



GIUNTA REGIONALE

DELIBERAZIONE DI GIUNTA REGIONALE

OGGETTO: GARANZIA DEI LIVELLI ESSENZIALI DI ASSISTENZA ED ADEMPIMENTI CORRELATI AL RECEPIMENTO DEL D.M. SALUTE 18 MAGGIO 2021: PRESA D'ATTO ED APPROVAZIONE DEL DOCUMENTO TECNICO "RETE SENOLOGICA PDTA DEL TUMORE DELLA MAMMELLA".

LA GIUNTA REGIONALE

VISTI:

- l'Intesa Stato - Regioni 23 marzo 2005, che all'art. 4, comma 1, lettera g) prevede lo sviluppo e l'implementazione di percorsi diagnostici e terapeutici, sia per il livello di cura ospedaliero che per quello territoriale, allo scopo di assicurare l'uso appropriato delle risorse sanitarie e garantire l'equilibrio della gestione;
- l'Intesa ai sensi dell'art. 8 comma 6 della Legge 5 giugno 2003 n.131 concernente il "*Documento tecnico di indirizzo per ridurre il Burden del cancro – anni 2014 – 2016*" Rep. Atti 144/CSR del 30 ottobre 2014;
- l'Intesa ai sensi dell'art. 8 comma 6 della Legge 5 giugno 2003 n.131 sul Documento recante "*Linee d'indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali delle reti dei Centri di Senologia*" Rep. Atti n. 185/CSR del 18 dicembre 2014;
- il D.M. 2 aprile 2015, n. 70 *Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera*;
- il D.P.C.M. 12 gennaio 2017 "*Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502*";

RICHIAMATE:

- la DGR n. 131 del 30 marzo 2017 con la quale, nel recepire l'Intesa Rep atti n. 144/CSR/2014, sono stati affidati all'Agenzia Sanitaria Regionale ASR Abruzzo gli adempimenti conseguenti in raccordo con i competenti Servizi del Dipartimento Sanità;
- la DGR 521 del 26 settembre 2017 di approvazione delle prime disposizioni attuative del DPCM LEA 12 gennaio 2017;

EVIDENZIATO che con la DGR 340 del 26 giugno 2017 è stato approvato il Documento tecnico regionale Rete senologica - PDTA Carcinoma Mammella, ed è stato affidato alla Agenzia Sanitaria Regionale ASR Abruzzo il monitoraggio della relativa attuazione per la valutazione della sostenibilità del percorso in termini di efficacia, efficienza, economicità e, all'esito, la proposta degli interventi correttivi e/o integrativi;

RITENUTO che la necessità di detti interventi di integrazione e/o aggiornamento del percorso sulla rete senologica regionale siano quindi da valutare sulla base delle criticità medio tempore evidenziate, e/o di nuove necessità clinico - organizzative dettate dalle evidenze scientifiche, e/o di sopravvenute normative di riferimento;

RICHIAMATO quanto riportato nel verbale del Tavolo di monitoraggio del 18 dicembre 2020 in merito alla necessità di convogliare gli interventi di chirurgia della mammella presso i centri hub e spoke appartenenti alla rete regionale di senologia;

CONSIDERATO che il suddetto processo organizzativo, in una logica di integrazione e di presa in carico globale multidisciplinare e multiprofessionale, è finalizzato ad evitare la dispersione dei casi trattati e la frammentarietà del percorso assistenziale;

VISTO l'art. 1 comma 479 della Legge 30 dicembre 2020 n. 178 che stabilisce a decorrere dall'anno 2021 l'istituzione di un fondo per garantire alle donne con carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce un trattamento personalizzato sulla base di informazioni genomiche, evitando il ricorso a trattamenti chemioterapici e l'aggravamento del rischio di contagio da covid-19 per la riduzione delle difese immunitarie;

VISTO il DM Salute del 18 maggio 2021 GURI Serie Generale n. 161 del 7 luglio 2021 che stabilisce le modalità di accesso ed i requisiti per l'erogazione alle regioni delle risorse ex art. 1 comma 479 della Legge 178/2020;

EVIDENZIATO che in relazione alla suddetta normativa la Regione è tenuta a specifici adempimenti connessi al recepimento del suddetto DM 18 maggio 2021 ed ivi esplicitati;

RILEVATA quindi la necessità di procedere all'aggiornamento del percorso diagnostico terapeutico assistenziale del tumore della mammella, alla luce delle più recenti evidenze scientifiche, dell'attività di monitoraggio di cui alla DGR 340/2017 medio tempore effettuata, nonché alla luce della richiamata sopravvenuta normativa DM 18 maggio 2021;

VISTO il Documento tecnico "**RETE SENOLOGICA PDTA DEL TUMORE DELLA MAMMELLA**" Allegato A parte integrante e sostanziale al presente provvedimento, trasmesso dall'Agenzia Sanitaria Regionale ASR Abruzzo con la nota prot n. 651 del 10 agosto 2021, acquisita al prot. RA 0335340/21/DPF del Dipartimento Sanità;

PRESO ATTO delle valutazioni e delle considerazioni espresse nel predetto Documento tecnico trasmesso dall'Agenzia Sanitaria alle quali si rimanda integralmente;

EVIDENZIATO CHE:

- il PDTA del tumore della mammella definisce la rete senologica secondo il modello Hub e Spoke, di cui alla richiamata Intesa n. 185/CSR del 18/12/2014, stabilisce le modalità di connessione funzionale tra i centri hub ed i centri spoke, specifica i servizi da garantire di rispettiva afferenza, identifica nel gruppo interdisciplinare di cure oncologiche (GICO) il riferimento centrale e vincolante della presa in carico;
- il PDTA illustra le fasi diagnostica, pre-operatoria e chirurgica, post-operatoria, di follow-up, della malattia avanzata e delle cure palliative e comporta l'adozione di specifiche misure clinico - organizzative da parte delle Aziende UU.SS.LL. nel contesto della programmazione sanitaria regionale vigente, quali ad esempio la strutturazione degli Ambulatori dedicati di Senologia e degli Ambulatori di Medicina Integrata presso i Centri Hub e Spoke;
- il PDTA prevede indicatori organizzativi e di processo per la verifica della relativa attuazione da parte delle Aziende UU.SS.LL.;

EVIDENZIATO inoltre che il PDTA, in recepimento del suddetto DM Salute 18 maggio 2021, esplicita le misure organizzative per l'effettuazione dei test genomici ivi previsti ed i correlati adempimenti funzionali alla erogazione delle risorse ex art 1 comma 479 della Legge 178/2020;

RITENUTO di prendere atto del Documento tecnico "**RETE SENOLOGICA PDTA DEL TUMORE DELLA MAMMELLA**", acquisito al prot. RA 0335340/21/DPF del Dipartimento Sanità, e di procedere alla relativa approvazione;

STABILITO di affidare alla Agenzia Sanitaria Regionale ASR Abruzzo gli adempimenti necessari al monitoraggio dell'attuazione da parte delle Aziende UU.SS.LL del PDTA del Tumore della mammella;

STABILITO di affidare al Servizio Prevenzione sanitaria, Medicina territoriale DPF 010 del Dipartimento Sanità gli adempimenti necessari alla gestione del fondo ex art 1 comma 479 della Legge 178/2020;

PRECISATO che il percorso clinico sul carcinoma della mammella definito con la richiamata DGR 340/2017 è da intendersi superato alla luce degli aggiornamenti contenuti nel Documento tecnico Allegato A oggetto del presente provvedimento;

DATO ATTO che con la sottoscrizione del presente provvedimento il Direttore regionale del Dipartimento Sanità attesta che la presente deliberazione non comporta oneri a carico del bilancio regionale;

DATO ATTO che il Direttore regionale esprime il proprio parere favorevole in ordine alla legittimità e alla regolarità tecnico - amministrativa del presente provvedimento, e ne attesta la conformità agli indirizzi, funzioni ed obiettivi assegnati al Dipartimento Sanità;

Udito il relatore

A VOTI ESPRESSI NELLE FORME DI LEGGE

DELIBERA

per le motivazioni specificate in premessa, che qui si intendono integralmente trascritte e approvate

- 1. DI PRENDERE ATTO** del Documento tecnico *RETE SENOLOGICA PDTA DEL TUMORE DELLA MAMMELLA* - , acquisito al prot. 0335340/21/DPF del Dipartimento Sanità, Allegato A parte integrante e sostanziale al presente provvedimento e di procedere alla relativa approvazione;
- 2. DI DARE ATTO** che il Documento tecnico allegato A, in recepimento del DM Salute 18 maggio 2021 GURI Serie Generale n. 161 del 7 luglio 2021, esplicita tra l'altro, nell'ambito del percorso clinico di presa in carico e di gestione del tumore della mammella, le misure organizzative per l'effettuazione dei test genomici destinati alle pazienti con carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce, specificando altresì i correlati adempimenti funzionali alla erogazione delle risorse ex art 1 comma 479 della Legge 178/2020;
- 3. DI AFFIDARE** alla Agenzia Sanitaria Regionale ASR Abruzzo gli adempimenti necessari al monitoraggio dell'attuazione da parte delle Aziende UU.SS.LL del PDTA del tumore della mammella;
- 4. DI AFFIDARE** al Servizio Prevenzione sanitaria, Medicina territoriale DPF 010 del Dipartimento Sanità gli adempimenti necessari alla gestione del fondo ex art 1 comma 479 della Legge 178/2020;
- 5. DI PRECISARE** che il percorso clinico sul carcinoma della mammella definito con la DGR 340/2017 è da intendersi superato alla luce degli aggiornamenti contenuti nel Documento tecnico allegato A oggetto del presente provvedimento;
- 6. DI DARE ATTO** che con la sottoscrizione del presente provvedimento il Direttore del Dipartimento Sanità attesta che lo stesso non comporta oneri a carico del bilancio regionale;
- 7. DI DISPORRE** l'invio del presente provvedimento alla Agenzia Sanitaria regionale ASR Abruzzo, al Servizio Prevenzione DPF 010 e alle Direzioni Generali delle Aziende UU.SS.LL. per quanto di rispettiva competenza;
- 8. DI DISPORRE** la trasmissione del presente provvedimento ai Ministeri affiancanti il piano di rientro, nonché alla Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute ai fini della erogazione del finanziamento ex art. 1 comma 479 della Legge 178 del 30 dicembre 2020.

DIPARTIMENTO: SANITA'
SERVIZIO: PROGRAMMAZIONE SOCIO - SANITARIA

UFFICIO: PROGRAMMAZIONE OSPEDALIERA

L'Estensore
Dott.ssa Virginia Vitullo
F.to elettronicamente

Il Responsabile dell'Ufficio
Dott.ssa Virginia Vitullo
F.to elettronicamente

Il Dirigente del Servizio
VACANTE
//

Il Direttore Regionale
Dott. Claudio D'Amario
(f.to digitalmente)

Il Componente la Giunta
Dott.ssa Nicoletta Veri
(f.to digitalmente)

Approvato e sottoscritto:

Il Presidente della Giunta

(firma)

Il Segretario della Giunta

(firma)



GIUNTA REGIONALE

DIPARTIMENTO PRESIDENZA

Servizio Assistenza Atti del Presidente e della Giunta Regionale – DPA003

Riunione di Giunta del **3 Settembre 2021**

Presidente: **MARCO MARSILIO**

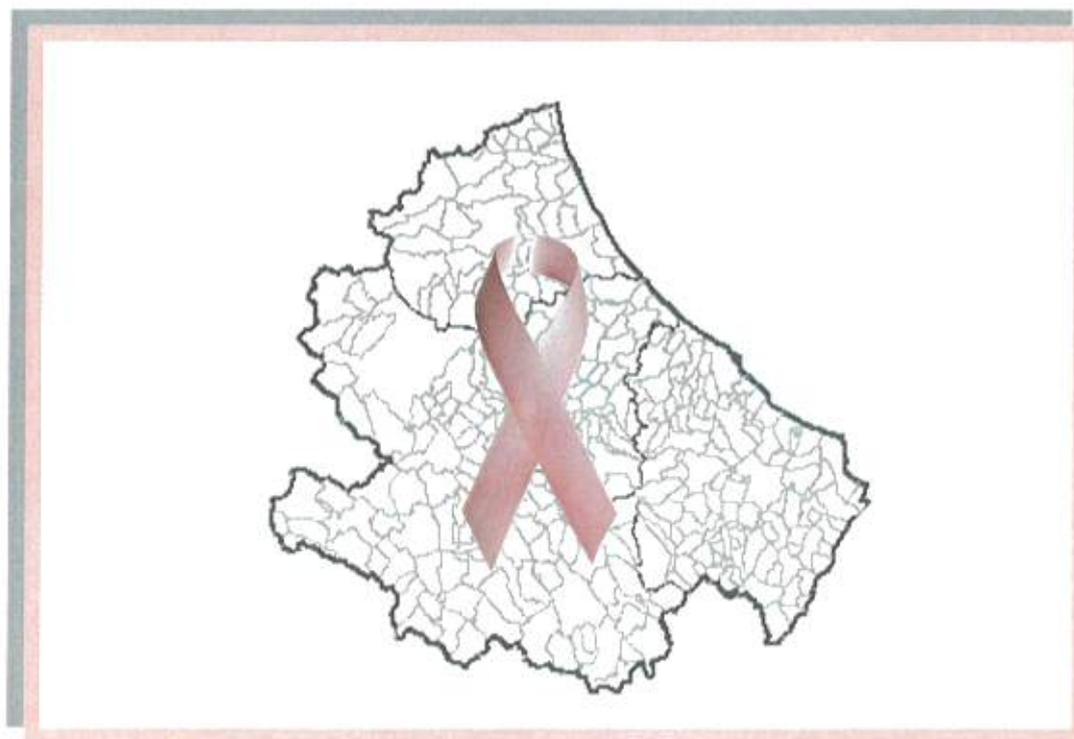
<u>Componenti della Giunta:</u>	EMANUELE IMPRUDENTE	Presente
	NICOLA CAMPITELLI	Presente
	DANIELE D'AMARIO	Assente
	GUIDO QUINTINO LIRIS	Assente
	PIETRO QUARESIMALE	Presente
	NICOLETTA VERI'	Presente

Segretario della Giunta : **DANIELA VALENZA**

Il Segretario della Giunta
(Avv. Daniela Valenza)
Firmato digitalmente



REGIONE ABRUZZO
RETE SENOLOGICA
PDTA DEL TUMORE DELLA MAMMELLA



Aggiornamento 2021



Direttore ASR Abruzzo

Dott. Pierluigi Cosenza

ASR Abruzzo

Dott.ssa Tiziana Di Corcia

Dott.ssa Sara Fimiani

Dott.ssa Anita Saponari

Dott. Vito Di Candia

Dipartimento Sanità

Dott.ssa Virginia Vitullo

Gruppo Tecnico di Lavoro

Prof. Domenico Angelucci
Dott. Alfredo Antonacci
Prof.ssa Ivana Antonucci
Dott.ssa Maria Grazia Argentieri
Dott. Alberto Bafile
Dott. Silvio Basile
Dott.ssa Angela Balboni
Dott.ssa Chiara Biasini
Dott. Pierluigi Bonfili
Prof. Francesco Brancati
Dott.ssa Maria Laura Brancone
Dott. Maurizio Brucchi
Prof.ssa Fiamma Buttitta
Dott. Massimo Calisi
Dott. Giuseppe Calvisi
Dott.ssa Katia Cannita
Dott.ssa Maria Gabriella Casilio
Prof. Massimo Caulo
Prof. Ettore Cianchetti
Dott.ssa Antonietta Ciccozzi
Dott. Nicola D'Ostilio
Dott.ssa Carolina De Simone
Dott.ssa Maria Paola Di Bartolomeo
Prof. Ernesto Di Cesare
Dott. Vincenzo Di Egidio
Dott.ssa Mylena Di Genesio Pagliuca
Dott. Massimo Di Pietro
Dott.ssa Sara Di Santo
Dott.ssa Maria B. Di Sciascio
Dott.ssa Annarita Di Silvestre
Prof. Liborio Stuppia
Dott. Guido Torresini
Dott.ssa Lucia Anna Ursini

