefici, è proponibile alle pazienti con positività per i recettori ormonali trattamento con tamoxifene 20 mg al die per 5 aa. La variante istologica Pleomorfa del LCIS ha un potenziale di evolvere verso il carcinoma infiltrante simile a quella del DCIS, si è deciso di trattare tale forma, come riportato nelle LG, alla stessa stregua del DCIS.

Carcinoma microinvasivo (T1 mic)

Carcinoma mammario microinvasivo (pT1mic) in presenza di una componente infiltrante di dimensioni microscopiche ≤ 1 mm. Il carcinoma microinvasivo spesso si associa al carcinoma duttale in situ. La prognosi è usualmente molto buona. In accordo con le LG non è prevista terapia sistemica (CT) adiuvante. In base ai recettori ormonali è proponibile ormonoterapia.

Carcinoma infiltrante operabile

Chemioterapia adiuvante

Il trattamento CT adiuvante viene preso in considerazione in base alla riduzione del rischio di recidiva, tenendo conto sia di fattori legati alla paziente (età, comorbidità, volontà della paziente) sia di fattori legati alla neoplasia (dimensioni della neoplasia, numero linfonodi metastatici, grading, attività proliferativa, istologia, stato recettori ormonali, stato di Her2). Gli schemi di chemioterapia che vengono maggiormente utilizzati, dati i vantaggi offerti in termini di DFS e in OS ,sono quelli contenenti antracicline e taxani, in sequenza (AC/EC_taxolo settimanale o FEC100 > TXT100 o Taxolo settimanale). Lo schema TC (taxotere-ciclofosfamide) viene utilizzato, anche se meno routinariamente, in pazienti con controindicazioni a trattamenti con antracicline. Le pazienti sono sottoposte a regolare controllo ecocardiografico pre-CT e al termine del trattamento con antracicline

Immunoterapia adiuvante (Trastuzumab e Pertuzumab)

In seguito a riscontro di positività immunoistochimica (3+), oppure un'amplificazione con esame FISH, su esame istologico, viene impostata terapia adiuvante con trastuzumab settimanale o trisettimanale per 1 anno come da LG. Nel trattamento adiuvante delle pazienti ad alto rischio (positività dei linfonodi ascellari) pertuzumab può essere associato a trastuzumab e chemioterapia

Le pazienti sono sottoposte a monitoraggio ecocardiografico regolare prima di iniziare trastuzumab e successivamente ogni 3-4 mesi.

Ormonoterapia adiuvante

Il trattamento di endocrinoterapia viene riservato alle pazienti con recettori ormonali positivi.

PAZIENTI IN PREMENOPAUSA/PERIMENOPAUSA

Come da LG per tali pazienti viene proposta OT con tamoxifene +/- LHRHa o con LHRH analogo in combinazione con IAs per 5 aa. Nelle pazienti ad alto rischio può essere presa in considerazione la prosecuzione del trattamento ormonale adiuvante (ulteriori 5 anni di tamoxifene o con inibitori dell'aromatasi per 5 anni nelle donne in postmenopausa dopo 5 anni di TAM).

PAZIENTI IN POST MENOPAUSA

La terapia ormonale adiuvante deve comprendere gli antiaromatasi. Tale strategia terapeutica prevede la proposta sia di IAs per 5 aa sia la strategia switch con tamoxifene per 2-3 aa e a seguire IAs per 3-2 aa. Viene proposta una terapia con solo tamoxifene 20 mg per 5 aa nel caso di controindicazione a IAs o per rifiuto/intolleranza da parte della paziente. Durante la somministrazione della terapia ormonale adiuvante, con IAs, viene monitorata periodicamente la mineralizzazione ossea tramite MOC, secondo le LG e viene monitorato l'assetto lipidico cercando di consigliare alla paziente di aderire a stili di vita che prevedano un regime dietetico equilibrato.

Terapia Neoadiuvante

I tumori localmente avanzati inoperabili o per i quali la chirurgia non rappresenti il trattamento di prima scelta, sono rappresentati dallo stadio IIIA e IIIB (T2 – T4a per interessamento della parete toracica, T4b per interessamento della cute, T4c per concomitante interessamento di parete toracica e cute), dallo stadio IIIC (N3 con qualsiasi T) e dal carcinoma infiammatorio o mastite carcinomatosa (T4d). In queste pazienti il trattamento chemioterapico o chemio-bioterapico primario (neoadiuvante) ha la finalità di permettere una chirurgia, la più conservativa possibile.

La terapia neoadiuvante o primaria trova anche indicazione nei tumori operabili (stadio II-IIIa), ma candidati a mastectomia, al fine di aumentare le possibilità di chirurgia conservativa e nei Tumori HER2 + e Triplo Negativi al II stadio, anche se chirurgia



conservativa tecnicamente possibile.

Non esiste un regime standard di chemioterapia primaria per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato. Gli stessi regimi di chemioterapia, di ultima generazione, utilizzati nel setting adiuvante (in particolare antracicline e taxani combinati o in sequenza) vengono utilizzati nel setting neo-adiuvante. In caso di malattia HER2 positiva l'utilizzo del Trastuzumab più Taxano eventualmente dopo somministrazione di Antracicline è indicato in presenza di tumori HER2 positivi in quanto studi di fase 3 hanno dimostrato un vantaggio statisticamente significativo nella percentuale di risposte patologiche complete (pCR).

L'ormonoterapia primaria, nelle donne con recettori ormonali positivi, può essere presa in considerazione tenendo conto però che la durata ottimale del trattamento non è nota. La valutazione clinica potrà essere fatta dopo almeno 12 settimane di trattamento.

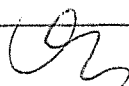
Terapia medica in fase avanzata

Malattia Her2 negativa

- Pazienti ormonoresponsive, è indicata una endocrinoterapia preferibilmente in associazione o con inibitori delle chinasi 4/6 ciclina dipendenti (Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib)
- Pazienti FIT non ormonoresponsive sono candidate a monochemioterapie (Taxani, antracicline liposomali, vinorelbina, Capecitabina). La polichemioterapia è indicata in caso di crisi viscerale.
- Pazienti triplo negativi con mutazione patogenetica BRCA 1 e BRCA 2, già trattati con platino è indicata terapia con inibitori di PARP

- Prima linea Her2 positivo

- In tali pazienti, se non controindicazioni dal punto di vista cardiologico, viene proposta una terapia standard di combinazione con doppio blocco HER2 Trastuzumab +



Pertuzumab + chemioterapia (docetaxel trisettimanale o taxolo settimanale).

- In base al carico di malattia presente e alle condizioni cliniche, in tali pazienti è anche proponibile un trattamento endocrino + trastuzumab

2° linea HER 2 positivo

- dopo un trattamento con trastuzumab alla progressione di malattia è proponibile una combinazione con Trastuzumab-emtastina (TDM-1) o Lapatinib (Tyverb) e Capecitabina (xeloda).