Dott.ssa Pia Di Stefano
Dott. Carlo Dugo
Dott.ssa Mina Fedele
Prof. Corrado Ficorella
Dott.ssa Samantha Forciniti
Dott. Pietro Franzese
Prof. Domenico Genovesi
Dott.ssa Simona Gildetti
Prof. Antonino Grassadonia
Dott.ssa Simona Grossi
Dott.ssa Azzurra Irelli
Dott. Dimitri Luisi
Dott.ssa Valentina Manso
Dott.ssa Simona Manzi
Prof. Antonio Marchetti
Dott.ssa Camilla Marinelli
Dott. Gianluigi Martino
Dott. Antonio Montedodorisio
Dott.ssa Marzia Muzi
Dott. Marino Nardi
Prof.ssa Clara Natoli
Dott.ssa Marianna Nuzzo
Dott. Luciano Orsini
Dott. Walter Palumbo
Dott.ssa Gabriella Pesolillo
Dott.ssa Laura Pizzorno
Dott.ssa Gina Rosaria Quaglione **(Coordinatrice)**
Dott.ssa Elisabetta Sbaraglia
Dott.ssa Teresa Scipioni
Dott.ssa Tina Sidoni
Dott.ssa Gina Valerio
Dott. Lucio Zinni

Abbreviazioni utilizzate

ADL	Activities of Daily Living
AGENAS	Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
AI	Inibitori Aromatasi
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AIOM	Associazione Italiana di Oncologia Medica
AIRTUM	Associazione Italiana dei Registri Tumori
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASL	Azienda Sanitaria Locale
ASR	Agenzia Sanitaria Regionale
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
BDI	Beck Depression Inventory
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BLS	Biopsia Linfonodo Sentinella
CAP	College of American Pathologists
CC	Cranio Caudale
CISH	Ibridazione In Situ Cromogenica
CLI	Carcinoma Lobulare Invasivo
CR	Computer Radiography
CSR	Conferenza Stato Regioni
CT	Chemioterapia
CTV	Clinical Target Volume
CUP	Centro Unico di Prenotazione
DCA	Delibera Commissario ad ACTA
DCIS	Carcinoma Duttale In Situ
DM	Decreto Ministeriale
DPCM	Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri
DSM-V	Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali
ECE	Estensione Extra-Capsulare
EIC	Estesa Componente Intraduttale
ELD	Extended Latissimus Dorsi
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
EUSOMA	European Society of Breast Cancer Specialists
FNA	Fine Niddle Aspiration
FNAC	Fine Needle Aspiration Citology
FONCAM	La Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario
FSH	Ormone Follicolo-Stimolante
GDS	Geriatric Depression Scale
GEC	The Groupe Européen de Curie thérapie
GICO	Gruppo Interdisciplinare Cure Oncologiche
GRE	Gradient Echo
HADS	Hospital Anxiety Depression Scale
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
IARC	International Agency for Research on Cancer
IORT	Radioterapia Intra-Operatoria
ISH	In Situ Hybridization
ITC	Cellule Tumorali Isolate
LCIS	Carcinoma Lobulare In Situ
LEA	Livelli Essenziali di Assistenza

LH	Ormone Luteinizzante
LHRHa	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analog
LIN	Lobular Intraepithelial Neoplasia
LR	Recidiva Locale
LS	Linfonodo Sentinella
MDC	Mezzo Di Contrasto
MINI-MAC	Mini Mental Adjustment to Cancer
MLO	Medio Laterale Obliqua
MMG	Medico di Medicina Generale
MMSE	Mini Mental State Evaluation
MNA	Mini Nutritional Assessment
NAC	Nipple-Areola Complex
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	Nodal Ratio
PAC	Pacchetto Assistenziale Complesso
PACS	Picture Archiving and Communication System
PBI	Partial Breast Irradiation
pCR	Risposta Patologica Completa
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PET	Tomografia a Emissione di Positroni
PLCIS	Variante Pleomorfa di Carcinoma Lobulare In Situ
PNE	Programma Nazionale Esiti
PSA	Antigene Prostatico Specifico
QUART	Quadrantectomia + Radioterapia
RAO	Raggruppamenti di Attesa Omogenei
RM	Risonanza Magnetica
RT	Radioterapia
RX	Radiografia
SDO	Scheda di Dimissione Ospedaliera
SISH	Silver Enhanced in Situ Hybridization
SSN	Sistema Sanitario Nazionale
SSR	Sistema Sanitario Regionale
STIR	Short Tau Inversion Recovery
TC	Tomografia Computerizzata
TM	Tumore Maligno
TNM	Classification of Malignant Tumours
TRAM	Transverse Rectus Myocutaneous
TSRM	Tecnico Sanitario di Radiologia Medica
UO	Unità Operativa
VAB	Vacuum Ago Biopsy
VABB	Vacuum Assisted Breast Biopsy
VPP	Valore Predittivo Positivo
VRQ	Verifica e Revisione di Qualità

INDICE

INTRODUZIONE.....	6
1. EPIDEMIOLOGIA.....	7
2. RETE SENOLOGICA.....	9
3. DATI PNE.....	17
4. RISPETTO DELLA NORMATIVA SUL MONITORAGGIO DELLE LISTE DI ATTESA.....	20
5. GRUPPO INTERDISCIPLINARE DI CURE ONCOLOGICHE	22
6. UMANIZZAZIONE DELLE CURE.....	24
7. PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE	24
8. AMBULATORIO DI SENOLOGIA E PAC DIAGNOSTICO DI SOSPETTA LESIONE NEOPLASTICA MAMMARIA	87
9. CARCINOMA EREDO - FAMILIARE DELLA MAMMELLA: VALUTAZIONE DEL RISCHIO E STRATEGIE DI PREVENZIONE.....	92
10. INDICATORI.....	107
ALLEGATO A.....	108
ALLEGATO B.....	109
ALLEGATO C.....	111
ALLEGATO D.....	113
ALLEGATO E.....	115
ALLEGATO F.....	116
ALLEGATO G.....	117

INTRODUZIONE

Con **Delibera G.R. n. 131 del 30 marzo 2017**, la Regione Abruzzo ha recepito l'Intesa Stato Regioni del 2014 concernente il "Documento tecnico di indirizzo per ridurre il burden del cancro - Anni 2014 -2016", che conferma il processo di pianificazione nazionale per l'oncologia e il rafforzamento dell'azione delle Regioni e del Ministero nella lotta contro il cancro di cui all'Intesa del 10 febbraio 2011, dando forti indicazioni al fine di migliorare ulteriormente la "presa in carico totale" del malato oncologico da parte del SSN.

Nell'Intesa Stato Regioni del 2014 si evidenzia che l'oncologia si caratterizza come una disciplina che presenta particolari caratteristiche in termini assistenziali, offrendo una guida per la costituzione di reti oncologiche regionali.

L'Intesa Stato Regioni n. 185/CSR del 18 dicembre 2014, recante "Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei Centri di Senologia" ha individuato ulteriori fattori qualificanti.

È dimostrato che un approccio multidisciplinare e multiprofessionale aumenta la probabilità di sopravvivenza e la qualità della vita della paziente secondo un modello che prevede l'attivazione di percorsi dedicati, in considerazione che i dati disponibili evidenziano la relazione che sussiste tra alti volumi di attività ed esiti positivi delle cure. Per questo la Breast Unit, nel contesto della rete delle unità di Senologia, dovrà assumere il ruolo di centro di coordinamento delle professionalità coinvolte.

In una logica di rete oncologica integrata, è necessario individuare percorsi omogenei di diagnosi e terapia e relativi protocolli, definire livelli organizzativi e setting assistenziali, fissare criteri per quanto possibile standardizzati per la progettazione, la strutturazione, il finanziamento e l'accreditamento delle varie Breast Unit, al fine di migliorare la qualità, l'appropriatezza, la sicurezza di questo specifico percorso oncologico.

Pertanto, **in una rete come quella oncologica uno strumento essenziale di governance è il PDTA**, strumento tecnico-gestionale che permette di delineare, rispetto a una patologia o un problema clinico, il miglior percorso praticabile all'interno della propria organizzazione e ha come obiettivo quello di garantire la riproducibilità delle azioni, l'uniformità delle prestazioni erogate, la riduzione dell'evento straordinario, lo scambio di informazioni e la definizione dei ruoli.

Con DGR 340/2017 sono stati approvati la rete Senologica e il PDTA del tumore della mammella utilizzando, per quanto riguarda la parte clinica, le evidenze più recenti della letteratura, riassunte sostanzialmente nelle principali linee guida internazionali. Tra queste, sono state scelte quelle che meglio soddisfano criteri di elevata qualità (AGREE- Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation), con opportune integrazioni ricavate da linee guida nazionali.

La metodologia di elaborazione (ed attuazione) del PDTA ha tenuto conto del "continuous quality improvement", con la definizione di indicatori relativi alle varie fasi del percorso da utilizzarsi come monitoraggio del percorso stesso.

Scopo del presente documento, elaborato con il contributo di un Tavolo Tecnico regionale, è l'aggiornamento, alla luce delle più recenti evidenze scientifiche e dell'intervenuto **DM del 18 maggio 2021**

recante “Modalità di riparto e requisiti di utilizzo del fondo per i test genomici ormonoresposivo per il carcinoma mammario in stadio precoce”, delle modalità organizzative e assistenziali della rete oncologica per il tumore della mammella, con il relativo e specifico percorso diagnostico terapeutico assistenziale.

1. EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma della mammella è il tumore più frequentemente diagnosticato nelle donne in Italia. Tra i fattori di rischio: età, fattori riproduttivi, fattori ormonali, fattori dietetici e metabolici, pregressa radioterapia a livello toracico, precedenti displasie o neoplasie mammarie, familiarità ed ereditarietà. Grazie allo screening e alla maggior consapevolezza delle donne, la maggior parte dei tumori maligni mammari è diagnosticata in fase iniziale quando il trattamento chirurgico può essere più spesso conservativo e la terapia adottata più efficace permettendo di ottenere sopravvivenze a 5 anni molto elevate.

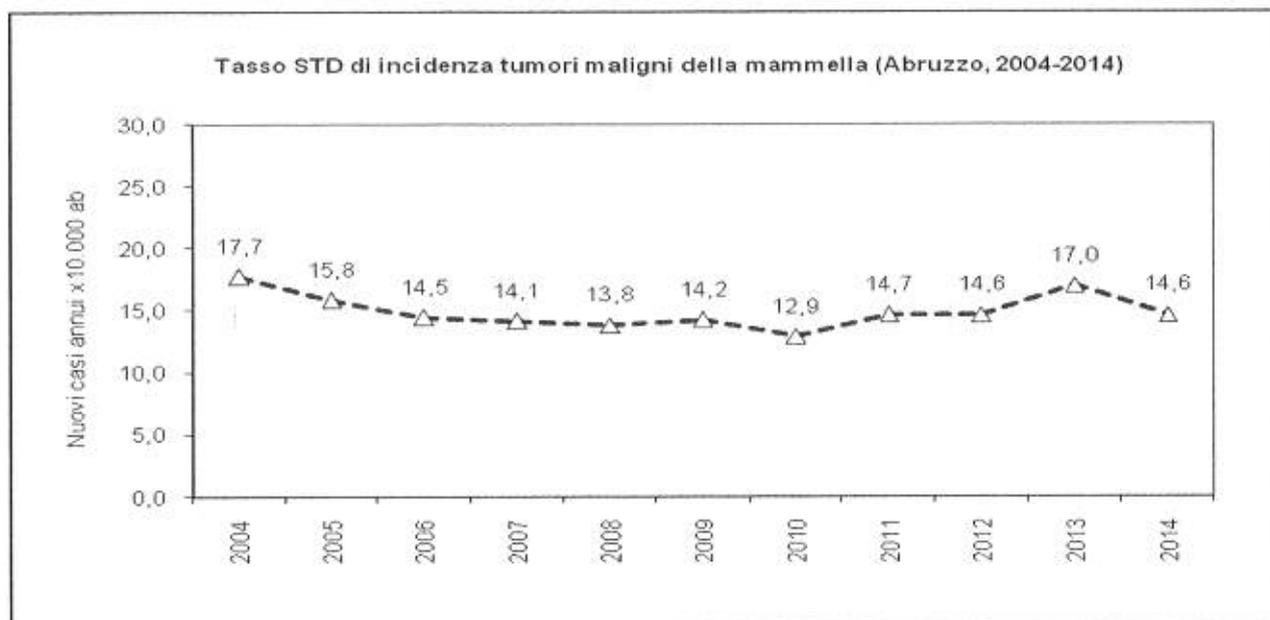
I dati AIOM-AIRTUM del 2020 rappresentati in Figura 1, stimavano che nel 2020 sarebbero stati diagnosticati in Italia circa 55.000 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile, 12.300 decessi ed una sopravvivenza a 5 anni dell’87%, tra le più alte registrate in Europa.

Figura n. 1. Dati relativi al Cancro della Mammella del Report AIRTUM “I Numeri del Cancro in Italia 2020”.

MAMMELLA	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 55.000 nuove diagnosi nelle donne
Mortalità	Nel 2020, sono stimati 12.300 decessi
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	87%
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	89%
Prevalenza	Sono 834.200 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della mammella

Anche nella Regione Abruzzo, come nel resto della nazione, il tumore della mammella è il più frequentemente diagnosticato tra le femmine. Nel decennio 2004-2014, il Registro Tumori Regionale ha stimato un tasso di incidenza, standardizzato per età, pari a 14,9 nuovi casi all'anno x10.000 abitanti. In termini assoluti, tale tasso corrisponde ad un numero medio di 1158 nuove diagnosi di tumore ogni anno. In linea con le stime nazionali fornite dall’AIRTUM, il trend temporale dell'ultimo decennio risulta stabile, come mostrato nella Figura 2.

Figura n. 2. Tassi annui di incidenza, standardizzati per età, del tumore della mammella tra le femmine residenti in Abruzzo, nel decennio 2004-2014. I valori sono espressi come numero di nuovi casi x10.000 abitanti.



Il Report n. 9 dell'ASR Abruzzo sull'Incidenza di cancro in Abruzzo (Dati del Registro Tumori 2019) mostra come il tumore maligno della mammella sia tra i cinque tumori più frequentemente diagnosticati e specificatamente:

- Mammella (1101 casi; pari al 14,0% del totale);
- Colon-retto (1079 nuovi casi; 13,7%);
- Polmone (829 casi; 10,5%);
- Prostata (719 casi; 9,1%);
- Vescica (676 casi; 8,6%).

Figura n. 3. Numero di nuovi casi di tumori maligni a carico di residenti in Abruzzo, nell'anno 2019.

Sede tumore	Casi rilevati da Registro			Casi attesi, AIRTUM ¹			Δ				Casi attesi, AIRTUM ²			Δ			
	M	F	Tot.	M	F	Tot.	M	F	Tot.	Δ%	M	F	Tot.	M	F	Tot.	Δ%
Colon-retto	600	479	1079	589	476	1065	11	3	14	1.3	600	500	1100	0	-21	-21	-1.9
Mammella	1	1100	1101	12	1149	1161	-11	-49	-60	-5.2	1000	1000	2000	100	101	201	10.1
Polmone	590	239	829	642	281	923	-52	-42	-94	-10.2	700	300	1000	-110	-61	-171	-17.1
Prostata	719		719	806		806	-87	0	-87	-10.8	700		700	19		19	2.7
Vescica (maligni)	542	134	676	522	123	645	20	11	31	4.8	650	140	790	-108	-6	-114	-14.4
Rene, vie urinarie	211	112	323	177	98	275	34	14	48	17.8							
Stomaco	178	132	310	183	128	311	-5	4	-1	-0.3	150	100	250	28	32	60	24.0
Pancreas	155	147	302	145	146	294	7	1	8	2.7							
Melanoma	130	118	248	146	121	267	-16	-3	-19	-7.1	110	100	210	20	18	38	18.1
Tiroide	71	164	235	69	195	264	2	-31	-29	-11.0							
Fegato	164	71	235	174	99	273	-10	-28	-38	-13.9							
Sistema nervoso centrale	89	90	179	68	69	137	21	21	42	30.7							
Utero, corpo		183	183		188	188		-5	-5	-2.7							
Ovulo		125	125		115	115		10	10	8.7							
Colicisti e vie biliari	53	58	111	52	65	117	1	-7	-6	-5.1							
Utero, cervice		74	74		58	58		16	16	27.6	50	50	100	24	24	48.0	
Testicolo	44		44	47		47	-3	0	-3	-6.4							
Esofago	36	17	53	34	11	45	2	6	8	17.8							
Mesoteloma	12	15	27	29	11	40	-17	4	-13	-32.5							
Neoplasie ematologiche																	
- Linfoma non-Hodgkin	170	125	295	157	112	269	13	13	26	9.7							
- Leucemie	117	88	205	109	78	187	8	10	18	9.6							
- Mieloma	68	55	123	65	58	123	3	-3	0	0.0							
- Linfoma di Hodgkin	32	25	57	29	21	50	3	4	7	14.0							
Altri tumori maligni	222	96	318	211	90	301	11	6	6	2.0							
Tutti i tumori (esclusi carcinomi cute)	4204	3647	7851	4269	3692	7961	-60	-43	-103	-1.3	4800	3500	8300	-591	149	-442	-5.3

⁰ Differenza tra casi rilevati dal Registro Regionale e casi attesi per l'Abruzzo in base alle stime nazionali AIRTUM. ¹ Calcolo effettuato utilizzando l'esatta distribuzione per età dei residenti in Abruzzo, sovrapponibile alla media italiana, con un arrotondamento all'unità. ² Calcolo effettuato da AIRTUM assumendo per l'Abruzzo una distribuzione per età simile alla media delle Regioni meridionali, con arrotondamento alle 50 unità (il totale potendo oscillare, ad es. per il tumore della cervice uterina, da 26 a 74. I dati sono stati resi disponibili solo per le sedi tumorali riportate.

2. RETE SENOLOGICA

Con la DGR 340/2017 è stata approvata la rete senologica della Regione Abruzzo i cui nodi sono articolati in:

- Centri Screening;
- Strutture di diagnostica clinica;
- Centri di Senologia.

Nella Tabella sottostante è rappresentata la organizzazione operativa dei Centri Screening e delle Strutture di diagnostica clinica, operanti nella regione Abruzzo dalla rilevazione effettuata nel corso del 2021 e che saranno oggetto di valutazione periodica e di verifica in termini di requisiti quali-quantitativi secondo gli standard nazionali.



Tabella n. 1. Organizzazione operativa dei Centri Screening e delle Strutture di diagnostica clinica (Giugno 2021)

ASL	Nodo di rete	Denominazione Struttura/Stabilimento/Distretto	
AVEZZANO-SULMONA-L'AQUILA	Centro screening	PO DE L'AQUILA SAN SALVATORE	
		PO AVEZZANO 'S. FILIPPO E NICOLA'	
		PO SULMONA 'DELL' ANNUNZIATA'	
		PRESIDIO OSPEDALIERO CASTEL DI SANGRO	
AVEZZANO-SULMONA-L'AQUILA	Struttura di diagnostica clinica	PO DE L'AQUILA SAN SALVATORE	
		PO AVEZZANO 'S. FILIPPO E NICOLA'	
LANCIANO-VASTO-CHIETI*	Centro screening	P.O. V. EMANUELE ATESSA	
		P.O. CLINICIZZ. 'SS. ANNUNZIATA' CHIETI	
		P.O. LANCIANO Renzetti	
		STABILIMENTO 'G. BERNABEO' ORTONA	
		P.O. VASTO S.Pio da Pietralcina	
		VILLA SANTA MARIA Sede Distrettuale	
	LANCIANO-VASTO-CHIETI*	Struttura di diagnostica clinica	P.O. CLINICIZZ. 'SS. ANNUNZIATA' CHIETI
			P.O. LANCIANO Renzetti
			P.O. VASTO S.Pio da Pietralcina
			STABILIMENTO 'G. BERNABEO' ORTONA
PESCARA**	Centro screening	STABILIMENTO 'S.S. TRINITA' POPOLI	
		DISTRETTO PESCARA NORD	
	PESCARA**	Struttura di diagnostica clinica	P.O. 'SPIRITO SANTO' PESCARA
STABILIMENTO 'S.S. TRINITA' POPOLI			
TERAMO	Centro screening	OSPEDALE MAZZINI DI TERAMO	
		OSPEDALE SAN LIBERATORE DI ATRI	
		OSPEDALE DELLA VAL VIBRATA DI SOMERO	
		OSPEDALE MARIA S.S. DELLO SPLENDORE DI GIULIANOVA	
		CAMPER MOBILE	
	TERAMO	Struttura di diagnostica clinica	OSPEDALE MAZZINI DI TERAMO
			OSPEDALE SAN LIBERATORE DI ATRI
			OSPEDALE DELLA VAL VIBRATA DI SOMERO
			OSPEDALE MARIA S.S. DELLO SPLENDORE DI GIULIANOVA
			OSPEDALE MARIA S.S. DELLO SPLENDORE DI GIULIANOVA

Fonte dei dati: certificazione delle Direzioni Aziendali.

* Le letture mammografiche di screening di I Livello sono centralizzate ad Ortona; inoltre, le prestazioni di II Livello dello Screening (FNA, FNAB e VABB) sono erogate solo dalla UOSD di Radiologia Senologica.

**Il P.O. S. Massimo di Penne diventerà operativo appena saranno completati gli aggiornamenti tecnologici.

PROGRAMMA DI SCREENING

In ottemperanza al DCA 112 del 28 settembre 2016 vengono di seguito richiamate le disposizioni regionali dei programmi di screening.

Il test di primo livello adottato nel programma di screening della Regione Abruzzo è la mammografia bilaterale. Nel rispetto della normativa nazionale la fruizione, senza oneri a carico dell'assistito, di prestazioni di assistenza specialistica finalizzate alla prevenzione e alla diagnosi precoce in ambito oncologico può avvenire mediante due diversi regimi erogativi:

- Nell'ambito dei programmi organizzati di screening mammografico, di cui al D.Lgs.124/1998, che è stato inserito tra i LEA con DPCM 29.11.2001 e oggetto di Raccomandazioni Ministeriali emanate nel 2006;

- Attraverso le prestazioni specialistiche, di diagnostica strumentale e di laboratorio in regime ambulatoriale (mammografia), ai sensi dell'art. 85 comma 4 della legge 388/2000 (legge finanziaria 2001).

La Regione Abruzzo con il DCA 112/2016 ha provveduto anche a riorientare le prestazioni erogabili ex legge 388/2000 all'interno dei programmi di screening pertanto si precisa che:

- Le donne in età compresa tra 50-69 anni hanno diritto ad effettuare la mammografia con cadenza biennale, secondo linee guida regionali di cui al DCA n.100/2013. Il test di screening consiste nella mammografia in due proiezioni (obliqua medio-laterale e cranio-caudale) con lettura differita eseguita in cieco da due radiologi esperti. Tale prestazione verrà erogata presso uno dei centri erogatori delle prestazioni di primo livello del programma di screening mammografico della ASL di residenza;
- Ai sensi della Legge 388/2000 le donne di età compresa tra i 45 e i 49 anni potranno effettuare ogni 2 anni una mammografia di prevenzione in regime di esenzione dal ticket (codice esenzione D03).

Patologia	Programmi di screening	Legge n. 388/2000
Tumore della mammella	Donne Età 50-69 anni Mammografia ogni 2 anni	Donne Età 45-49 anni Mammografia ogni 2 anni

Tutti i programmi di screening nella Regione Abruzzo prevedono prestazioni di secondo livello, che consistono nell'esecuzione di esami di approfondimento diagnostico in soggetti che risultino positivi al test di primo livello. Tali esami non richiedono impegnativa del SSN.

La legge 448/2001 art. 52 comma 31, prevede, in regime ambulatoriale, l'erogazione di prestazioni di secondo livello in esenzione dalla compartecipazione alla spesa sanitaria esclusivamente per il tumore della mammella.

Le modalità di accesso al programma di screening sono:

1. Con lettera di invito;
2. Senza lettera di invito

I residenti in fascia di età bersaglio che intendano usufruire di tali prestazioni, potranno rivolgersi al programma di screening dell'Azienda ASL di residenza, direttamente o su indicazione del proprio MMG e/o del medico specialista e accedere alle prestazioni previste presso uno dei centri erogatori di primo livello del programma di screening, qualora si trovino in una delle seguenti condizioni:

- Test mai effettuato all'interno dello screening;
- Test già effettuato, al di fuori dallo screening, da un tempo uguale o superiore all'intervallo raccomandato: due anni dall'ultima mammografia.

Qualora le persone di età compresa nelle fasce oggetto dei programmi di screening vogliano effettuare, in assenza di indicazioni cliniche e ai fini unicamente preventivi, l'esame diagnostico corrispondente, il MMG o il CUP provvedono a:

- a) Indirizzare le persone richiedenti il test al centro screening competente territorialmente, se l'intervallo tra l'ultima erogazione e la data di prenotazione è uguale o superiore all'intervallo raccomandato dal programma regionale;
- b) Segnalare l'impossibilità di usufruire dell'esame a carico del SSR se l'intervallo tra l'ultima erogazione del medesimo esame e la data di prenotazione è inferiore all'intervallo raccomandato dal programma regionale.

Poiché le prestazioni previste dalla L.388/2000, sia di primo che di secondo livello, verranno erogate nell'ambito dei programmi di screening, per i soggetti residenti in fascia di età di screening non sono più applicabili i codici di esenzione collegati.

STRUTTURE DI DIAGNOSTICA CLINICA

Tali strutture hanno il compito fondamentale di garantire il raccordo tra programmi di prevenzione attiva, prevenzione autogestita dalle donne e senologia diagnostica clinica evitando duplicazioni inutili, costose, pericolose per eccesso di radiazioni nelle donne e foriere di momenti di tensioni emotive e frustrazioni nelle pazienti.

Le strutture diagnostiche della rete sono unità funzionali in cui vengono espletati, oltre agli esami di imaging, le procedure diagnostiche percutanee necessarie ad ottenere una diagnosi attraverso l'esame mammografico standard, approfondimenti mammografici, procedure diagnostiche interventistiche di citologia e microistologia sotto guida ecografica e/o stereotassica.

La struttura deve operare secondo protocolli validati ed esplicitati; in particolare deve disporre di protocolli interni condivisi e scritti per la gestione delle pazienti asintomatiche e sintomatiche che afferiscono alla struttura.

Devono essere definiti percorsi separati per le indagini di routine, gli accertamenti in urgenza e i controlli di follow-up nelle donne operate.

La struttura di diagnostica clinica può essere individuata dalla ASL competente territorialmente ad essere centro di screening per le donne candidabili per fascia di età. In questo ambito la struttura di diagnostica clinica opera secondo i protocolli di screening.

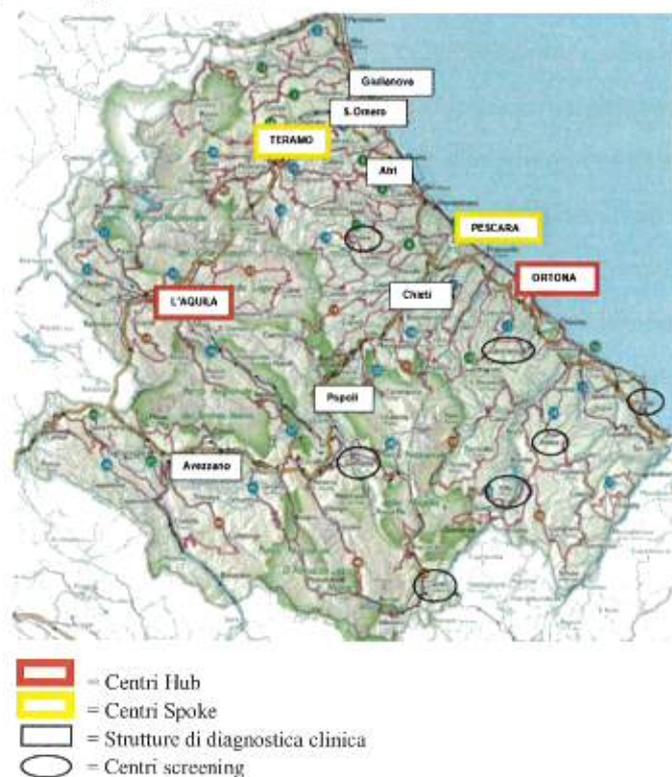
In coerenza con la programmazione regionale, le Direzioni Aziendali devono assicurare nell'arco di un triennio il rispetto dei requisiti organizzativi, di personale e di formazione specifica, previsti per questo livello assistenziale dall'Intesa n.185/CSR del 18 dicembre 2014.

CENTRI DI SENOLOGIA

Il nuovo assetto della rete si basa sull'evidenza che il trattamento del cancro della mammella da parte di strutture multidisciplinari specializzate, con alto volume di attività, deve garantire il miglior esito in termini di sopravvivenza e qualità della vita ed ottimizzare le risorse. L'organizzazione e la strutturazione della rete è definita secondo il modello Hub e Spoke, in cui il Centro di Senologia rispondente ai requisiti quali-quantitativi dell'intesa n. 185/CSR del 18/12/2014 rappresenta l'Hub a cui fanno funzionalmente riferimento i centri individuati con funzioni di Spoke.

Una ottimale organizzazione della rete di strutture di senologia deve, comunque, essere disegnata sulla base delle esigenze del territorio, tenendo in considerazione non solo il bacino di utenza, ma anche la configurazione del territorio stesso e prevedendo il riferimento, secondo le linee guida EUSOMA, di un Centro di Senologia ogni 250.000 abitanti. **Nella realtà regionale dell'Abruzzo, l'articolazione della rete prevede due centri Hub nel Polo Ospedaliero di Ortona e nel Presidio Ospedaliero di L'Aquila e due centri Spoke nel Presidio Ospedaliero di Pescara e nel Presidio Ospedaliero di Teramo.**

Figura n. 4. Rete Senologica - Regione Abruzzo



La rete, inoltre, come da indirizzi dell'Intesa Stato-Regioni, necessita attraverso appropriati protocolli condivisi, di un coordinamento regionale con l'individuazione di un centro Hub identificato come capofila nel Polo Ospedaliero di Ortona, in possesso dei requisiti di certificazione secondo il sistema europeo.

Il Centro di Senologia riunisce funzionalmente tutte le unità operative, semplici, complesse o dipartimentali, e i servizi che sono coinvolti nella diagnosi e cura della patologia mammaria: radiodiagnostica, chirurgia dedicata compresa la chirurgia ricostruttiva, anatomia patologica, oncologia medica, radioterapia, medicina

nucleare, genetica medica oncologica, farmacia, fisioterapia, psico-oncologia e cure palliative. Alcune di queste specialità possono non essere presenti, ma è fondamentale che il Centro sia collegato con strutture limitrofe dove tali specialità siano presenti, che tutti i dati vengano raccolti e condivisi e che tutti gli specialisti partecipino agli incontri multidisciplinari e di audit organizzati dai Centri di Senologia.

Il Centro di Senologia deve operare secondo un protocollo di lavoro condiviso e in linea con il PDTA regionale. Per le ASL nelle quali le strutture di senologia non rispondono ai requisiti quali-quantitativi e agli obiettivi organizzativi di un Centro di Senologia, al fine di garantire in tutti gli ambiti provinciali la salvaguardia dell'accessibilità dell'assistenza, devono essere attivati opportuni percorsi di riorganizzazione, prevedendo un collegamento funzionale con un Centro Hub di senologia di altra ASL.

Nella individuazione dei Centri Spoke, il nuovo assetto della rete senologica, nella fase di attivazione, in considerazione che alcune strutture non presentano il requisito del numero minimo di interventi chirurgici effettuati/anno, ha tuttavia l'obiettivo programmatico tendenziale di una progressiva concentrazione della casistica, in linea con quanto previsto dal DM 70/15.

Compatibilmente con il livello di complessità trattato, l'attività svolta presso i Centri Spoke deve essere condotta nel rispetto del PDTA approvato a livello regionale.

L'individuazione dei Centri di Senologia Hub di riferimento, ai fini del collegamento funzionale da parte delle strutture di altre ASL non rispondenti ai requisiti, può tener conto della vicinanza territoriale, della peculiare conformazione territoriale della regione in due aree geografiche baricentriche di Chieti – Pescara e di L'Aquila – Teramo, e di altre precedenti esperienze di accordi interaziendali.

La connessione funzionale tra Centro Hub Capofila o Hub di riferimento e altri Centri Senologici deve essere regolamentata prevedendo obbligatoriamente:

1. Accordo interaziendale con specifico protocollo di collaborazione.
2. Raccolta dati. Ogni Centro di Senologia deve poter raccogliere su apposito database i dati relativi ai casi trattati e al percorso diagnostico terapeutico assistenziale delle pazienti (diagnosi, inquadramento patologico, trattamento chirurgico e medico, outcome). Il database deve poter consentire il calcolo degli indicatori di qualità e rappresenta lo strumento per controllare l'adesione a tali indicatori. Al fine di consentire un'attività di benchmarking tra i diversi Centri di Senologia è auspicabile l'utilizzo dello stesso database per i Centri di Senologia regionali. I dati raccolti devono essere disponibili per le sessioni periodiche di VRQ e audit. Ogni Centro Senologico deve individuare un data manager che lavori sotto la supervisione del core team e dell'Hub Capofila.
3. Adozione di un Programma di VRQ coordinato dal responsabile Qualità del centro Hub di Riferimento o Hub Capofila con il supporto dei rispettivi servizi competenti delle ASL convenzionate. Il programma deve prevedere la verifica, con cadenza semestrale, del soddisfacimento, opportunamente documentato, dei requisiti richiesti dalla normativa di cui all'intesa n. 185/CSR del 18/12/2014. I requisiti verranno riportati in apposite check list e per i requisiti non soddisfatti i professionisti del

Centro Senologico, con il supporto del responsabile Qualità del centro Hub Capofila, dovranno concordare delle azioni correttive appropriate al fine di soddisfare lo standard richiesto.