4.5 Trattamento Radioterapico

A. Carcinoma lobulare in-situ: dopo chirurgia conservativa

L'unico trattamento locale attualmente consigliato è l'escissione chirurgica. Non vi è indicazione alla RT complementare

B. Carcinoma duttale in-situ: dopo chirurgia conservativa

Nel DCIS dopo chirurgia conservativa è indicata la RT sull'intera mammella residua (categoria di evidenza 1 del NCCN). Non vi è nessuna evidenza scientifica di livello 1 che identifichi un sottogruppo di pazienti a rischio limitato, tale da non trarre beneficio dalla RT postoperatoria. Frazionamento, dosi e tecniche: E' indicata l'irradiazione di tutta la mammella, senza inclusione nel target né della cute né delle stazioni linfonodali, (come indicato nel documento AIRO: La Radioterapia dei Tumori della mammella. Indicazioni e criteri guida)

Frazionamento, dose e tecnica

Si utilizza sia il frazionamento standard con una dose totale di 50 Gy /2Gy die in 25 frazioni e somministrazione del boost sul letto con dose totale di 10-16 Gy/ 2Gy die in 5-8 frazioni. Alcuni Centri di Radioterapia, in presenza di casi a basso rischio, non effettuano il boost. Si adotta l'ipofrazionamento moderato in presenza di clips chirurgiche. 50Gy /2,5 Gy die sul letto chirurgico, 45 Gy sul parenchima mammario



residuo, per un totale di 20 sedute. Sono stati pubblicati due studi prospettici di fase I/II sulla RT ipofrazionata, comprendenti casistiche di DCIS puro oppure di carcinoma invasivo e duttale in situ, i cui risultati in termini di controllo locale e di tossicità, sebbene preliminari, sembrano promettenti. Le tecniche utilizzate sono: Campi tangenziali filtrati con cuneo compensatore o campi field in field con utilizzo di MCL.

Si considera la possibilità di omettere la RT soltanto nelle forme con rischio di recidiva molto basso: T unicentrico, di basso grado e con margini negativi adeguati, che siano almeno ≥ 3 mm; tale opzione deve essere opportunamente discussa e condivisa con la paziente. Nei casi che presentano microcalcificazioni, la resezione completa dovrebbe essere documentata con la radiografia.

C. Carcinoma infiltrante: dopo chirurgia conservativa

La radioterapia è parte integrante del trattamento conservativo e fattori che la controindichino, controindicano l'intera strategia. L'irradiazione dell'intero parenchima mammario (la cute non è parte del volume bersaglio a meno di un suo coinvolgimento da parte della neoplasia) va considerato come lo standard nell'approccio conservativo del carcinoma della mammella.

Frazionamento, dose e tecniche:

E' indicata l'irradiazione di tutta la mammella, (senza inclusione nel target della cute) e delle stazioni linfonodali, nei casi clinici previsti (come indicato nel documento AIRO). Si utilizza sia il frazionamento standard con una dose totale di 50 Gy /2Gy die in 25 frazioni e somministrazione del boost sequenziale sul letto chirurgico, con dose totale di 10-16 Gy/ 2Gy die in 5-8 frazioni , in relazione ai margini chirurgici. Si adottano schemi di ipofrazionamento, in presenza di clips chirurgiche la cui equivalenza, in termini di efficacia, tossicità e risultato cosmetico emerge dai risultati a lungo termine di diversi studi prospettici randomizzati. Le tecniche di trattamento previste sono: Campi



tangenziali filtrati con cuneo compensatore o campi field in field con utilizzo di MCL.

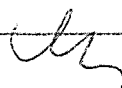
Per quanto riguarda l'irradiazione delle **stazioni linfonodali**, nelle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa, l'irradiazione dei linfonodi infra/sovracclavari è indicata in presenza di 1-3 linfonodi ascellari positivi e fattori prognostici sfavorevoli. Essa è mandatoria in caso di 4 o più linfonodi ascellari positivi, omolaterali. Dosi e frazionamento delle stazioni linfonodali: frazionamento convenzionale 2 Gy/fr/die/ 5 fr/sett. Dose totale 50 Gy. La Radioterapia dei linfonodi della catena mammaria interna è indicata in presenza di un documentato interessamento degli stessi agli accertamenti diagnostici. Per quanto riguarda l'irradiazione delle stazioni linfonodali regionali, in alternativa alla dissezione ascellare in presenza di macrometastasi a carico di un linfonodo sentinella, si resta in attesa di evidenze scientifiche attualmente in corso.

D. Radioterapia dopo mastectomia

L'irradiazione della parete toracica e delle stazioni di drenaggio linfonodale è indicata nei seguenti casi:

- a) Nei T3N+ e nei T4 qualsiasi N. Nei T3N0, in base ai fattori di rischio, il trattamento potrebbe essere somministrato sulla sola parete toracica o non essere effettuato
- b) Tumore di qualsiasi dimensione con estensione alla parete toracica, al muscolo pettorale, alla cute, indipendentemente dallo stato linfonodale
- c) Tumore di dimensioni fino a 5 cm (T1-2) con metastasi ai linfonodi ascellari in numero uguale o superiore a 4.
- d) Presenza di margini positivi, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio, anche se i dati della letteratura non sono conclusivi.

Nelle pazienti con malattia T1-2 e un numero di linfonodi positivi da 1 a 3, sono stati identificati fattori prognostici (età inferiore a 40-45 anni, dimensioni tumorali uguali-superiori a 3,5-4 cm, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovaskolare, grading

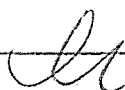


elevato, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escissi -nodal ratio- superiore al 20%-25%) in presenza dei quali, senza RT, il rischio di recidiva locoregionale può superare il 20%, con conseguente impatto negativo sulla sopravvivenza globale. Pertanto si suggerisce di informare adeguatamente la paziente sull'indicazione ad un trattamento radiante postoperatorio. Nelle pazienti con malattia T 1-2 e un numero di linfonodi positivi da 1 a 3, il rischio di recidiva loco-regionale è compreso tra il 13% e il 16% e non vi è sufficiente evidenza per raccomandare l'impiego routinario di un trattamento radiante postoperatorio. Dopo RT la riduzione del rischio relativo di recidiva loco-regionale è della stessa entità in pazienti con 1-3 o 4 o più linfonodi positivi, ma il vantaggio assoluto è inferiore nel primo gruppo, a causa del minor rischio di recidiva. Di contro, il trattamento radiante postoperatorio ha determinato, in alcune serie, un maggior vantaggio in termini di sopravvivenza globale in pazienti con 1-3 linfonodi positivi, a più basso rischio di sviluppare metastasi a distanza, rispetto a quelle con 4 o più linfonodi positivi. Sono stati identificati fattori prognostici che, in pazienti N1 possono aumentare il rischio di recidiva al di sopra del 20% e avere un impatto sulla sopravvivenza globale:

- dimensioni tumorali superiori a 3,5-4 cm,
- assenza di recettori per gli estrogeni,
- presenza di invasione linfovaskolare,
- età inferiore a 40-45 anni,
- numero di linfonodi escissi e percentuale di linfonodi positivi superiore o uguale 20-25%.

Pertanto, in presenza dei fattori di rischio sopra indicati, si discuterà con la paziente la possibilità di effettuare un trattamento radiante postoperatorio.

In ultimo, per quanto riguarda i linfonodi della catena mammaria interna non vi è ancora sufficiente evidenza per raccomandarne o sconsigliarne l'irradiazione.



E. Frazionamento, dose e tecnica: Si utilizza sia il frazionamento standard con una dose totale di 50 Gy /2Gy die in 25 frazioni.

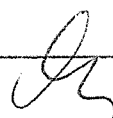
Le tecniche utilizzate sono: Campi tangenziali filtrati con cuneo compensatore in casi di residuo mammario, o campi diretti di elettroni. Qualora sia prevista l'irradiazione della catena mammaria interna, si utilizza la tecnica IMRT (radioterapia ad intensità di dose modulata).

F. Timing dei trattamenti adiuvanti

Quando indicata, la chemioterapia adiuvante dovrebbe precedere la radioterapia complementare. Un approccio concomitante può essere pianificato solo nel caso in cui la paziente venga sottoposta a chemioterapia secondo lo schema CMF, anche se presso il nostro Centro si preferisce posticipare la Radioterapia dopo la chemioterapia. *La radioterapia dovrebbe iniziare entro 30-40 giorni dalla fine della chemioterapia adiuvante.* Per quanto riguarda la sequenza ottimale ormonoterapia/radioterapia e trastuzumab/radioterapia entrambi i trattamenti possono essere somministrati contemporaneamente.

G. Recidiva loco regionale

La recidiva loco regionale isolata dovrebbe essere considerata come un nuovo tumore primitivo quindi con un approccio terapeutico ad intento curativo. Se possibile la raccomandazione è effettuare l'escissione radicale della recidiva tumorale. Nei pazienti che non hanno eseguito la radioterapia post-operatoria, la radioterapia sulla parete toracica e, eventualmente sui linfonodi loco-regionali, in relazione al caso clinico, dovrebbe seguire l'intervento chirurgico. Nei tumori precedentemente irradiati il valore di una nuova radioterapia è ancora oggetto di studio; comunque la re-irradiazione su aree limitate della parete toracica può essere effettuata dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, tenendo in considerazione la durata del periodo libero da



radioterapia, l'intensità dei cambiamenti strutturali post-radioterapia ed il rischio di ripresa di malattia locoregionale. I pazienti inoperabili possono, se possibile, essere sottoposti a radioterapia radicale sulla parete toracica e linfonodi regionali. Comunque in queste pazienti la terapia sistemica primaria con l'intento di ridurre le dimensioni del tumore e renderlo operabile, rappresenta la prima scelta di trattamento.

H. Carcinoma infiammatorio

L'approccio terapeutico prevede una Preoperative Systemic Therapy (PST) seguita, se possibile, da mastectomia radicale modificata. La RT postoperatoria è sempre indicata. In pazienti che non rispondono al trattamento sistemico preoperatorio deve essere considerato un trattamento radiante seguito, in caso di risposta, da mastectomia. I volumi di irradiazione sono rappresentati dalla parete toracica o dalla mammella, senza esclusione della cute, se la paziente non è stata operata, e dai linfonodi loco-regionali a comprendere, secondo alcuni autori anche i mammari interni. Viene raccomandato un aumento di dose fino a 66 Gy in sottogruppi a rischio particolarmente elevato: età inferiore a 45 anni, margini chirurgici positivi o prossimi, 4 o più linfonodi ascellari positivi, malattia poco responsiva alla PST. Frazionamenti non convenzionali, impiegati al fine di vincere la radioresistenza di questo tumore, sono consigliabili al momento solo nell'ambito di studi controllati.

I. Radioterapia dopo chemioterapia neoadiuvante

L'assenza di studi prospettici rende difficoltosa la definizione di precise indicazioni al trattamento postoperatorio in questa categoria di pazienti; in letteratura esistono esclusivamente studi retrospettivi o basati su analisi di sottogruppi di casistiche provenienti da studi prospettici disegnati per valutare l'efficacia di diversi schemi chemioterapici e non specificatamente per definire il ruolo della RT post-operatoria. Si deve aggiungere poi che gli schemi di terapia medica utilizzati negli studi disponibili non

includevano farmaci di introduzione più recente e ampiamente utilizzati nella pratica clinica corrente.

a. Malattia iniziale (IIA, IIB) o localmente avanzata operabile (T3N1)

La maggior parte degli studi prospettici di PST "Preoperative Systemic Therapy"- non sono stati disegnati per valutare il ruolo della RT postoperatoria. In pazienti non candidate ad un intervento di chirurgia conservativa per le dimensioni del tumore, il trattamento chemioterapico preoperatorio può essere proposto allo scopo di ridurre il volume neoplastico ed evitare una mastectomia. L'indicazione al trattamento radiante postoperatorio e i volumi di irradiazione dipendono dall'estensione iniziale di malattia e dal tipo di chirurgia (conservativa o mastectomia). Si ritiene quindi opportuna la valutazione clinico-strumentale dello stato dei linfonodi ascellari prima dell'inizio della PST, per evitare che eventuali risposte al trattamento neoadiuvante possano portare a scelte terapeutiche non adeguate allo stadio iniziale di malattia. 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 alla PST, risultata il più importante fattore di rischio per il controllo locale di malattia. Pertanto, dopo chirurgia conservativa il trattamento radiante è sempre indicato con volumi che variano a seconda della positività linfonodale. Dopo mastectomia, la parete toracica e i drenaggi linfonodali dovrebbero essere irradiati in presenza di linfonodi patologici. Nei casi in cui la malattia residua solo a livello mammario l'indicazione alla RT dovrebbe tener conto della 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).

b. Malattia localmente avanzata inoperabile

Comprende gli stadi IIIA (ad eccezione dei tumori T3N1), IIIB e IIIC. Si tratta di una situazione clinica ad alto rischio di ripresa di malattia sia a livello loco-regionale che a

distanza. Negli ultimi anni la prognosi è migliorata in maniera significativa grazie all'efficacia della terapia multimodale, che è in grado di offrire una probabilità di controllo locale dell'80% o più. Nei casi in cui il trattamento sistemico preoperatorio (che può prevedere anche l'impiego del trastuzumab nei tumori HER2 positivi) consente di ottenere l'operabilità, è sempre indicata la RT postoperatoria, estesa alla parete toracica (o mammella nei casi sottoposti a chirurgia conservativa) e ai drenaggi linfonodali. Nei casi non responsivi o in progressione dopo PST, e quindi non operabili, la RT può essere effettuata con intento palliativo.

L. Carcinoma Occulto

In pazienti nelle quali gli esami di diagnostica strumentale non abbiano permesso di documentare la presenza del tumore primitivo, si suggerisce, a seconda dello stadio di malattia:

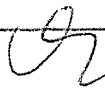
T0N1: trattamento dell'N: dissezione ascellare, trattamento del T: mastectomia o RT whole breast. Si suggerisce la dose di 50 Gy con frazionamento convenzionale o dose equivalente con schemi ipofrazionati.