4. Attivazione con cadenza almeno semestrale di un audit che coinvolga gli operatori del Centro Senologico (Hub e Spoke) con il fine di valutare i risultati ottenuti rispetto a standard e indicatori di qualità. Si sottolinea che l'audit clinico può valutare aspetti relativi a struttura e risorse (es. personale sanitario, logistica, apparecchiature, dispositivi), processi (es. documentazione clinica, appropriatezza e applicazione delle procedure clinico assistenziali, organizzazione dei processi clinici, tempi di attesa e modalità di accesso), esiti (es. recidive, mortalità, soddisfazione dei pazienti, riammissioni in ospedale non programmate). Il responsabile dell'Hub Capofila coordina un programma uniforme di audit clinico, prevedendo un'analisi dei dati contenuti nel database del Centro Senologico relativamente al percorso diagnostico terapeutico assistenziale delle pazienti, un'analisi dei risultati degli indicatori di qualità, una valutazione degli scostamenti, la definizione dei possibili piani di miglioramento, trasmettendo specifica relazione all'organismo regionale deputato al monitoraggio degli indicatori delle strutture (DCA 55/16).

Il Centro Hub di Senologia deve garantire i seguenti servizi:

1. RADIOLOGIA

I Centri di Senologia clinica del Centro Hub devono essere in grado di effettuare oltre agli esami di Imaging, le procedure diagnostiche percutanee necessarie ad ottenere una diagnosi di natura e le procedure di reperaggio di lesioni occulte non palpabili sotto guida ecografica e/o mammostereotassica e/o con risonanza magnetica e successiva verifica del reperto bioptico operatorio.

2. ANATOMIA PATOLOGICA

Il servizio di anatomia patologica deve garantire tutte le prestazioni necessarie al corretto percorso diagnostico, in particolare:

- Diagnosi citologiche;
- Diagnosi istologiche su agobiopsia percutanea (Tru-Cut o VABB);
- Diagnosi istologiche su pezzo operatorio mammario con o senza linfadenectomia;
- Diagnosi sul linfonodo sentinella;
- Diagnosi istologiche complete degli esami immunofenotipici prognostici e/o predittivi;
- Esami di biologia molecolare per la valutazione dell'amplificazione genica di HER2 o di altri indicatori che dovessero rivelarsi formalmente utili per la prescrivibilità delle c.d. "terapie bersaglio".

3. ONCOLOGIA MEDICA

Ci devono essere oncologi medici dedicati alla patologia della mammella, o che abbiano maturato esperienza clinica nel trattamento medico del carcinoma mammario, responsabili della gestione appropriata dei trattamenti medici specifici (terapia anti ormonale, chemioterapia, agenti biologici).

La terapia antitumorale sistemica sia essa adiuvante o neoadiuvante o per lo stadio avanzato della malattia, deve essere somministrata all'interno delle strutture dell'oncologia medica perché richiede personale esperto non solo nella gestione dei farmaci, ma anche degli effetti collaterali e degli accessi venosi centrali.

4. CHIRURGIA SENOLOGICA

Le unità operative di chirurgia senologica presenti presso i Centri Hub sono delle unità operative autonome da affidare ad un medico specialista in chirurgia generale, di comprovata esperienza in campo senologico con un curriculum formativo di adeguato training specifico.

Nei Centri Hub si deve prevedere una sezione per la degenza, con posti letto riservati a sedute operatorie dedicate per poter operare almeno 150 nuovi casi annui di carcinoma della mammella.

Devono essere presenti ambulatori senologici dedicati oltre che alle nuove pazienti, anche al follow-up delle donne operate, al controllo delle donne ad alto rischio, donne con stadi avanzati e recidive. Infine dovrebbero essere previsti spazi dedicati alla chirurgia plastica ricostruttiva, riabilitazione fisica della donna operata per il linfodrenaggio dell'arto superiore e per l'assistenza psicologica. I Centri Hub devono avvalersi, quando ritenuto necessario, della collaborazione di un chirurgo oncoplastico o di un chirurgo plastico con comprovata esperienza in campo ricostruttivo mammario.

5. RADIOTERAPIA

Il Centro Hub deve poter disporre di una unità di radioterapia di riferimento e, qualora non presente nella medesima sede, attraverso apposite convenzioni/accordi.

È necessario poter disporre di radioterapisti dedicati alla gestione della patologia della mammella o che abbiano maturato un'esperienza significativa nel trattamento radioterapico del carcinoma mammario.

6. MEDICINA NUCLEARE

Il Centro Hub deve poter disporre di un servizio di medicina nucleare di riferimento e, qualora non presente nella medesima sede, attraverso appositi accordi.

Il Centro Hub deve poter collaborare con un servizio di medicina nucleare per la localizzazione pre-operatoria delle lesioni non palpabili e per l'esecuzione della linfoscintigrafia per la biopsia del LS, nonché per l'esecuzione della scintigrafia ossea, quando richiesta.

7. FISIOTERAPIA E RIABILITAZIONE

Il supporto riabilitativo deve essere disponibile per una valutazione pre-intervento e dall'immediato post-operatorio dopo chirurgia ricostruttiva o oncoplastica e per assicurare una buona motilità della spalla e del braccio lato intervento in casi di dissezione linfonodale. Deve comunque essere assicurata, se necessario, una adeguata riabilitazione per la cura delle complicanze e degli esiti tardivi.

8. GENETICA MEDICA ONCOLOGICA

Il Centro Hub deve poter disporre di un'attività di onco-genetica di riferimento e, qualora non presente nella medesima sede, attraverso apposite convenzioni/accordi. Il Centro Hub deve avere un medico genetista di riferimento con esperienza nel settore dei tumori eredo-familiari della mammella/ovaio. Il medico genetista

dedicato svolge funzioni essenziali di supporto tra il Centro Hub e la rete/percorso specifico per la gestione dell'alto rischio eredo-familiare.

9. PSICO-ONCOLOGIA

È necessario garantire un'attività di psico-oncologia dedicata, al fine di consentire un adeguato supporto psicologico. Lo psico-oncologo parteciperà agli incontri settimanali del gruppo multidisciplinare e sarà di riferimento per la paziente lungo tutto il percorso di malattia.

Il **Centro Spoke** deve poter garantire con uguali standard qualitativi gli stessi servizi del Centro Hub. In particolare deve essere dotato di un'unità di chirurgia senologica dedicata con personale medico e infermieristico con formazione specifica nella patologia della mammella. I Centri Spoke devono altresì disporre di una diagnostica radiologica che, compatibilmente con il ruolo assegnato, rispetti le specifiche qualitative dei Centri Hub, sia per le attrezzature radiologiche utilizzate, sia per le competenze dei professionisti radiologi coinvolti.

CARTA DEI SERVIZI DEI CENTRI DI SENOLOGIA

Le Direzioni Aziendali, entro 90 giorni dall'approvazione del presente documento, adottano per i Centri di Senologia Hub e Spoke la Carta dei Servizi, prevista dal D.L del 12 maggio 1995 n.163 e dal DPCM del 19 maggio 1966 e successive linee guida n.2/95.

Nel dettaglio la Carta dei Servizi del Centro di Senologia deve contenere ogni informazione utile a descrivere le attività erogate, secondo lo schema indicato nell'allegato 1 dell'Intesa n.185/CSR del 18 dicembre 2014.

3. DATI PNE

Il Piano Nazionale Esiti (PNE), in applicazione del DM 21/06/2016, acquista valenza di uno strumento operativo a disposizione delle Regioni, delle Aziende e degli operatori per il miglioramento delle performance e per l'analisi dei profili critici delle aree clino-assistenziali.

Il PNE, in riferimento all'intervento chirurgico per il tumore della mammella, utilizza i seguenti indicatori:

- Intervento chirurgico per tumore maligno della mammella: volume di ricoveri (Tabella 2);
- Proporzioni di nuovi interventi di resezione entro 120 giorni da un intervento chirurgico conservativo per tumore maligno della mammella (Tabella 3);
- Proporzioni di interventi di ricostruzione o inserzione di espansore nel ricovero indice per intervento chirurgico demolitivo per tumore invasivo della mammella (Tabella 4);
- Intervento chirurgico per TM mammella: proporzione di interventi conservativi (Tabella 5);
- Proporzioni di nuovi interventi di resezione entro 90 giorni da un intervento chirurgico conservativo per tumore maligno della mammella (Tabella 6);

- Proporzione di interventi per tumore maligno della mammella eseguiti in reparti con volume di attività superiore a 135 interventi annui (Tabella 7).

Nelle tabelle seguenti vengono riassunti i dati riferiti agli indicatori del PNE 2020, riferiti ai ricoveri effettuati nell'anno 2019.

Tabella n. 2. Intervento chirurgico per tumore maligno della mammella: volume di ricoveri. (dati estratti il 22/06/2021)

STRUTTURA	PROVINCIA	REGIONE	VOLUME DI RICOVERI
ITALIA		ITALIA	62269
P.O. G. BERNABEO - ORTONA	CH	ABRUZZO	565
P.O. SAN SALVATORE - L'AQUILA	AQ	ABRUZZO	303
OSPEDALE MAZZINI - TERAMO	TE	ABRUZZO	95
P.O. SPIRITO SANTO - PESCARA	PE	ABRUZZO	43
OSPEDALE SAN LIBERATORE - ATRI	TE	ABRUZZO	35
PO AVEZZANO S. FILIPPO E NICOLA - AVEZZANO	AQ	ABRUZZO	33
P.O. S.S. TRINITA - POPOLI	PE	ABRUZZO	16
P.O. CLINICIZZ. S.S. ANNUNZIATA - CHIETI	CH	ABRUZZO	12
CASA DI CURA L'IMMACOLATA - CELANO	AQ	ABRUZZO	10
CASA DI CURA PIERANGELI - PESCARA	PE	ABRUZZO	4
CASA DI CURA VILLA SERENA - CITTA' SANT'ANGELO	PE	ABRUZZO	3
CASA DI CURA VILLA LETIZIA - L'AQUILA	AQ	ABRUZZO	3
P.O. DELL' ANNUNZIATA - SULMONA	AQ	ABRUZZO	2
P.O. S. MASSIMO - PENNE	PE	ABRUZZO	2
OSPEDALE MARIA S.S. DELLO SPLENDORE - GIULIANOVA	TE	ABRUZZO	1
P.O. RENZETTI - LANCIANO	CH	ABRUZZO	1
CASA DI CURA DI LORENZO - AVEZZANO	AQ	ABRUZZO	1

Tabella n. 3. Proporzione di nuovi interventi di resezione entro 120 giorni da un intervento chirurgico conservativo per tumore maligno della mammella - Italia 2018 – 2019. (dati estratti il 22/06/2021)

STRUTTURA	PROVINCIA	REGIONE	N	%GREZZA	%ADJ	RR ADJ	P
ITALIA		ITALIA	36791	6,42	-	-	-
P.O. G. BERNABEO - ORTONA	CH	ABRUZZO	365	2,74	2,47	0,39	0,002
P.O. SAN SALVATORE - L'AQUILA	AQ	ABRUZZO	194	6,7	6,23	0,97	0,912
OSPEDALE MAZZINI - TERAMO	TE	ABRUZZO	59	0	-	-	-
P.O. SPIRITO SANTO - PESCARA	PE	ABRUZZO	36	5,56	5,57	0,87	0,838
P.O. S. FILIPPO E NICOLA - AVEZZANO	AQ	ABRUZZO	17	0	-	-	-
P.O. S.S. TRINITA - POPOLI	PE	ABRUZZO	15	13,33	-	-	-
CASA DI CURA L'IMMACOLATA - CELANO	AQ	ABRUZZO	7	14,29	-	-	-
OSPEDALE SAN LIBERATORE - ATRI	TE	ABRUZZO	5	40	-	-	-
P.O. CLINICIZZ. S.S. ANNUNZIATA - CHIETI	CH	ABRUZZO	3	0	-	-	-
P.O. S. MASSIMO - PENNE	PE	ABRUZZO	2	0	-	-	-
CASA DI CURA VILLA SERENA - CITTA' SANT'ANGELO	PE	ABRUZZO	2	0	-	-	-
CASA DI CURA VILLA LETIZIA - L'AQUILA	AQ	ABRUZZO	2	50	-	-	-
PO DELL' ANNUNZIATA - SULMONA	AQ	ABRUZZO	1	0	-	-	-
OSPEDALE MARIA S.S. DELLO SPLENDORE - GIULIANOVA	TE	ABRUZZO	1	0	-	-	-
CASA DI CURA PIERANGELI - PESCARA	PE	ABRUZZO	1	0	-	-	-

Tabella n. 4. Proporzioni di interventi di ricostruzione o inserimento di espansore nel ricovero indice per intervento chirurgico demolitivo per tumore invasivo della mammella - Italia 2019 . (dati estratti il 22/06/2021)

STRUTTURA	PROVINCIA	REGIONE	N	%GREZZA	%ADJ	RR ADJ	P
ITALIA			14426	51,71	-	-	-
P.O. SAN SALVATORE L'AQUILA - L'AQUILA - L'aquila	AQ	Abruzzo	56	69,64	63,71	1,23	0,143
P.O. 'G. BERNABEO' ORTONA - ORTONA - Ortona	CH	Abruzzo	95	68,42	64,8	1,25	0,04
PO AVEZZANO 'S. FILIPPO E NICOLA' - AVEZZANO - Avezzano	AQ	Abruzzo	6	0	-	-	-
OSPEDALE MAZZINI - TERAMO - Teramo	TE	Abruzzo	17	52,94	58,42	1,13	0,684
OSPEDALE SAN LIBERATORE DI ATRI (TE) - ATRI - Atri	TE	Abruzzo	5	40	53,24	1,08	0,976
P.O. 'SPIRITO SANTO' PESCARA - PESCARA - Pescara	PE	Abruzzo	1	0	-	-	-
P.O. CLINICIZZ. 'SS. ANNUNZIATA' CHIETI - CHIETI - Chieti	CH	Abruzzo	2	100	-	-	-
P.O. LANCIANO Renzetti - LANCIANO - Lanciano	CH	Abruzzo	1	0	-	-	-
CASA DI CURA L'IMMACOLATA - CELANO - Celano	AQ	Abruzzo	1	0	-	-	-
CASA DI CURA PIERANGELI - PESCARA - Pescara	PE	Abruzzo	2	0	-	-	-
CASA DI CURA VILLA SERENA - CITTA' SANT'ANGELO - Citta' Sant'angelo	PE	Abruzzo	1	0	-	-	-

Tabella n. 5. Intervento chirurgico per TM mammella: proporzione di interventi conservativi - Italia 2019 . (dati estratti il 22/06/2021)

STRUTTURA	PROVINCIA	REGIONE	N	%GREZZA	%ADJ	RR ADJ	P
ITALIA		ITALIA	62269	67,7	-	-	-
P.O. G. BERNABEO - ORTONA	CH	ABRUZZO	565	76,81	-	-	-
P.O. SAN SALVATORE - L'AQUILA	AQ	ABRUZZO	303	72,28	-	-	-
OSPEDALE MAZZINI - TERAMO	TE	ABRUZZO	95	74,74	-	-	-
P.O. SPIRITO SANTO - PESCARA	PE	ABRUZZO	43	95,35	-	-	-
OSPEDALE SAN LIBERATORE - ATRI	TE	ABRUZZO	35	57,14	-	-	-
P.O. S. FILIPPO E NICOLA - AVEZZANO	AQ	ABRUZZO	33	72,73	-	-	-
P.O. S.S. TRINITA' - POPOLI	PE	ABRUZZO	16	100	-	-	-
P.O. CLINICIZZ. SS. ANNUNZIATA - CHIETI	CH	ABRUZZO	12	50	-	-	-
CASA DI CURA L'IMMACOLATA - CELANO	AQ	ABRUZZO	10	60	-	-	-
CASA DI CURA PIERANGELI - PESCARA	PE	ABRUZZO	4	50	-	-	-
CASA DI CURA VILLA SERENA - CITTA' SANT'ANGELO	PE	ABRUZZO	3	66,67	-	-	-
CASA DI CURA VILLA LETIZIA - L'AQUILA	AQ	ABRUZZO	3	100	-	-	-
P.O. DELL' ANNUNZIATA - SULMONA	AQ	ABRUZZO	2	50	-	-	-
P.O. S. MASSIMO - PENNE	PE	ABRUZZO	2	100	-	-	-
OSPEDALE MARIA S.S. DELLO SPLENDORE - GIULIANOVA	TE	ABRUZZO	1	100	-	-	-
P.O. RENZETTI - LANCIANO	CH	ABRUZZO	1	0	-	-	-
CASA DI CURA DI LORENZO - AVEZZANO	AQ	ABRUZZO	1	0	-	-	-