T0N2-3: terapia sistemica neoadiuvante seguita da chirurgia. La RT postoperatoria segue le indicazioni riportate precedentemente in relazione al tipo di chirurgia demolitiva o conservativa.

M. Controindicazioni al trattamento radiante:

Nell'ambito della programmazione di un approccio conservativo dovranno essere tenute in debita considerazione le controindicazioni all'approccio conservativo specifiche per la radioterapia:

- Gravidanza
- Assoluta impossibilità a mantenere la posizione (supina o prona) individuata per l'esecuzione del trattamento



- Alcune malattie del collagene quali lupus, sclerodermia, dermatomiosite se in fase quiescente rappresentano una controindicazione relativa, se in fase attiva rappresentano una controindicazione assoluta, per l'amplificazione delle tossicità segnalate (l'artrite reumatoide non è considerata controindicazione al trattamento)
- Pregressa irradiazione della parete toracica (neoplasie della regione mediastinica e/o di altri volumi toracici).

4.6 Trattamento di Recupero e Riabilitazione

A. Riabilitazione dopo chirurgia sulla mammella

Tra le principali problematiche di interesse riabilitativo nelle pazienti operate per carcinoma mammario ci sono sicuramente la limitazione funzionale e articolare scapolo-omerale, le neuropatie periferiche con dolore, disestesie ed ipostenie, il linfedema e le linfoangiti, ma anche il cambiamento psicologico della percezione corporea, nonché i cambiamenti indotti dalle terapie farmacologiche e radioterapiche con possibili ustioni o retrazioni cicatriziali.

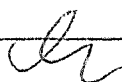
In particolare, la limitazione articolare può essere causata dal dolore conseguente all'intervento o da un atteggiamento di difesa che la paziente assume anche inconsciamente nei confronti della parte operata, talvolta favoriti da precedenti sindromi dolorose a carico della spalla; il mantenimento nel tempo della rigidità articolare e della conseguente alterazione posturale possono portare ad un'alterazione permanente della biomeccanica della spalla specialmente se associata alla limitazione del muscolo grande dentato e al deficit del nervo toracico lungo. Il linfedema rappresenta una delle complicanze più temute per il decorso cronico e progressivo, l'esordio anche tardivo e la necessità di numerosi e ripetuti cicli di linfo drenaggio associati ad elasto-compressione per il suo contenimento. Fortunatamente, nel corso degli ultimi anni, tali problematiche sono molto diminuite grazie al sempre più frequente ricorso ad interventi chirurgici di

tipo conservativo.

La riabilitazione della donna operata al seno per carcinoma mammario prevede l'elaborazione da parte del Fisiatra del Progetto Riabilitativo Individuale (PRI) che tiene conto della situazione pre-morbosa, della rilevazione standardizzata dei diametri degli arti superiori, dell'eventuale presenza di complicanze (paralisi del nervo toracico lungo, sieroma, linfangite, linfedema, rigidità di spalla, algoneurodistrofia), e si articola, a seconda degli obiettivi riabilitativi identificati e ritenuti raggiungibili, in interventi di rieducazione motoria (Kinesiterapia segmentaria passiva, attiva assistita ed educativa dell'arto superiore interessato ed in particolare della spalla), linfodrenaggio e bendaggi elastocompressivi per il linfedema, terapia fisica con pressoterapia, Counselling Fisiatrico e Fisioterapico nei confronti delle pazienti stesse, terapia occupazionale, valutazione ortesica, eventuale presa in carico e follow-up per la prevenzione e gestione dell'osteoporosi, attivazione eventuale del supporto psicologico della paziente e dei familiari con istruzioni per la prevenzione del linfedema e le attività motorie ritenute più idonee. Viene inoltre impostato un programma di auto trattamento per la prevenzione o la gestione delle complicanze. La presa in carico da parte dell'equipe riabilitativa consente di monitorare la paziente nel tempo e di impostare e modulare il trattamento in funzione delle complicanze che possono insorgere legate all'intervento, ai trattamenti radianti, all'evoluzione della malattia. A tale scopo, sono previste visite di controllo e follow-up a distanza oltre alla disponibilità della struttura riabilitativa ad effettuare visite fisiatriche al bisogno con accesso prioritario.

Pertanto, al fine di definire il percorso della paziente è opportuno valutare le pazienti operate al seno attraverso la segnalazione del Reparto Chirurgia al servizio di Fisiatria.

Una volta valutata dal Fisiatra che ne definisce i bisogni riabilitativi e stila il PRI, viene attivato il programma riabilitativo.



Il terapeuta della riabilitazione (es. Fisioterapista, Terapista occupazionale, Massoterapista) dedicato al percorso della paziente in oggetto prende in carico la paziente stessa e, concorda, già prima delle dimissioni, anche i successivi appuntamenti in regime ambulatoriale, possibilmente coincidenti con il primo controllo chirurgico, inserendo il paziente, in accordo con il Fisiatra, in un percorso riabilitativo ambulatoriale dedicato (solitamente codificato come PR7 a cui può essere assegnata anche una priorità B/D o P a seconda della disabilità e a quanto indicato dal fisiatra in pre-dimissione).

Tali incontri rivestono significato di screening/triage riabilitativo oltre che di informazione/prevenzione sia della disabilità correlata all'evento chirurgico-oncologico che di prevenzione delle complicanze precoci e tardive, tra cui vale la pena ricordare l'osteoporosi, con attivazione dei percorsi dedicati al follow-up della patologia ossea (con esami ematici, MOC, eventuali prescrizioni terapeutiche).

Durante le sedute vengono fornite informazioni educazionali utili alla prevenzione del linfedema, alla cura della cute e della cicatrice, all'utilizzo corretto dell'arto superiore nel periodo post-operatorio non inducendo un atteggiamento né troppo protettivo né tantomeno eccessivamente disinvolto sulla movimentazioni di carichi.

Vengono inoltre insegnati semplici esercizi per il mantenimento della mobilità scapolo-omerale da effettuare giornalmente. Il fisioterapista effettua una periodica valutazione funzionale della mobilità della spalla e della scapola ricercando eventuali evoluzioni dei deficit nervosi periferici e rileva le misure della circonferenza dell'arto superiore su riferimenti standardizzati in modo da essere comparabili nel tempo.

Al termine della seduta viene fornito un opuscolo in cui sono riportate le indicazioni e gli esercizi spiegati. In presenza di qualsiasi complicanza relativa al dolore, riduzione della mobilità, presenza di aderenze della cicatrice o segni di linfedema, il fisioterapista risegna la paziente al Fisiatra con condivisione del percorso con il medico curante.