Tabella n. 6. Proporzioni di nuovi interventi di resezione entro 90 giorni da un intervento chirurgico conservativo per tumore maligno della mammella - Italia 2018 – 2019. (dati estratti il 22/06/2021)

STRUTTURA	PROVINCIA	REGIONE	N	%GREZZA	%ADJ	RR ADJ	P
ITALIA		ITALIA	36823	6,06	-	-	-
P.O. G. BERNABEO - ORTONA	CH	ABRUZZO	365	2,74	2,48	0,41	0,005
P.O. SAN SALVATORE - L'AQUILA	AQ	ABRUZZO	194	4,12	3,81	0,63	0,2
OSPEDALE MAZZINI - TERAMO	TE	ABRUZZO	59	0	-	-	-
P.O. SPIRITO SANTO - PESCARA	PE	ABRUZZO	36	2,78	2,77	0,46	0,44
P.O. S. FILIPPO E NICOLA - AVEZZANO	AQ	ABRUZZO	17	0	-	-	-
P.O. S.S. TRINITA' - POPOLI	PE	ABRUZZO	15	13,33	-	-	-
CASA DI CURA L'IMMACOLATA - CELANO	AQ	ABRUZZO	7	14,29	-	-	-
OSPEDALE SAN LIBERATORE - ATRI	TE	ABRUZZO	5	40	-	-	-
P.O. S. MASSIMO - PENNE	PE	ABRUZZO	3	0	-	-	-
P.O. CLINICIZZ. SS. ANNUNZIATA - CHIETI	CH	ABRUZZO	3	0	-	-	-
CASA DI CURA VILLA SERENA - CITTA' SANT'ANGELO	PE	ABRUZZO	2	0	-	-	-
CASA DI CURA VILLA LETIZIA - L'AQUILA	AQ	ABRUZZO	2	50	-	-	-
P.O. DELL' ANNUNZIATA - SULMONA	AQ	ABRUZZO	1	0	-	-	-
OSPEDALE MARIA S.S. DELLO SPLENDORE - GIULIANOVA	TE	ABRUZZO	1	0	-	-	-
CASA DI CURA PIERANGELI - PESCARA	PE	ABRUZZO	1	0	-	-	-

Tabella n. 7. Proporzione di interventi per tumore maligno della mammella eseguiti in reparti con volume di attività superiore a 135 interventi annui - Italia 2019. (dati estratti il 22/06/2021)

STRUTTURA	PROVINCIA	REGIONE	N	%GREZZA	%ADI	RR ADJ	P
ITALIA		ITALIA	62269	72,14	-	-	-
P.O. G. BERNABEO - ORTONA	CH	ABRUZZO	565	100	-	-	-
P.O. SAN SALVATORE - L'AQUILA	AQ	ABRUZZO	303	99,34	-	-	-
OSPEDALE MAZZINI - TERAMO	TE	ABRUZZO	95	0	-	-	-
P.O. SPIRITO SANTO - PESCARA	PE	ABRUZZO	43	0	-	-	-
OSPEDALE SAN LIBERATORE - ATRI	TE	ABRUZZO	35	0	-	-	-
PO S. FILIPPO E NICOLA - AVEZZANO	AQ	ABRUZZO	33	0	-	-	-
P.O. S.S. TRINITA' - POPOLI	PE	ABRUZZO	16	0	-	-	-
P.O. CLINICIZZ. SS. ANNUNZIATA - CHIETI	CH	ABRUZZO	12	0	-	-	-
CASA DI CURA L'IMMACOLATA - CELANO	AQ	ABRUZZO	10	0	-	-	-
CASA DI CURA PIERANGELI - PESCARA	PE	ABRUZZO	4	0	-	-	-
CASA DI CURA VILLA SERENA - CITTA' SANT'ANGELO	PE	ABRUZZO	3	0	-	-	-
CASA DI CURA VILLA LETIZIA - L'AQUILA	AQ	ABRUZZO	3	0	-	-	-
P.O. DELL' ANNUNZIATA - SULMONA	AQ	ABRUZZO	2	0	-	-	-
P.O. S. MASSIMO - PENNE	PE	ABRUZZO	2	0	-	-	-
OSPEDALE MARIA S.S. DELLO SPLENDORE - GIULIANOVA	TE	ABRUZZO	1	0	-	-	-
P.O. RENZETTI - LANCIANO	CH	ABRUZZO	1	0	-	-	-
CASA DI CURA DI LORENZO - AVEZZANO	AQ	ABRUZZO	1	0	-	-	-

4. RISPETTO DELLA NORMATIVA SUL MONITORAGGIO DELLE LISTE DI ATTESA

La normativa nazionale e regionale sul monitoraggio delle liste di attesa rispetto ai percorsi diagnostici terapeutici rivolge priorità soprattutto alle patologie oncologiche e in particolare il carcinoma del colon-retto, il carcinoma della mammella e il carcinoma del polmone.

La metodologia in sintesi è applicabile ad una logica che, nell'ambito del percorso diagnostico terapeutico, si focalizza su tre momenti fondamentali:

- "Prima prestazione suggestiva": permette di identificare l'inizio del percorso diagnostico;
- Data dell'esame "conclusivo" (per i tumori, solitamente è il citologico o istologico): informa sul momento in cui solitamente si è giunti ad una diagnosi di certezza, in base alla quale si definiranno le strategie terapeutiche;
- Data di ricovero per l'inizio della terapia.

Il tempo trascorso tra il momento a) ed il momento b) indica tendenzialmente la fase diagnostica (anche se questa può richiedere ancora delle procedure, in particolare per la stadiazione), mentre l'intervallo b) e c) può dare la misura del tempo di attesa per l'inizio della fase terapeutica.

In coerenza con le indicazioni e le normative nazionali e regionali è fortemente raccomandato che il tempo intercorso tra a) e c) non debba superare i 45 gg.

In realtà, l'esperienza ha evidenziato come spesso il tempo tra la conclusione del percorso diagnostico e la programmazione della terapia sia influenzato da diversi fattori legati al paziente e alla sua famiglia, che a fronte di una diagnosi grave spesso chiedono una seconda opinione o si rivolgono ad un altro centro per avere conferma della diagnosi e delle terapie proposte. Pertanto, si è ritenuto più affidabile considerare l'intervallo temporale intercorso tra la "Data di prenotazione" e la "Data di ricovero", presenti nella SDO, come più specifico per dimensionare la fase terapeutica.

Per quanto riguarda la fase prettamente diagnostica essa inizia con l'identificazione della "prima procedura suggestiva" per la patologia, che permette di comprendere che si è passati da un generico sospetto (a bassa sensibilità) ad un sospetto consistente per avviare un processo di approfondimento.

La "prima procedura suggestiva" può essere stata effettuata dal paziente sia a livello ambulatoriale che a livello ospedaliero in sede di ricovero.

Attualmente, la metodologia utilizzata per il monitoraggio dei tempi di attesa identifica delle prestazioni traccianti sia l'inizio che la conclusione della fase diagnostica sia nell'ambito della Specialistica Ambulatoriale (File C) che nell'ambito del ricovero (File SDO), come rappresentato nei riquadri seguenti.

Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali traccianti l'avvio del Percorso nella specialistica ambulatoriale			
CODICE NOMENCLATORE NAZIONALE	DESCRIZIONE	CODICE CATALOGO UNICO REGIONALE *	DESCRIZIONE PRESTAZIONE
87.37.1	MAMMOGRAFIA BILATERALE - (2 PROIEZIONI)	0087371	MAMMOGRAFIA BILATERALE - (2 PROIEZIONI)
87.37.2	MAMMOGRAFIA MONOLATERALE - (2 PROIEZIONI)	087372D	MAMMOGRAFIA MONOLATERALE - (2 PROIEZIONI) [DX]
87.37.2	MAMMOGRAFIA MONOLATERALE - (2 PROIEZIONI)	087372S	MAMMOGRAFIA MONOLATERALE - (2 PROIEZIONI) [SN]
88.73.2	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA - MONOLATERALE	088732D	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA - MONOLATERALE [DX]
88.73.2	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA - MONOLATERALE	088732S	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA - MONOLATERALE [SN]
88.73.1	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA - BILATERALE	0088731	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA - BILATERALE
88.73.4	ECO(COLOR)DOPPLER DELLA MAMMELLA	088734D	ECO(COLOR)DOPPLER DELLA MAMMELLA [DX]
88.73.4	ECO(COLOR)DOPPLER DELLA MAMMELLA	088734S	ECO(COLOR)DOPPLER DELLA MAMMELLA [SN]

*Nomenclatore Tariffario Regionale vigente ai sensi della Determinazione n. 37/DPF017 del 01/09/2020 e s.m.i.

Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali traccianti la conclusione del Percorso nella specialistica ambulatoriale			
CODICE NOMENCLATORE NAZIONALE	DESCRIZIONE	CODICE CATALOGO UNICO REGIONALE *	DESCRIZIONE PRESTAZIONE
91.39.1	ES. CITOLOGICO DA AGOASPIRAZIONE NAS	0091391	ES. CITOLOGICO DA AGOASPIRAZIONE NAS
91.39.1	ES. CITOLOGICO DA AGOASPIRAZIONE NAS	91391AA	ES. CITOLOGICO DA AGOASPIRAZIONE NAS - (FNAB)
91.46.5	ES. ISTOCITOPATOLOGICO MAMMELLA: BIOPSIA STEREOTASSICA	091465D	ES. ISTOCITOPATOLOGICO MAMMELLA (BIOPSIA STEREOTASSICA) [DX]
91.46.5	ES. ISTOCITOPATOLOGICO MAMMELLA: BIOPSIA STEREOTASSICA	091465S	ES. ISTOCITOPATOLOGICO MAMMELLA (BIOPSIA STEREOTASSICA) [SN]
91.47.1	ES. ISTOCITOPATOLOGICO MAMMELLA: NODULECTOMIA	091471D	ES. ISTOCITOPATOLOGICO MAMMELLA - NODULECTOMIA [DX]
91.47.1	ES. ISTOCITOPATOLOGICO MAMMELLA: NODULECTOMIA	091471S	ES. ISTOCITOPATOLOGICO MAMMELLA - NODULECTOMIA [SN]
91.39.1	ES. CITOLOGICO DA AGOASPIRAZIONE NAS	91391AC	ESAME CITOLOGICO DA AGOASPIRAZIONE SU STRATO SOTTILE
91.39.1	ES. CITOLOGICO DA AGOASPIRAZIONE NAS	91391AD	ESAME CITOLOGICO DI AGOASPIRATO ECOGUIDATO

*Nomenclatore Tariffario Regionale vigente ai sensi della Determinazione n. 37/DPF017 del 01/09/2020 e s.m.i.

Prestazioni traccianti l'avvio del percorso nella SDO-Codici ICD-IX-CM	
87.37.00	MAMMOGRAFIA
88.73	DIAGNOSTICA ECOGRAFICA DI ALTRE SEDI DEL TORACE

Prestazioni traccianti la conclusione del percorso nella SDO-Codici ICD-IX-CM	
91.6X	ESAME MICROSCOPICO DI CAMPIONI DI CUTE E ALTRI SEGMENTI

Codici ICD-IX-CM di diagnosi per estrazione dei dati dalle SDO	
174.X	TUMORI MALIGNI DELLA MAMMELLA DELLA DONNA
175.X	TUMORI MALIGNI DELLA MAMMELLA DELL'UOMO
233.00.00	CARCINOMI IN SITU DELLA MAMMELLA
238.03.00	TUMORI DI COMPORTAMENTO INCERTO DELLA MAMMELLA

Codici ICD-IX-CM di procedure per estrazione dei dati dalle SDO	
85.2X	ASPORTAZIONE O DEMOLIZIONE DI TESSUTO DELLA MAMMELLA
85.4X	MASTECTOMIA

Il metodo utilizzato permette di realizzare l'analisi dei singoli casi, ma il dato di maggior rilievo non è quello relativo al singolo paziente, ma lo studio dello svolgimento del percorso nel suo complesso, al fine di identificarne possibili criticità da affrontare in una logica di miglioramento continuo della qualità dell'assistenza.

5. GRUPPO INTERDISCIPLINARE DI CURE ONCOLOGICHE

In conformità con i contenuti dell'Intesa Stato Regioni del 10 febbraio 2011 riguardante il "Documento tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattia del cancro per gli anni 2011- 2013" e di quella del 30 ottobre 2014 "Documento tecnico di indirizzo per ridurre il burden di malattia del cancro per gli anni 2014-2016" e delle raccomandazioni contenute nelle linee guida internazionali, la Regione all'interno della rete senologica identifica nel GICO un riferimento centrale e vincolante per garantire l'appropriatezza dell'assistenza e la continuità delle cure.

Le pazienti con tumore della mammella devono essere prese in carico da un GICO costituito da clinici e da infermieri specializzati esperti nei diversi aspetti del trattamento; un componente del gruppo deve assumerne la responsabilità di coordinamento a seconda della fase della malattia.

Costituenti essenziali del GICO sono:

- Chirurgo senologico;
- Oncologo;
- Radioterapista;
- Radiologo;
- Anatomo Patologo.

Il MMG è invitato tramite il paziente ad essere presente al GICO.

Il GICO deve mantenere uno stretto contatto anche con le altre figure coinvolte nel trattamento dei pazienti:

- MMG, infermieri per l'assistenza sul territorio, assistente sociale, operatori di ambulatori per stomizzati, ecc.;

- Team per le cure palliative, composto da personale infermieristico, medici esperti nel trattamento antalgico e nel supporto psicologico, assistente sociale possibilmente dedicato;
- Nutrizionista, dietologo;
- Consulente genetista;
- Riabilitatore;
- Psico-oncologo.

Il GICO deve prevedere la figura del CASE MANAGER identificato in un infermiere che accompagna il percorso individuale di cura della persona malata, divenendo riferimento e facilitatore dell'effettiva continuità del percorso stesso.

Il case manager, con specifiche competenze formative, si occupa del coordinamento organizzativo del percorso assistenziale.

È importante che la condivisione delle informazioni avvenga senza l'eccessivo appesantimento o rallentamento dei processi (ripetizioni, eccessiva burocratizzazione delle comunicazioni, etc.) ed evitando la dispersione delle stesse; d'altro canto, una corretta gestione dei tempi consente la razionalizzazione delle risorse, parallelamente alla buona riuscita del percorso.

In ogni fase del trattamento al paziente deve essere comunicato il nominativo del medico componente del GICO al quale riferirsi, ossia chi lo ha in quel momento in cura (es: chirurgo, oncologo, ecc.) nel percorso assistenziale.

Il GICO deve essere collocato presso strutture, anche a carattere interospedaliero, in grado di garantire la presenza degli specialisti, che possono essere coinvolti anche per via telematica, al fine di ottimizzare i processi di riorganizzazione del servizio ed evitare eccessivi spostamenti al paziente.

L'obiettivo del GICO è pianificare nel modo migliore il trattamento di ogni singolo paziente preso in carico. Ogni singolo caso clinico deve essere discusso collegialmente per valutarne le opzioni terapeutiche e assistenziali.

Le funzioni del GICO consistono in:

- Adottare protocolli aziendali specifici, in conformità con il PDTA regionale;
- Riunirsi periodicamente per discutere i casi clinici e il trattamento. Le decisioni prese devono essere aderenti alle linee guida di riferimento. Qualora vi sia uno scostamento è opportuno esplicitarne i motivi. Gli incontri, riassunti in sintetico verbale, vengono firmati da tutti i componenti presenti;
- Sviluppare e documentare un'attività di audit;
- Garantire la gestione dei problemi clinico assistenziali che possano insorgere nel paziente, eventualmente riprendendolo in carico.

Terminata la fase diagnostico-terapeutica, alla dimissione del paziente deve essere fornita una documentazione adeguata per il paziente, per il MMG e per i servizi di supporto dell'area territoriale, nonché lo schema dei controlli e crono programma del follow-up, incluse le prescrizioni su ricettario del SSN per la terapia per un mese, nonché le prescrizioni su ricettario del SSN per gli accertamenti strumentali e di laboratorio e la visita di controllo, quando sono stabiliti dallo stesso specialista.