Competenza territoriale in relazione al domicilio della paziente. Dalla visita fisiatrica scaturisce, come già enunciato, il Progetto Riabilitativo Individuale che, sulla base delle valutazioni cliniche effettuate, definisce gli obiettivi del trattamento ed i relativi programmi comprendenti generalmente interventi di linfodrenaggio e di rieducazione motoria (Kinesiterapia passiva, attiva assistita ed attiva). Viene inoltre impostato un programma di auto trattamento per la prevenzione o la gestione delle complicanze. La presa in carico da parte dell'equipe riabilitativa consente di monitorare la paziente nel tempo e di impostare e modulare il trattamento in funzione delle complicanze che possono insorgere legate all'intervento, ai trattamenti radianti, all'evoluzione della malattia. A tale scopo, sono previste visite di controllo e follow-up a distanza oltre alla disponibilità della struttura riabilitativa ad effettuare visite fisiatriche al bisogno con accesso prioritario.

4.7 Trattamento Psico Oncologico

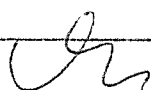
A. Percorso psicologico nelle diverse fasi della neoplasia mammaria

La neoplasia mammaria può impattare significativamente sulla sfera psicologica, affettiva, familiare e sessuale della paziente determinando, durante le diverse fasi della malattia oncologica, livelli di distress psicologico più o meno severi. Il distress psicologico è determinato sia dal confronto con una malattia che rappresenta una minaccia per la vita sia dagli esiti dei trattamenti oncologici che, a breve e a lungo termine, possono mettere in discussione l'identità femminile della donna. "L'intervento psicologico è mirato a favorire il processo di accettazione e adattamento alla patologia, facilitando la relazione terapeutica con l'equipe curante, sostenendo il paziente sul piano emotivo, promuovendo l'assunzione di responsabilità individuale nel processo decisionale, ma contemporaneamente, sostenendo l'assunzione delle responsabilità di cura da parte dell'equipe. Solo in tal modo si può ottenere una relazione buona, ove esista



uno scambio autentico, una reale condivisione delle scelte terapeutiche, pur mantenendo ruoli chiari e definiti: medico, infermiere, paziente. Lo psicologo contribuisce, dunque, alla realizzazione di un modello di cura che comprenda l'ascolto, maggiore attenzione alle esigenze personali e alla sofferenza emotiva del paziente, rendendolo più partecipe al proprio percorso terapeutico. Ugualmente elevato si manifesta il fenomeno del distress nei familiari e nei caregivers delle pazienti. Diversi studi hanno rilevato una relazione del distress psicologico con il peggioramento della qualità della vita, con l'aumento del rischio di disagio psichico nella famiglia, con la riduzione dell'aderenza ai trattamenti ormonali, con l'alterazione della relazione medico-paziente, con l'aumento dei tempi di recupero di riabilitazione e di degenza, con una minore efficacia biologica della terapia, con una riduzione della sopravvivenza ed un maggiore rischio di ricorrenza. Il benessere psicologico può inoltre essere correlato all'abilità degli operatori di dare informazioni chiare, sollecite e modulate sul bisogno di sapere delle donne, riguardo alla malattia, alle procedure diagnostiche, alle opzioni terapeutiche e alle loro conseguenze ed un giudizio ponderato sulle aspettative e sulla qualità della vita. Tale abilità permette alle pazienti di partecipare alla scelta tra diverse strategie chirurgiche, tra trattamenti chemioterapici di uguale efficacia in fase avanzata di malattia ed alla scelta tra trattamenti aggressivi di seconda linea ed il riferimento ai centri di cure palliative.

Gli studi hanno messo in evidenza, inoltre, la difficoltà di rilevare routinariamente i problemi psicologici da parte degli operatori medici, in quanto non formati a tali aspetti. La "fatica" psicologica viene sottostimata e, quindi, difficilmente trattata. Altro dato di evidenza è la consapevolezza sempre più alta della "reale" sofferenza psicologica da parte delle pazienti e dei loro familiari e, quindi, la richiesta di supporto psicologico. Il supporto psicologico è un'indicazione del Piano Oncologico Nazionale 2011-2013. Il supporto psicologico alle donne con carcinoma mammario è mirato a favorire la compliance e



l'aderenza alle terapie, ad un miglioramento della qualità di vita e ad un reinvestimento della progettualità a lungo termine. La costruzione del "percorso di riferimento" è caratterizzata dall'obiettivo di appropriatezza degli interventi essenziali e dalla ricerca di ottimizzazione dei processi. E' opinione fortemente condivisa che ogni paziente oncologico possa avere benefici da un sostegno psicologico. Il percorso psicologico per le pazienti con cancro della mammella nelle diverse fasi di malattia prevede:

- la presenza di uno psicologo adeguatamente formato in psicologia oncologica tra i costituenti del GIC
- la rilevazione precoce del distress psicologico della paziente (o del care-giver) in tutte le diverse fasi della malattia (primo accesso presso la struttura, fase pre e postoperatoria, fase dei trattamenti medici, fase di follow-up, fase terminale) e ad ogni cambiamento nello stato di malattia (remissione, ripresa, progressione).
- invio allo psico-oncologo delle pazienti con evidenza di complessità. Lo psicooncologo proporrà un percorso di sostegno psicologico con livelli di intervento differenziati sulla base delle complessità evidenziate (supporto psicologico o psicoterapeutico individuale, di gruppo, di coppia, familiare) durante tutte le fasi della malattia.

5. Responsabilità

È responsabilità di ogni professionista effettuare le attività descritte nel percorso per le rispettive competenze. È responsabilità del coordinatore del Gruppo di lavoro l'effettuazione delle attività di monitoraggio previste.

6. Aspetti etici

Definire un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale consente di favorire l'integrazione fra i vari professionisti coinvolti nel processo di cura assicurando omogeneità di comportamento. Nella gestione di casi complessi il lavoro in gruppo e la condivisione dei processi e degli obiettivi di cura favorisce migliori risultati di salute.

Definire un percorso di cura ha anche la finalità di favorire equità nell'accesso ai servizi da parte dei pazienti.

7. Strumenti di Gestione del documento

7.1.1 Attività di controllo

Il percorso di cura verrà sottoposto ad almeno 2 audit clinici nel periodo di validità del documento, nel corso dei quali verranno valutati i risultati raggiunti, quelli raggiungibili "a isorisorse" e quelli da raggiungere "non a isorisorse".

7.1.2 Indicatori di Performance del PDTA

Sono utili per monitorare le aree critiche del percorso al fine di orientare comportamenti e decisioni e migliorare la capacità di presa in carico dei pazienti.