Ogni Azienda Sanitaria deve, con atto aziendale entro 60 giorni dall' approvazione regionale del PDTA prevedere l'istituzione e la composizione del GICO quale standard qualitativo per il trattamento del tumore della mammella.

6. UMANIZZAZIONE DELLE CURE

In ogni fase specifica del percorso clinico assistenziale, il paziente, i familiari o conviventi indicati, previo consenso del paziente stesso, devono ricevere una chiara, adeguata e sollecita informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze e un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita.

Il paziente deve essere posto nelle condizioni di avere consapevolezza delle informazioni fornitegli. Le informazioni devono essere fornite dal medico che ha in cura il paziente in ognuna delle singole fasi, e devono essere adattate alla psicologia del paziente. Un adeguato rapporto del paziente col personale infermieristico è altrettanto importante. Testi e supporti audiovisivi possono essere di utilità.

In alcune fasi, specie nei pazienti portatori di esiti di intervento o con prognosi infausta, può essere necessario un supporto psicologico, per il paziente stesso e per i suoi familiari.

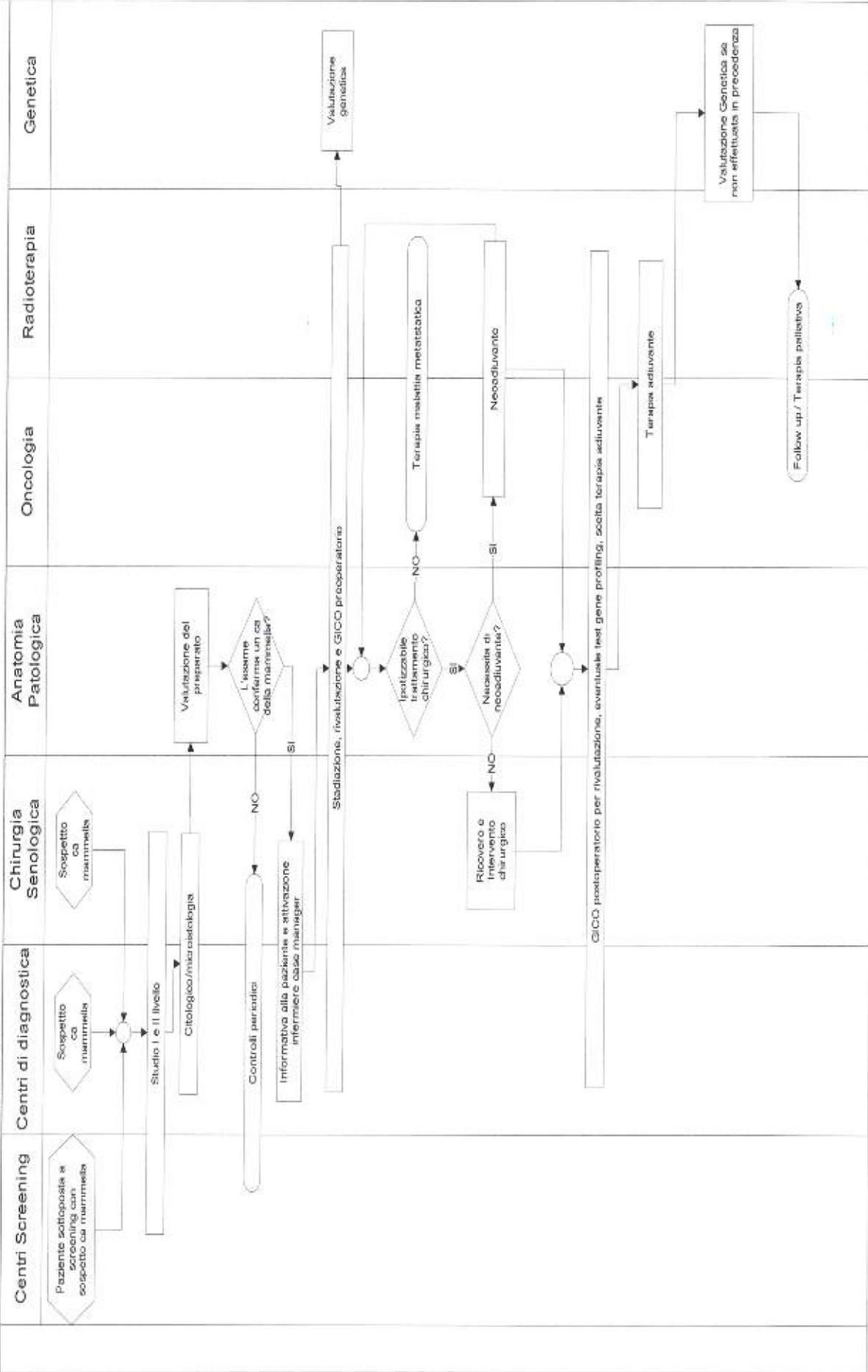
Occorre assicurarsi che anche pazienti che non hanno una buona conoscenza della nostra lingua (comunitari o extracomunitari), o un livello culturale modesto, abbiano compreso in modo corretto le informazioni. Pertanto devono essere promossi corsi di formazione per il personale medico e infermieristico sugli aspetti metodologici e psicologici della comunicazione con il paziente.

7. PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

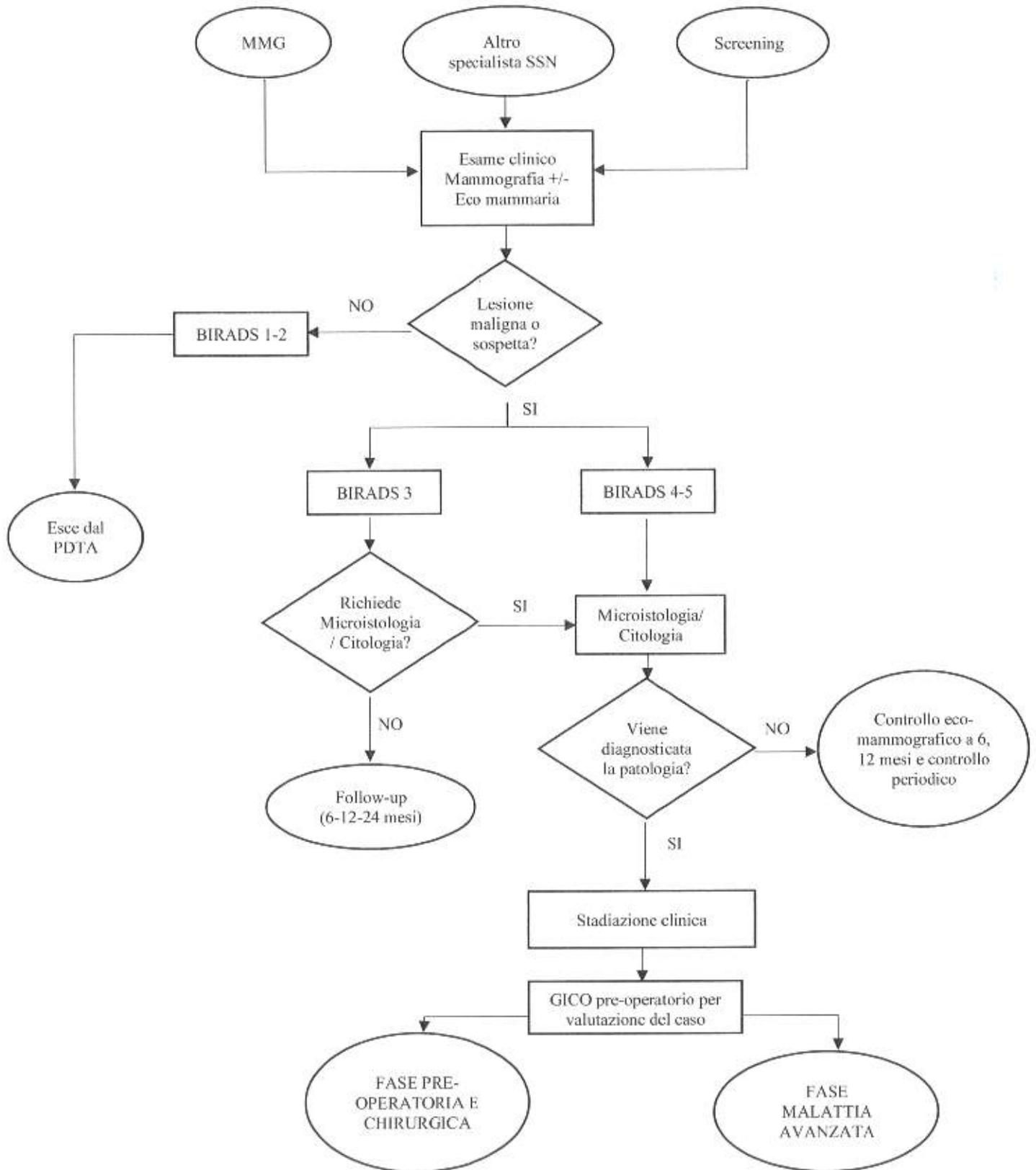
Il PDTA del tumore della mammella prevede le seguenti fasi:

- Fase diagnostica;
- Fase pre-operatoria e chirurgica;
- Fase post-operatoria;
- Follow-up;
- Fase malattia avanzata;
- Fase cure palliative.

Percorso organizzativo Ca mammella



FASE DIAGNOSTICA



LEGENDA

- INPUT E OUTPUT
- ATTIVITA' O FASI
- SNODI DECISIONALI

FASE DIAGNOSTICA

La paziente con sospetto di carcinoma mammario, può accedere al PDTA tramite:

1. Indicazione del MMG o altro specialista che opera all'interno del SSN con impegnativa per "Prima Visita Senologica presso Ambulatorio di Senologia" (criterio clinico di ingresso) (Allegato A) o "Mammografia bilaterale" e/o "Ecografia mono/bilaterale della mammella" o "Prima visita radiologica" (criterio radiologico di ingresso). Il medico prescrittore assegna alla prescrizione, con l'indicazione del quesito diagnostico, la classe di priorità idonea ai sensi della normativa vigente (ex DGR 265/2019 nelle more del recepimento dell'aggiornamento del Manuale RAO redatto dall'AGENAS dopo parere favorevole della Commissione Salute della Conferenza delle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano nella seduta del 16 dicembre 2020);
2. Screening istituzionale.

Compilazione scheda anamnestica

Visita: i segni più tipici di cancro sono la presenza di una tumefazione dura a margini irregolari e indistinti, la retrazione o infiltrazione della cute, la fissità al muscolo pettorale o alla parete toracica, la secrezione ematica, l'adenopatia ascellare e l'aspetto eczematoso del capezzolo nel Paget.

Visita geriatrica: per le pazienti anziane (>75 anni) su richiesta del GICO è possibile effettuare una valutazione geriatrica ai fini di un più adeguato inquadramento clinico della paziente. In tale ambito è prevista una valutazione dello stato funzionale (ADL, IADL), dello stato cognitivo, (MMSE), stato emotivo (GDS), stato nutrizionale (MNA), co-morbidità.

Ecografia

Esecuzione: l'ecografo necessita di sonde ad elevata frequenza (uguale o maggiore a 10 Mhz). La valutazione di ogni quadrante della mammella deve essere completata con l'esplorazione del cavo ascellare. Il color doppler e l'elastosonografia della lesione possono apportare informazioni ulteriori alla semeiotica ecografica.

Refertazione: l'operatore deve descrivere la sede delle lesioni rilevate, la natura solida/liquida/mista, le dimensioni, la morfologia, la profondità e l'eventuale coinvolgimento della cute e della fascia pettorale. È sempre obbligatoria la conclusione con indicazione della classificazione diagnostica:

- U1: reperto normale;
- U2: lesione benigna: controllo ecografico periodico annuale;
- U3: lesione probabilmente benigna (VPP compreso tra 2% e 5%): controllo ecografico a 6-12-24 mesi; considerare cito-istologia se prelievo inadeguato (C1) o reperto dubbio (C3) o sospetto (C4) → microistologia; se positivo (C5) → mammografia ed invio al GICO;
- U4: lesione probabilmente maligna (VPP compreso tra 5% e 70%): mammografia-prelievo microistologico; se non conclusivo → invio al GICO; se benigno → controllo periodico; se maligno → invio GICO;
- U5: lesione maligna: mammografia - prelievo microistologico ed invio al GICO.

Gli elementi di diagnosi differenziale si basano sull'analisi della morfologia, struttura, vascolarizzazione e reazione perilesionale. Più in dettaglio i modelli sono così riassumibili:

- **Nodulo con caratteri di malignità:** morfologia irregolare, contorni mal definiti, ecostruttura disomogenea, attenuazione acustica posteriore, alone iperecogeno perilesionale (reazione desmoplastica), vascolarizzazione anarchica e ricca con più di tre poli vascolari;
- **Nodulo di tipo benigno:** morfologia rotonda o ovalare, contorni netti, echi interni assenti (cisti) o deboli ed uniformi, echi sottostanti rinforzati (cisti) o normali ecostruttura circostante conservata, vascolarizzazione assente o scarsa e periferica con un solo polo vascolare; aspetto tristratificato all'elastasonografia.

Mammografia

Deve essere utilizzato un mammografo digitale diretto che non abbia più di 10 anni e sia sottoposto a controlli di qualità periodici secondo le linee guida Europee da parte del TSRM (giornalieri, settimanali e mensili) e della fisica sanitaria (semestrali).

Devono essere inoltre effettuati controlli di qualità settimanali sui monitor di refertazione ad alta risoluzione da parte del medico con specifici software secondo le linee guida Europee.

Esecuzione:

Screening mammografico: due proiezioni DM (CC-MLO). Lo studio screening di II livello può essere effettuato con DBT o proiezioni aggiuntive DM secondo la valutazione del radiologo.

Mammografia clinica: nelle donne sintomatiche (classi di priorità), a rischio genetico-familiare e nelle pazienti in follow-up oncologico è raccomandato l'utilizzo della tomosintesi (sDM/DBT) (bibliografia documento congiunto GISMa –SIRM). Nelle donne irradiate al torace è preferibile la DBT alla DM.

Refertazione: è conveniente che siano indicate l'entità e l'estensione della componente parenchimo-stromale radiopaca, in rapporto al rischio di errore conseguente al suo effetto mascherante (Classificazione della densità ACR-BIRADS V edizione). I reperti meritevoli di attenzione devono essere segnalati, indicando con esattezza la sede, l'aspetto mammografico (opacità, microcalcificazioni, asimmetria focale di radiopacità, distorsione parenchimale), i margini (regolari, irregolari, sfumati, spiculati), le dimensioni, l'eventuale presenza di più lesioni.

Il radiologo deve sempre indicare sia il proprio orientamento diagnostico sia la classificazione ACR-BIRADS V edizione (American College of Radiology):

- Categoria 1: reperto normale;
- Categoria 2: reperto benigno con probabilità di malignità pari a 0% (lesione contenente tessuto adiposo: lipoma; calcificazioni secretorie e vascolari; linfonodo intraghiandolare) eventuale completamento con ecografia mammaria;
- Categoria 3: reperto probabilmente benigno (VPP >0% ≤2%); è suggerito follow-up a breve termine (6 mesi); può essere presa in considerazione cito-istologia in particolare se la lesione presenta incremento dimensionale nel tempo;

- Categoria 4: reperto con caratteristiche sospette (VPP>2%<95%): indicato prelievo cito-istologico
 - Categoria 4a: basso sospetto di malignità (VPP >2%≤ 10%).
 - Categoria 4b: moderato sospetto di malignità (VPP >10%≤ 50%).
 - Categoria 4c: alto sospetto di malignità (VPP >50%<95%).

È da preferire il prelievo istologico al citologico. Se esame cito-istologico negativo (C2-B2) → rivalutazione concordanza sospetto radiologico – esito istologico e in caso di concordanza nel basso rischio può essere considerato il controllo eco-mammografico a 6 mesi, 12 mesi o controllo periodico annuale. In caso di discordanza radiologia-istologia prendere in considerazione ripetizione del prelievo istologico eventualmente con sistema vuoto assistito (VAB) o completamento diagnostico con esame RM delle mammelle s/con mdc.

 - Se prelievo citologico inadeguato (C1) o reperto dubbio (C3) o sospetto (C4) → istologia;
 - In caso di prelievo istologico B1 rivalutazione ed eventuale ripetizione prelievo (considerare prelievo istologico con VAB; in alternativa invio al GICO);
 - In caso di esito B3 valutare ripetizione prelievo con sistema vuoto assistito se prelievo iniziale effettuato con ago da 14 G; exeresi (per le forme con atipia/alto rischio) o rivalutazione congiunta per completamento con esame RM o controllo clinico-radiologico (ecografia e/o mammografia) ravvicinato per le forme a basso rischio. La gestione delle lesioni B3 deve essere affidata alla discussione multidisciplinare;
 - Se positivo (C5-B5) → invio al GICO;
 - Se non conclusivo → invio al GICO;
 - Se benigno e con concordanza radiologia-istologia → controllo eco-mammografico a 6 mesi, 12 mesi e controllo periodico annuale;
 - Se maligno → invio al GICO;
- Categoria 5: reperto fortemente sospetto di malignità (VPP > 95%). Ecografia mammaria: lesione maligna prelievo istologico ed invio al GICO;
- Categoria 6 malignità provata istologicamente (rivalutazione prima dell'intervento).

Nota bene

Nel caso dei controlli clinico-eco-mammografici sul referto si descrive la semeiotica dei singoli esami, ma si conclude con il sospetto più alto.

I più comuni segni di neoplasia sono rappresentati da:

1. Opacità circoscritte:
 - a) A contorni irregolari o spiculati;
 - b) Rotondeggianti asimmetriche;
 - c) Addensate in sede retroareolare.

2. Microcalcificazioni (19%):

Con peculiari aspetti morfologici, distribuzione anarchica; in una mammella «normale» il rilievo di calcificazioni è molto frequente.

3. Distorsione della struttura parenchimo-stromale (17%):

Può essere l'unico segno radiologico di cancro che appare come opacità stellata con spicule corte e tozze e nucleo centrale radiopaco.

Una considerazione a parte meritano il carcinoma lobulare ed il carcinoma infiammatorio:

1. Il carcinoma lobulare, in rapporto al risparmio dell'architettura ghiandolare ed alla scarsa reazione stromale, frequentemente non presenta caratteri particolari alla mammografia e può raggiungere notevoli dimensioni senza essere percepibile;
2. Il carcinoma infiammatorio esordisce quasi sempre in modo acuto con rilievi clinici e spesso non è possibile ritrovare sui radiogrammi precedenti nemmeno segni minimi.

Protocollo esame mammografico in pazienti portatrici di protesi mammaria/e

Le donne dovrebbero essere avvisate:

- sulla riduzione dell'efficienza della mammografia in donne portatrici di protesi;
- necessità di eseguire esami in centri in cui sia disponibile anche ecografia;
- necessità aumentata di radiogrammi supplementari;
- che comunque la Risonanza Magnetica rappresenta l'esame più idoneo in presenza di protesi.

Esecuzione mammografia in mammelle con protesi: quattro proiezioni con dislocazione dell'impianto Eklund (CC e MLO). La tecnica di Eklund permette una maggiore compressione della componente ghiandolare e un miglior indice di esposizione del tessuto ghiandolare. La manovra di Eklund non è sempre eseguibile (fibrosi periprotetica); può essere mal tollerata dalla donna; è di difficile esecuzione ed è, pertanto, necessaria formazione specifica del TSRM. Tra i possibili svantaggi bisogna considerare la perdita delle porzioni più posteriori del seno: 56/64% di tessuto con impianti subghiandolari; 75/85% di tessuto con impianti submuscolari. COMPRESSIONE: con la tecnica di Eklund si possono utilizzare valori di compressione anche superiori a 10N.

EFFETTUAZIONE DEL TEST: Nelle pazienti con protesi mammaria si utilizza di regola la tecnica manuale: si impostano kV e mAs in base alla componente radiopaca (rapporto tessuto ghiandolare/protesi).

In mammografia digitale sono previsti, su alcuni sistemi con rivelatore integrato, alcuni programmi di esposizione automatici dedicati per le pazienti con protesi mammarie.

Esame citologico su agoaspirato (FNA)

La richiesta per esame citologico deve essere corredata da:

1. Dati clinico-anagrafici compreso il luogo di nascita e l'attuale residenza;
2. Copia del referto mammografico e immagini dell'esame ecografico;
3. Chiara indicazione del sanitario che ha effettuato il prelievo.

Il materiale aspirato deve essere, a cura dell'operatore:

1. In parte strisciato su 2 vetrini;
2. In parte inviato in un apposito contenitore ThinPrep (striscio sottile).

Nei casi in cui si richieda anche la determinazione dell'assetto bio-molecolare bisogna cercare di ottenere abbondante materiale per il ThinPrep.

I marker da determinare, in tali casi, sono:

- Recettori per l'Estrogeno;
- Recettori per il Progesterone;
- Her2;
- Attività proliferativa (MIB1/Ki67);
- Citocheratina 5.

La refertazione citopatologica verrà resa secondo gli standard internazionali, indicando la categoria citologica (C1-C5). Queste categorie diagnostiche sono quelle codificate dalle linee guida dello IARC di Lione e riprese dalla FONCAM:

- C1 Inadeguato/Non rappresentativo;
- C2 Benigno (reperto negativo);
- C3 Atipie cellulari da lesione probabilmente benigna (reperto dubbio);
- C4 Sospetto per malignità ovvero atipie cellulari da probabile carcinoma (reperto sospetto);
- C5 Maligno: carcinoma o altra neoplasia maligna (reperto positivo).

Esame microistologico (Tru-cut o biopsia vuoto assistita)

Questa metodica rappresenta il gold standard da preferire al FNA.

La richiesta per esame istologico deve essere corredata da:

1. Dati clinico-anagrafici compreso il luogo di nascita e l'attuale residenza;
2. Copia del referto mammografico e immagini dell'esame ecografico;
3. Chiara indicazione del sanitario che ha effettuato il prelievo.

È indispensabile procedere immediatamente alla fissazione, mediante formalina neutra tamponata al 10%, dei frustoli tissutali prelevati. Qualora questi debbano essere sottoposti ad esame radiologico, per l'individuazione di microcalcificazioni, la fissazione dovrà comunque iniziare entro un'ora dall'asportazione.

Il foglio di richiesta dovrà indicare l'ora del prelievo (che deve coincidere con l'inizio della fissazione in formalina del campione tissutale) ed il sanitario che lo ha effettuato.

Il campione istologico sarà inviato nella U.O. di Anatomia Patologica nel più breve tempo possibile e comunque entro il giorno del prelievo.

La refertazione sarà effettuata col sistema in uso nelle linee guida europee che prevedono l'adozione di cinque categorie diagnostiche, analoghe ma non uguali alle cinque categorie della refertazione citologica, qui di seguito riportate:

1. **B1. Tessuto normale o non adeguato:**

Indica un frustolo agobioptico in cui è rappresentato il parenchima mammario normale o in cui è presente unicamente tessuto adiposo o fibroso. In questo caso è molto importante la valutazione multidisciplinare della lesione che deve stabilire se il quadro istologico sia rappresentativo della lesione radiologicamente sospetta o se il prelievo sia da ritenersi inadeguato;

2. **B2. Lesione benigna:**

Questa categoria include tutte le lesioni benigne della mammella, dal fibroadenoma all'adenosi ed epiteliosi florida. È importante controllare se le microcalcificazioni individuate istologicamente corrispondano a quelle mammograficamente sospette. L'approccio multidisciplinare è fondamentale per stabilire la corrispondenza del quadro istologico con il dato clinico;

3. **B3. Lesione ad incerta interpretazione e potenziale di malignità:**

Comprende le lesioni papillari, la cicatrice radiale (lesione focale scleroelastotica), il tumore filloide, la neoplasia lobulare in situ e l'iperplasia duttale atipica;

4. **B4. Lesione sospetta:**

Rientrano in questa categoria diagnostica i casi in cui la diagnosi di carcinoma non può essere posta con certezza per problemi tecnici (ad es. frammenti tissutali con modificazioni artefattuali da alterata fissazione) e le lesioni molto rare (ad es. angiosarcoma della mammella) che necessitano della valutazione completa del materiale istologico definitivo;

5. **B5. Lesione neoplastica maligna**

B5a: Carcinoma in situ.

La terminologia DIN (Ductal Intraepithelial Neoplasia) e LIN (Lobular Intraepithelial Neoplasia), proposta da Tavassoli nel 2003, non è più stata riconosciuta né dall'edizione WHO 2012, né nell'ultima del 2019. Questo può essere dovuto sia alla mancata introduzione di nuovi criteri diagnostici (utili soprattutto nella distinzione fra ADH e carcinoma duttale in situ di basso grado), sia alla mancata riduzione della variabilità interosservatore. Alcuni Centri, tuttavia, continuano a prediligere, nella pratica quotidiana la terminologia DIN-LIN, in quanto consente di eliminare il termine "carcinoma" che, soprattutto nelle neoplasie lobulari, ingenera ansie talvolta eccessive nelle pazienti e crea confusione nel management clinico.

La sottostima della componente invasiva o micro-invasiva in caso di CDIS/DIN diagnosticato alla vacuum-assisted biopsy (VAB) è circa l'11-39%).

B5b: Carcinoma invasivo: comprende le diverse forme di carcinoma invasivo. Altre neoplasie di meno frequente riscontro (linfomi, sarcomi, ecc.) possono rientrare nella categoria.

La refertazione con le cinque categorie diagnostiche presenta i vantaggi di costituire una standardizzazione precisa e facilmente riproducibile, di essere di agile interpretazione per il clinico e di sottolineare l'importanza della valutazione multidisciplinare nella diagnostica preoperatoria mammaria. I limiti sono quelli di accomunare le diverse metodiche di agobiopsia. Mentre la core

biopsy tradizionale è una tecnica di campionamento della lesione, il mammotome per le quantità di prelievi che è in grado di eseguire e per le piccole dimensioni della lesione biottizzata, consente spesso una valutazione più completa della lesione stessa. Di conseguenza le categorie diagnostiche B3 e B4 sono relativamente poco usate mentre la categoria B5 può essere molto articolata e dettagliata.

Sul referto istologico dei casi di carcinoma in situ B5a è consigliato specificare: l'architettura, il grado e la presenza di necrosi comedonica.

Sul referto istologico dei casi B5b vanno riportati:

- Numero di frustoli diagnostici;
- Istotipo;
- Necrosi se presente;
- Presenza di carcinoma in situ;
- Grado istologico (se il campione non permetta una adeguata valutazione mediante score si può dare il grado nucleare);
- Invasione linfo-vascolare (LVI), se valutabile e certa;
- TILs infiltrato linfocitario stromale: valutazione quantitativa in % rispetto alle cellule stromali complessive intratumorali (opzionale) secondo Salgado (International TILs Working Group 2014) o qualitativa (lieve-moderato-severo);
- Tipo di stroma (sclerotico vs edematoso) nelle pazienti candidate a CHT-neoadiuvante opzionale;
- In presenza di frustoli con cute indicarne l'eventuale infiltrazione, ulcerazione, invasione vascolare dermica;
- Tipo e sede delle microcalcificazioni. CDIS/DIN ad alto grado, o casi con maggior volume di estensione delle microcalcificazioni (>2cm) sembrano essere associati a una maggiore incidenza di componente invasiva o micro-invasiva all'esame istologico definitivo. La sottostima della componente invasiva o micro-invasiva in caso di CDIS/DIN diagnosticato alla vacuum-assisted biopsy (VAB) è circa l'11-39%.

Nei casi B5b la caratterizzazione immuno-molecolare della neoplasia sarà effettuata unicamente nelle pazienti candidate a terapia neoadiuvante.

I marker da determinare, in tali casi, sono:

- Recettori per l'Estrogeno;
- Recettori per il Progesterone;
- Attività proliferativa (MIB1/Ki67);
- Citocheratina 5/14/p63/Calponina;
- Status HER2 (mediante immunistochemica o ibridazione in situ)¹;

¹ In caso di biopsie preoperatorie con HER2 positivo (3+) o con HER2 equivoco (2+) - ISH amplificata, si può omettere, in accordo col consensus nazionale per la diagnosi di carcinoma mammario, di ripetere il test sul campione operatorio, specialmente dopo terapia neoadiuvante con Transtuzumab ± Pertuzumab. I carcinomi che sotto il profilo immunoreattivo sono classificati come "equivoci"

- E-Caderina, in casi selezionati.

Nei casi in cui la valutazione delle caratteristiche biologiche della neoplasia è stata effettuata sul campione microistologico non sarà necessario ripetere il bioprofilo sul pezzo operatorio, tranne nei casi seguenti:

- Tumore morfologicamente diverso/eterogeneo rispetto a quello diagnosticato in pre-operatoria;
- Tumori grandi >3cm + tumore multifocale;
- Terapia sistemica primaria (TSP);
- Scarsa quantità componente invasiva nella biopsia;
- HER2 e/o profili biologici con risultati insoliti IIC/ISH;
- In caso di biopsie preoperatorie con HER2 equivoco "negativo";
- Nei casi ER-PR negativi;
- La determinazione Ki-67 va sempre ripetuta sul campione chirurgico.

In caso di positività si procede con la stadiazione clinica

(Nel preoperatorio, nell'immediato postoperatorio o all'inizio di una terapia medica neoadiuvante):

1. Anamnesi ed esame obiettivo;
2. Esami ematochimici di routine;
3. CA 15-3;
4. Rx torace ed eco addome superiore dal 2° stadio (secondo la 7^a edizione TNM vigente e successivi aggiornamenti);
5. Scintigrafia ossea: tutte le pazienti al 3° stadio (S3) e in pazienti selezionate;
6. TC torace e addome sup. e inf. su indicazione oncologica;
7. In presenza di:
 - a) Dolore osseo localizzato, CA 15-3 elevato o fosfatasi alcalina elevata: scintigrafia ossea;
 - b) CA 15-3 elevato, fosfatasi alcalina elevata, funzionalità epatica alterata, sintomi o segni obiettivi di sospetta patologia epatica: TC addome superiore e inferiore;
 - c) CA 15-3 elevato, sintomi respiratori: TC torace;
 - d) CA 15-3 elevato, sintomi neurologici: RM o TC encefalo.
8. L'utilizzo della PET/TC va riservata ai casi nei quali gli altri esami di stadiazione sono risultati equivoci o sospetti. È da tenere presente, comunque, che in questi casi la biopsia di lesioni dubbie o sospette può fornire maggiori informazioni cliniche. Se a seguito di una PET/TC risultano lesioni ossee, non è necessaria l'esecuzione anche di una scintigrafia ossea.

(secondo i criteri ASCO/CAP) per amplificazione del gene Her2/neu, devono essere ritestati con ISH preferendo, ove possibile, le metodiche cromogeniche CISH/SISH in quanto rendono più agevole la valutazione dell'eterogeneità tumorale, consentono l'archiviazione diretta del risultato (vetrino) e rendono più agevole il controllo di qualità inter-osservatore.

Indicazioni all'esame RM mammaria ed esecuzione RM

- Stadiazione locale pre-operatoria in pazienti con neoplasia già accertata e con imaging convenzionale non dirimente, per meglio definire i seguenti parametri: dimensioni, multifocalità, multicentricità, bilateralità, infiltrazione del complesso areola-capezzolo, del muscolo pettorale e controindicazione a terapia conservativa (su prescrizione del chirurgo e condivisa al GICO).
 - a) CLI;
 - b) Pazienti ad alto rischio eredo-familiare;
 - c) Pazienti con età <60 aa con discrepanza di almeno 1 cm nella valutazione dimensionale tra mammografia ed ecografia, soprattutto nell'ambito di mammelle dense, qualora si ritenga possa avere un impatto sulla decisione terapeutica;
 - d) Pazienti eleggibili per la irradiazione parziale della mammella sulla base dell'esame clinico e dell'imaging convenzionale.