Le performance del PDTA verranno misurate:

- Attraverso il gruppo degli indicatori da SDO richiamati nell'allegato 4 dell'Intesa Stato_Regioni n. 185 del 18 dicembre 2014;
- Attraverso gruppi di indicatori specifici per ciascuna area di intervento misurabili attraverso i sistemi operativi aziendali

Indicatori specifici terapia medica oncologica

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	Fonte	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	Fonte DATI
Intervallo di tempo fra diagnosi/stadi azione ed inizio terapia medica primaria neoadiuvante nei tumori triplo/negativi ed HER2 positivi in stadio II-III	≤ 14 giorni in almeno il 90% dei casi	Linee Guida AIOM/ESMO	Trattamento	Appropriatezza della diagnosi e della cura	Database amministrativi aziendali
Intervallo di tempo tra intervento chirurgico ed inizio della terapia medica adiuvante	≤ 8 settimane in almeno 80% dei casi	Linee Guida AIOM/ESMO	Trattamento	Appropriatezza della diagnosi e della cura	Database amministrativi aziendali
% pazienti in premenopausa candidate a ricevere chemioterapia e che vengono avviate a programmi di preservazione della fertilità	$\geq 80\%$ dei casi	Parere degli esperti	Trattamento	Adeguatezza presa in carico	Database amministrativi aziendali
% pazienti in post-menopausa in trattamento ormonale adiuvante con inibitore dell'aromatasi che vengono avviate a visita reumatologica per la prevenzione della bone loss	≥ 90 dei casi	Parere degli esperti	Trattamento	Adeguatezza presa in carico	Database amministrativi aziendali
% pz in fase metastatica con recettore ormonale positivo che ricevono più di due linee di trattamento	≥ 90 dei casi	Parere degli esperti	Trattamento	Appropriatezza della cura nella fase metastatica della malattia	Database amministrativi aziendali
% pz in fase metastatica con HER2 positivo che ricevono più di due linee di trattamento	$\geq 80\%$ dei casi	Parere degli esperti	Trattamento	Appropriatezza della cura nella fase metastatica della malattia	Database amministrativi aziendali
% pz con metastasi scheletriche che ricevono farmaci per il riassorbimento osseo	$\geq 80\%$ dei casi	Parere degli esperti	Trattamento	Appropriatezza della cura nella fase metastatica della malattia	Database amministrativi aziendali

Indicatori specifici radioterapia

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
Proporzione di pazienti con inizio trattamento radioterapeutico entro 12 settimane dalla chirurgia nel caso in cui non si effettui una chemioterapia adiuvante	$\geq 90\%$	Linee guida AIRO	Trattamento	Consente di determinare la percentuale dei pazienti a cui è stata erogata la prestazione radioterapica entro il limite di tempo indicato per non ridurre l'efficacia del trattamento	Database amministrativi aziendali
Proporzione di pazienti con inizio trattamento radioterapico entro 2 mesi dalla fine della chemioterapia in pazienti trattate con chirurgia e chemioterapia adiuvante	$\geq 90\%$	Linee guida AIRO	Trattamento	Consente di determinare la percentuale dei pazienti a cui è stata erogata la prestazione radioterapica entro il limite di tempo indicato per non ridurre l'efficacia del trattamento	Database amministrativi aziendali
Proporzione di pazienti che si sottopongono a trattamento radioterapico dopo chirurgia conservativa per neoplasia infiltrante	$\geq 90\%$	Linee guida AIRO	Trattamento	Consente di determinare la percentuale dei pazienti a cui è stata erogata la prestazione radioterapica necessaria per ridurre il rischio di recidive locali	Database amministrativi aziendali



Indicatori specifici cure palliative

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
% pz con metastasi scheletriche che ricevono farmaci per il riassorbimento osseo	≥ 80%	Parere degli esperti	Trattamento	Appropriatezza delle cure nella fase avanzata della malattia	Database amministrativi aziendali
% pz in cure palliative domiciliari nei 90 giorni antecedenti al decesso	≥ 70%	Documento AIOM cure palliative	Trattamento	Appropriatezza delle cure nella fase avanzata della malattia	Database amministrativi aziendali
% pz che hanno ricevuto chemioterapia nei 30 giorni prima del decesso	< 10%	Letteratura documento regionale	Trattamento	Appropriatezza delle cure a fine vita	Database amministrativi aziendali

8. Modalità di implementazione

Il documento sarà pubblicato nell'area intranet dell'Azienda. Sarà inoltre distribuito a tutte le Strutture Organizzative coinvolte nel processo e sarà presentato nei dipartimenti interessati in occasione delle riunioni di Dipartimento.

9. Questionari Qualità di Vita

Saranno consegnati alle pazienti, in modo anonimo, per l'autosomministrazione, anche con il coinvolgimento delle psicologhe e delle associazioni di volontariato, i questionari:

- Questionari EORTC QLQ-BR23 e EORTC QLQ-C30 scaricabili attraverso la registrazione al sito per visualizzare la copia SAMPLE e richiedere l'autorizzazione a utilizzare i questionari EORTC allo scopo:
<https://qol.eortc.org/questionnaires/>
- Questionari Breast-Q per la valutazione della qualità della vita pre-post operatoria e/o radioterapia, scaricabili attraverso la registrazione al sito da parte dei professionisti coinvolti dal presente PDTA:



<https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/breast-q>

- Questionario per la valutazione del risultato estetico dopo trattamento conservativo scaricabile attraverso la registrazione al sito da parte dei professionisti coinvolti dal presente PDTA:
<http://medicalresearch.inescporto.pt/breastresearch/index.php/BCCT.core>

10. Bibliografia

- 1 EUSOMA. Multidisciplinary aspects of quality assurance in the diagnosis of breast disease (Perry NM eds.). revised EUSOMA position paper *Eur J Canc* 2001; 37: 159-172.
- 2 Wells CA, Amendoeira I, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W, Borisch B, Bruun Rasmussen B, Callagy GM, Chmielik E, Cordoba A, Cserni G, Decker T, DeGaetano J, Drijkoningen M, Ellis IO, Faverly DR, - Grazio S, Grabau D, Heikkilä P, Iacovou E, Jacquemier J, Kaya H, Kulka J, Lacerda M, Liepniece-Karele J, Martinez-Penuela J, Quinn CM, Rank F, Regitnig P, Reiner A, Sapino A, Tot T, Van Diest PJ, Varga Z, Wesseling J, Zolota V, Zozaya-Alvarez E (2013). S2: Pathology update. *Quality assurance guidelines for pathology*. In: *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition*, Supplements. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L (eds.). European Commission, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, pp. 73-120.
- 3 Taffurelli M, Pellegrini A, Ghignone F, Santini D, Zanotti S, Serra M. Positive predictive value of breast lesions of uncertain malignant potential (B3): Can we identify high risk patients? The value of a multidisciplinary team and implications in the surgical treatment. *Surg Oncol* 2016; 25: 119-122.
- 4 Lee CH, Carter D, Philpotts LE, Couce ME, Horvath LJ, Lange RC, Tocino I. Ductal carcinoma in situ diagnosed with stereotactic core needle biopsy: can invasion be predicted? *Radiology* 2000; 217(2): 466-70.
- 5 Ministero della Salute. Documento del Gruppo di lavoro per la definizione di specifiche modalità organizzative e assistenziali della rete dei centri di senologia. Roma, maggio 2014 (www.anisc.org/website/wp-content/.../Documento-Ministeriale-27-Maggio-2014.pdf)
- 6 Associazione Senonetwork Italia OnLus. Core curriculum Infermiere di Senologia. Maggio 2014 . (<http://www.senonetwork.it/pagina/show/17>)
- 7 Taffurelli M, Montroni I, Santini D, Zamagni C, Fiacchi M, Zanotti S, Pellegrini A, Ugolini G. The Neoadjuvant Net: a patient- and surgeon- friendly device to facilitate safe breast-conserving surgery in patients who underwent neoadjuvant treatment. *Breast* 2012; 21: 499-502.
- 8 Takamoto K, Shimazu K, Naoi Y, Shimomura A, Shimoda M, Kagara N, Kim SJ, Tamaki Y, Noguchi S. One-Step Nucleic Acid Amplification Assay for Detection of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23: 78-86.
- 9 Unione Internazionale per il Controllo del Cancro (UICC). *TNM Classificazione dei tumori maligni, VIII edizione* (acura di J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind; tr. it. di A. Carbone e R. Zanetti). Raffaello Cortina Editore, Milano 2017.
- 10 Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Schofield A, Heys SD. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: Prognostic significance and survival. *Breast*. 2003; 12: 320-327.
- 11 AIOM-SIAPEC-IAP. *Consensus Workshop e Raccomandazioni sull'impiego delle diverse metodiche per la determinazione dello stato di HER2 nel carcinoma mammario e nel carcinoma gastrico*. Effetti editore (www.siapec.it/content/file/2785/CP_Catania%20DEF.pdf).
- 12 Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology*. 2007; 50: 409-417.
- 12 The University of Texas. MD Anderson cancer center. *Breast Residual cancer Burden*. (<https://www.mdanderson.org/for-physicians/clinical-tools-resources/clinical-calculators/residual-cancer-burden.html>).
- 13 Wells C.A. *Quality assurance guidelines for pathology*. In: *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, Fourth Edition*. 2006; 221-311.



- 14 *Requisiti minimi e standard di refertazione per carcinoma della mammella*, SIAPEC Piemonte - Rete Oncologica, 2009.
- 15 Ministero della Salute: *Linee Guida: Tracciabilità, raccolta, trasporto, conservazione e archiviazione di cellule e tessuti per indagini diagnostiche di anatomia patologica*. Maggio 2015.
- 16 *Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast*, College of American Pathologist (CAP) 2016.
- 17 Elston CW, Ellis IO Pathological prognostic factors in breast cancer: experience from a large study with a long-term follow-up. *Histopathol* 1991; 19: 403-410.
- 18 Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind Ch (eds). *UICC TNM classification of malignant tumours*, 7th edition. John Wiley and Sons Inc., New York, 2010.
- 19 *WHO Classification of Tumours of the Breast*. Edited by Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. Lyon, France: IARC press 2012.
- 20 *Pathology reporting of breast disease*. NHSBSP Pub. N° 58. January 2005.
- 21 West NR et al.: Tumor-Infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Research* 2011, 13: R126.
- 22 Dieci M.V. et al: Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Annals of Oncology* 2014; 25: 611-618.
- 23 Taffurelli M, Montroni I, Santini D, Fiacchi M, Zanotti S, Ugolini G, Serra M, Rosati G. Effectiveness of sentinel lymph node intraoperative examination in 753 women with breast cancer: are we overtreating patients? *Ann Surg.* 2012; 255: 976-80.
- 24 Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *Linee guida delle neoplasie della mammella - edizione 2016*, aggiornamento 19 ottobre 2016, p. 131-133. (<http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/1,413,1,>).
- 25 Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn H-J Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24: 2206-2013. <http://www.oncoconferences.ch/dynasite.cfm?dsid=500320>
- 26 Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant AM, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn H-J 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. *Ann Oncol* 2015; 26: 1533-1546. <http://www.oncoconferences.ch/Consensus2015>
- 27 Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubska P, Loibl S, Colleoni M, Regan MM, Piccart-Gebhart M, Senn H-J, Thürlimann B, on behalf of the Panel Members of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017; 28: 1700-1712. <http://www.oncoconferences.ch/dynasite.cfm?dsid=501605>
- 28 Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, Whitman GJ, Theriault R. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology* 2006; 239: 52-60.
- 29 Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontosotlis E, Dousias V, Zervoudis S, Stathopoulos EN, Zoras O, Paraskevaidis E. Breast cancer during pregnancy. A mini-review. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 837-843.
- 30 Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, Sangalli C, Rotmensz N, Pedrolì G, Viale G, Veronesi P, Galimberti V, Goldhirsch A, Veronesi U, Paganelli G. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 78-83.
- 31 Stensheim H, Møller B, van Dijk T, Fosså SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 45-51.
- 32 Minicozzi P, Cirilli C, Federico M, Capocaccia R, Budroni M, Candela P, Falcini F, Fusco M, Giacomini A, La Rosa F, Traina A, Tumino R, Sant M. Differences in stage and treatment of breast cancer across Italy point to inequalities in access to and availability of proper care. *Tumori* 2012; 98: 204-209.
- 33 De Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, Kievit J, van de Velde CJ. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4010-4018.
- 34 Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al; American Society of Clinical Oncology. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 961-5.
- 35 NCCN *Clinical Practice Guidelines In Oncology* (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 2.2016. <http://www.nccn.org/>. Ultimo accesso 03/09/2016.

- 36 Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl. 5): v8-30.
- 37 Linee guida Neoplasie della mammella. Edizione 2019. <http://www.aiom.it/>.
- 38 Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 611-35.
- 39 Smith IE, Dowsett M, Yap YS, et al. . Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2444-2447.
- 40 Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, Cannady RS, Pratt-Chapman ML, Edge SB, Jacobs LA, Hurria A, Marks LB, LaMonte SJ, Warner E, Lyman GH, Ganz PA. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 611-635.
- 41 Stubblefield MD. Cancer rehabilitation. *Semin Oncol*. 2011; 38: 386-393.
- 42 Harris SR, Schmitz KH, Campbell KL, McNeely ML. Clinical practice guidelines for breast cancer rehabilitation: syntheses of guideline recommendations and qualitative appraisals. *Cancer*. 2012; 118 (suppl. 8): 2312-2324.
- 43 American Society of Clinical Oncology *Clinical Practice Survivorship Guidelines, Endorsements and Adaptations: Summary of Recommendations*. American Society of Clinical Oncology, 2014.
- 44 McNeely ML, Campbell K, Ospina M, et al. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 6: CD005211.
- 45 Michelini S, Campisi C, Ricci M, Gasbarro V, Cestari M, Mattassi R, Molisso A , Zanetti L, Allegra C, Cavezzi A, Aiello A ,Conte M, Palumbo M, Ghilardini R, Rocco V, Failla D. Linee Guida italiane sul linfedema. *Eur Med Phys* 2007; 43 (suppl. 1): 1-4.
- 46 Mohler ER, Babak M. Clinical staging and conservative management of peripheral lymphedema. In Strada EA, Portenoy RK. Psychological, rehabilitative, and integrative therapies for cancer pain. Jun 2016. *MJHS Hospice and Palliative Care*, NYC UpToDate 1-22.
- 47 Ay AA, Kutun S, Cetin A. Lymphoedema after mastectomy for breast cancer: importance of supportive care. *S Afr J Surg* 2014; 52: 41-44.
- 48 Rebegea L, Firescu D, Dumitru M, Anghel R. The incidence and risk factors for occurrence of arm lymphedema after treatment of breast cancer. *Chirurgia (Bucur)* 2015; 110: 33-37.
- 49 DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14: 500-515.
- 50 Das N, Baumgartner RN, Riley EC, Pinkston CM, Yang D, Baumgartner KB. Treatment-related risk factors for arm lymphedema among long-term breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2015; 9: 422-430.
- 51 Ezzo J, Manheimer E, McNeely ML, Howell DM, Weiss R, Johansson KI, Bao T, Bily L, Tuppo CM, Williams AF, Karadibak D. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 21: 5.
- 52 Capanna R, Piccioli A, Di Martino A, Daolio PA, Ippolito V, Maccauro G, Piana R, Ruggieri P, Gasbarrini A, Spinelli MS, Campanacci DA; Italian Orthopaedic Society Bone Metastasis Study Group. Management of long bone metastases: recommendations from the Italian Orthopaedic Society bone metastasis study group. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014; 14: 1127-1134.
- 53 New PW, Marshall R, Stubblefield MB, Scivoletto G. Rehabilitation of people with spinal cord damage due to tumor: literature review, international survey and practical recommendations for optimizing their rehabilitation. *J Spinal Cord Med* 2016, April 18.
- 54 Fortin CD, Voth J, Jaglal SB, Craven BC. Inpatient rehabilitation outcomes in patients with malignant spinal cord compression compared to other non-traumatic spinal cord injury. A population based study. *J Spinal Cord Med* 2015; 38: 754-764.
- 55 Menning S, de Ruiter MB, Veltman DJ, Koppelmans V, Kirschbaum C, Boogerd W, Reneman L, Schagen SB. Multimodal MRI and cognitive function in patients with breast cancer prior to adjuvant treatment--the role of fatigue. *Neuroimage Clin* 2015; 7: 547-554.
- 56 Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, Schnipper HH, Lacchetti C, Ligibel JA, Lyman GH, Ogaily MS, Pirl WF, Jacobsen PB. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 1840-1850. American Society of Clinical Oncology
- 57 Elkins G, Fisher W, Johnson A. Mind body therapies in integrative oncology. *Curr Treat Options Oncol* 2010; 11: 128-140.
- 58 Chaoul A, Milbury K, Sood, AK, Prinsloo S, Cohel L. Mind-body practices in cancer care. *Curr Oncol Rep*. 2014; 16: 417.



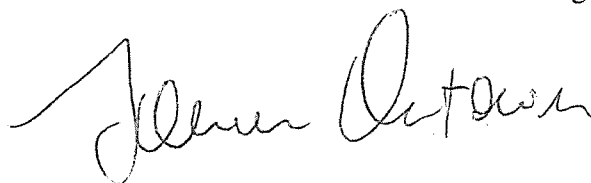
- 59 Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. Integr Cancer Ther How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis *Integr Cancer Ther* 2012; 11: 187-203.
- 60 Hui D, Bruera E. Integrating palliative care into the trajectory of cancer care. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13:159-171.
- 61 Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35: 96-112.
- 62 Quill TE1, Abernethy AP. Generalist plus specialist palliative care--creating a more sustainable model. *N Engl J Med* 2013; 368: 1173-1175.
- 63 Hui D, Bruera E. Models of integration of oncology and palliative care. *Ann Palliat Med* 2015;4: 89-98.
- 64 Glare PA, Semple D, Stabler SM, Saltz LB. Palliative care in the outpatient oncology setting: evaluation of a practical set of referral criteria. *J Oncol Pract* 2011; 7: 366-370.
- 65 Linee Guida AIOM. *Terapia del dolore in Oncologia*. A cura di: Maltoni M, Caraceni A, Pigni A, Tamburini E, Tassinari D, Trentin L, Zagonel V. Capitolo: "Cure palliative precoci in presenza di dolore difficile" Ed 2016, pp. 53-55.
- 66 Glare PA, Chow K. Validation of a Simple Screening Tool for Identifying Unmet Palliative Care Needs in Patients With Cancer. *J Oncol Pract* 2015 Jan; 11: e81-6. doi: 10.1200/JOP.2014.001487. Epub 2014 Nov 12.
- 67 Hui D, Mori M, Watanabe SM, et al. Referral criteria for outpatient specialty palliative cancer care: an international consensus. *Lancet Oncol* 2016; 17: e552-e559.
- 68 D.A. n.831/2019 Assessorato della Salute della Regione Siciliana "Percorso Diagnostico terapeutico Assistenziale (PDTA) per la prevenzione, diagnosi e trattamento del tumore della mammella nella Regione Siciliana"
- 69 Linee guida AIOM. *Neoplasie della mammella*. Edizione 2021.

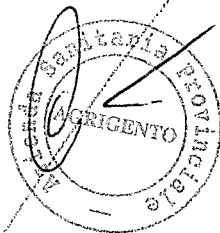
Firmato

Dr Antonino Savarino

Direttore F.F. U.O.C. Oncologia Medica

Coordinatore Breast Unit ASP 201 Agrigento





PUBBLICAZIONE

Si dichiara che la presente deliberazione, a cura dell'incaricato, è stata pubblicata in forma digitale all'albo pretorio on line dell'ASP di Agrigento, ai sensi e per gli effetti dell'art. 53, comma 2, della L.R. n.30 del 03/11/93 e dell'art. 32 della Legge n. 69 del 18/06/09 e s.m.i., dal _____ al _____

L'Incaricato

**Il Funzionario Delegato
Il Collaboratore Amm.vo Prof.le
Sig.ra Sabrina Terrasi**

Notificata al Collegio Sindacale il _____ con nota prot. n. _____

DELIBERA SOGGETTA AL CONTROLLO

Dell'Assessorato Regionale della Salute ex L.R. n. 5/09 trasmessa in data _____ prot. n. _____

SI ATTESTA

Che l'Assessorato Regionale della Salute:

- Ha pronunciato l'**approvazione** con provvedimento n. _____ del _____
- Ha pronunciato l'**annullamento** con provvedimento n. _____ del _____

come da allegato.

Delibera divenuta esecutiva per decorrenza del termine previsto dall'art. 16 della L.R. n. 5/09 dal _____

DELIBERA NON SOGGETTA AL CONTROLLO

- Esecutiva ai sensi dell'art. 65 della L. R. n. 25/93, così come modificato dall'art. 53 della L.R. n. 30/93 s.m.i., per decorrenza del termine di 10 gg. di pubblicazione all'Albo, dal _____

☒ Immediatamente esecutiva dal 12/01/2022
Agrigento, li 12/01/2022

**Il Funzionario Delegato
Il Collaboratore Amm.vo Prof.le
Sig.ra Sabrina Terrasi**

S. Terrasi

REVOCA/ANNULLAMENTO/MODIFICA

- Revoca/annullamento in autotutela con provvedimento n. _____ del _____
- Modifica con provvedimento n. _____ del _____

Agrigento, li _____

**Il Funzionario Delegato
Il Collaboratore Amm.vo Prof.le
Sig.ra Sabrina Terrasi**