In particolare risultano vantaggiose da questa metodica pazienti giovani, con seno denso, con lesioni di grandi dimensioni o affette da forme lobulari infiltranti, pazienti nelle quali l'incidenza di multifocalità, multicentricità e bilateralità è maggiore. La RM preoperatoria viene consigliata anche in donne ad alto rischio eredo-familiare ed in possibili candidate ad irradiazione parziale della mammella a PBI. L'utilizzo della RM nelle forme tumorali in situ è indicato nelle donne in premenopausa con forme più estese e/o con parametri istologici di maggiore aggressività (G3). Le pazienti devono essere informate dei rischi-benefici dell'esame RM ed i risultati devono essere valutati alla luce di tutte le preliminari indagini diagnostiche; inoltre un eventuale cambiamento del piano terapeutico deve essere discusso in ambito multidisciplinare. Ogni reperto aggiuntivo dubbio-sospetto deve essere rivalutato con ecografia ed eventualmente sottoposto ad ago biopsia per limitare interventi chirurgici su lesioni non maligne (falsi positivi);

- Screening in donne ad alto rischio oncologico per sindromi oncologico eredo-familiari (secondo modelli definiti valutati dal medico genetista) o che presentano mutazioni patogenetiche nei geni BRCA1, BRCA2 o TP53 (sindrome di Li-Fraumeni), o sottoposte a pregresso trattamento radioterapico toracico e in donne in attesa di mastectomia profilattica;
- Valutazione della risposta alla chemioterapia neoadiuvante. Un protocollo ottimizzato dovrebbe prevedere l'esecuzione di due esami RM, la prima RM precedente l'inizio della CT, l'ultima preferibilmente circa due settimane dopo l'ultimo ciclo di CT e precedente l'intervento chirurgico di non oltre quattro settimane;
- Studio post-mastoplastica additiva o ricostruttiva con impianti protesici in presenza di sintomi o diagnostica strumentale dubbia per rottura (in paziente con neoplasia accertata o ai fini di valutare l'eventuale patologia del parenchima ghiandolare residuo è raccomandato l'utilizzo del MDC);
- Ricerca di carcinoma occulto in paziente con metastasi linfonodali (Carcinoma of Unknown Primary-CUP Syndrome) incluse le pazienti con una atipia focale o un carcinoma in situ;

- Discriminazione tra recidiva locale (o residuo tumorale) e cicatrice chirurgica nelle pazienti operate qualora altre indagini strumentali risultino dubbie e l'agobiopsia giudicata probabilmente inconclusiva;
- Rivalutazione di reperti mammografici e /o ecografici inconclusivi con estensione dubbia o incongruente rispetto alla clinica o qualora non possa essere eseguita agobiopsia;
- Valutazione di estensione neoangiogenesi in caso di microcalcificazioni con diagnosi B5 all'esame biptico (CDIS di alto grado con estensione incerta e CDIS con microinvasione);
- Valutazione delle lesioni B3 in discussione multidisciplinare;
- Donne con secrezione mammaria patologica (spontanea, monolaterale, monoriforziale, siero-ematica).

Timing di esecuzione dell'esame RM da rispettare nelle pazienti in età fertile, nelle donne sottoposte a ormonoterapia, nelle pazienti sottoposte a intervento chirurgico e nelle donne sottoposte a radioterapia.

Timing:

- Dal 7° al 14° giorno dall'inizio della mestruazione;
- Dopo 3 mesi dalla sospensione della terapia ormonale;
- Dopo 6 mesi da eventuale trattamento chirurgico o radioterapico;
- Unica eccezione l'effettuazione della RM subito dopo chirurgia conservativa in presenza di margini infiltrati.

Tecnica di studio

L'espletamento dell'esame deve essere preceduto dal colloquio preliminare con la paziente allo scopo di assumere notizie anamnestiche, le indicazioni all'esame, le eventuali controindicazioni; queste ultime possono essere assolute o relative.

L'esame RM della mammella necessita della somministrazione di MDC paramagnetico nelle diverse forme di chelati di gadolinio macrociclici attualmente in commercio, di cui sono note le controindicazioni. Il MDC deve essere somministrato per via endovenosa a mezzo di un ago cannula (18-22 G) posizionato in una vena periferica dell'avambraccio o della mano (2ml/sec seguito da bolo di fisiologica). Le scansioni dinamiche devono iniziare immediatamente dopo la fine del bolo.

La paziente, a torace scoperto, viene disposta in decubito prono con le mammelle pendule appoggiate negli appositi alloggiamenti della bobina in modo da garantire una posizione abbastanza stabile e ridurre gli artefatti da movimento.

Quindi si procede al centraggio mediante sistema laser, centraggio che viene effettuato sul dorso in un punto corrispondente al piano passante per i capezzoli.

Acquisizione di localizzatore su 3 piani per il posizionamento di piani di scansione della mammella.

Nell'esame RM della mammella si distinguono 3 fasi di studio fondamentali:

- Studio morfologico;
- Studio dinamico;
- Post processing delle immagini.

Il protocollo standard include l'acquisizione di:

- Immagini T2 pesate con soppressione del tessuto adiposo (o STIR) (assiali, spessore 3 mm, TE 120 ms, matrix 320x288);
- DWI 50-800 (assiali, spessore 3mm, matrice 96x198);
- Fast-SPGRGR 3D pesate con o senza soppressione del segnale del tessuto adiposo (assiali, spessore massimo non superiore a 2 mm), prima e dopo la somministrazione di mdc (dose standard di 0,1 mmol/Kg, per soluzioni 0,5 molare, oppure 0,05 mmol/kg per soluzioni 1 molare), acquisite per almeno 4 volte (durata di ciascuna acquisizione 60-90 sec in modo da garantire un'acquisizione contrastografica complessiva di 5-7 min);
- Ulteriore acquisizione finale di tipo Fast-SPGRGR 3D con soppressione del segnale del tessuto adiposo nei piani sagittale è suggerita.

La sottrazione di immagini con la fase pre-contrastografica è necessaria in caso di acquisizioni senza soppressione del grasso. La sottrazione con la sequenza pre-contrastografica è comunque raccomandata anche per le acquisizioni con saturazione del grasso per differenziare meglio aree di reale enhancement da zone di ipersegnale nativo. Inoltre le immagini sottratte permettono la produzione di ricostruzioni MIP utili ad una rapida identificazione delle lesioni.

L'esame va completato con l'analisi quantitativa delle curve intensità/tempo utilizzando una piccola regione d'interesse (ROI) (3x3x1 voxels) posizionata sulla lesione.

Nella descrizione della lesione si fa riferimento alle categorie BIRADS.

In presenza di **protesi mammarie** alle sequenze già descritte si aggiungono in fase precontrastografica:

- Assiale T2 pesata pesate con soppressione del tessuto adiposo ed annullamento del segnale del silicone;
- Acquisizione sagittale pesata in T2

Il radiologo che referta un esame di RM deve avere a disposizione la storia clinica e tutta la documentazione della paziente relativa alla diagnosi (precedenti mammografici ed ecografici; scheda di valutazione chirurgica; referto istologico). La documentazione rilasciata insieme al referto deve includere le foto delle immagini più significative incluse le curve I/T che vanno necessariamente archiviate nel PACS.

Supporto psicologico e psicoterapeutico

Il modello di intervento clinico integrato in ambito senologico prevede la collaborazione costante tra personale medico, infermieristico e psico-oncologico, con ruoli e competenze diverse, e in spazi e tempi differenziati in funzione delle varie fasi del percorso ospedaliero della paziente: fase diagnostica, fase preoperatoria e chirurgica, fase postoperatoria, follow-up, fase malattia avanzata e fase delle cure palliative. Alla comunicazione della diagnosi di cancro alla mammella, la paziente manifesta una reazione naturale di "shock" ed incredulità; a livello psicologico, percepisce il timore di essere sommersa dall'angoscia di morte, di frammentazione, di depersonalizzazione, di distruzione di ogni progetto di genitorialità, se la malattia giunge in età fertile.

Durante il primo colloquio psicologico con la paziente lo psico-oncologo compila la cartella clinica psicologica ed effettua la valutazione psiconcologica che viene inserita nella cartella medica.

Fornisce alcuni suggerimenti per potenziare l'adattamento alla diagnosi, la riorganizzazione della quotidianità, favorire l'alleanza terapeutica con il personale sanitario e di lavorare sull'integrazione dell'identità.

Per raggiungere gli obiettivi sopra citati si utilizzano strumenti psicodiagnostici quali il "termometro del distress" per il monitoraggio dei bisogni, "HADS" e il "BDI" per la misurazione dell'ansia e della depressione e il MINI-MAC per l'individuazione dello stile di coping. Per la gestione dell'ansia possono essere utilizzate tecniche di rilassamento (respirazione lenta, visualizzazioni guidate ecc.) e suggerite terapie di gruppo con la supervisione dello psiconcologo.

In caso di presenza di figli lo psiconcologo offre il supporto nella comunicazione della diagnosi: qualora il minore sia in età prescolare o scolare si utilizzano supporti audio-visivi e nelle fasi successive si monitora il tono dell'umore dei minori attraverso la lettura di interpretazione della produzione grafica e dell'eventuale cambiamento del comportamento (regressione psicologica, genitorializzazione del minore, calo del rendimento scolastico, iperattività o isolamento).

Qualora il minore sia un adolescente viene fornita ai genitori una lettura adeguata dei comportamenti considerati devianti (acting out quali ritiro scolastico, abuso di sostanze stupefacenti o isolamento sociale) come risposta all'angoscia della perdita del genitore.

In caso di presenza di un partner si affrontano i temi inerenti la sessualità (diminuzione della libido, secchezza vaginale, ecc.) e cambiamento dell'immagine corporea.

La presenza di una sindrome ansioso depressiva o disturbi del ritmo sonno-veglia siano reattivi alla diagnosi sono funzionali; qualora le reazioni siano disfunzionali è opportuno sottoporre il paziente ad una testistica valutativa. Nel caso in cui i risultati ottenuti siano di grado severo è necessaria una consulenza psichiatrica per un'adeguata terapia farmacologica e una volta ristabilito il tono dell'umore è necessario integrarlo con il supporto psicologico.

È fondamentale prevenire lo sviluppo di sintomi emotivi o comportamentali, che possono creare un marcato disagio o una compromissione significativa del funzionamento sociale o lavorativo (Disturbi correlati a eventi traumatici e stressanti, secondo il DSMV).

Le terapie mediche (chemioterapia, radioterapia, ormonoterapia) causano alcuni effetti collaterali (alopecia o ipertricosi, anoressia, apatia, astenia, ecc..) che possono avere ricadute negative sul paziente, sulla coppia e sulla famiglia.

Il supporto psicologico permane in tutte le fasi della malattia, nel follow up, nella recidiva sino alla terminalità e nell'elaborazione del lutto.

Le cure palliative prevedono una Assistenza domiciliare integrata in stretta collaborazione con l'Hospice, il medico di famiglia, il palliativista e lo psiconcologo per il sostegno al paziente e alla sua famiglia.

È necessario favorire l'integrazione tra lo psiconcologo dell'oncologia ed il collega che opera nell'hospice per garantire la continuità assistenziale.

L'intervento Psiconcologico

L'approccio psiconcologico alle donne affette da CM segue le raccomandazioni proposte dal National Health and Medical Research Council nell'ambito del National Breast Cancer Centre Psychosocial Working Group, messe a punto in un documento dal titolo: "Psychosocial clinical practice guidelines: information, support and counselling for women with breast cancer (2000)". Nel documento sono contenute le linee guida che devono seguire gli operatori in un corretto approccio psicosociale alla donna affetta da CM.

Le linee guida permettono all'operatore di identificare ed affrontare i momenti critici della malattia.

L'intervento psiconcologico si effettua nelle varie fasi della malattia oncologica:

1. comunicazione della diagnosi;
2. comunicazione di recidiva o di progressione malattia;
3. informazioni circa la prognosi;
4. informazioni riguardanti i trattamenti;
5. follow-up e riabilitazione psiconcologica.

Interventi Psicologici

Le tipologie di intervento proposte sono:

- colloquio psicologico-clinico;
- psicoterapia individuale;
- psicoterapia familiare;
- somministrazione test proiettivi e di personalità;
- terapia di gruppo;
- supporto psicologico al time multidisciplinare.

Nell'interesse del paziente e nell'ottica di un miglioramento delle prestazioni erogate è necessario che l'intervento sia effettuato da uno psicologo dedicato e adeguatamente formato che possa seguire le donne con CM lungo tutto il percorso di malattia. In particolare il supporto psicologico è auspicabile nell'ambito del counseling genetico e nella fase di riabilitazione psicologica favorendo modalità di intervento nelle fasi pre e post-operatorie con tecniche di gruppo. Studi recenti hanno dimostrato i concreti benefici prodotti dal supporto psicologico, dalla psicoterapia (di gruppo e di coppia) nel favorire la consapevolezza e l'adattamento alla patologia.

Informativa alla paziente e al MMG ed attivazione case manager

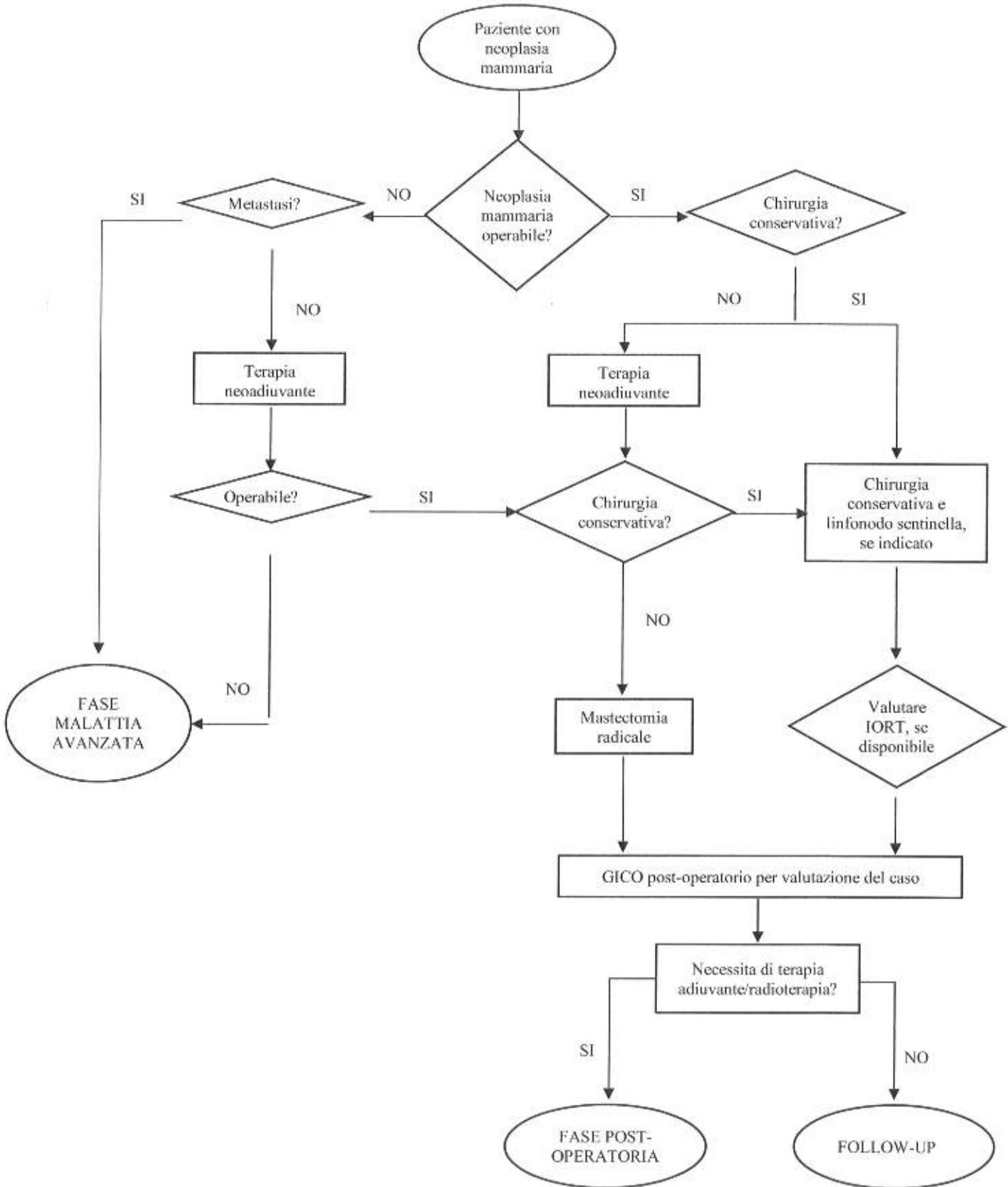
A completamento della fase diagnostica, lo specialista che prenderà in carico la paziente (chirurgo o oncologo) comunica alla paziente il piano clinico-terapeutico ed acquisisce i consensi informati, emette una nota di "presa in carico" rivolta al medico di famiglia. L' infermiere case manager garantisce un'assistenza appropriata e personalizzata del paziente, valutandone i bisogni di natura bio-psico-sociale. Pianifica gli interventi autorizzati dalle varie figure professionali coinvolte in relazione alla valutazione dei bisogni delle pazienti. Comunica gli appuntamenti per gli accessi in chirurgia ed in oncologia/radioterapia.

GICO

Il GICO si riunisce una volta alla settimana per la discussione pre- e post-operatoria dei casi o per i meeting interdisciplinari di aggiornamento (Audit clinico). Esamina la documentazione contenuta nella cartella senologica relativa ai casi da esaminare. Redige il piano clinico-terapeutico (referto collegiale) su carta intestata del GICO, con firma dei professionisti presenti all'incontro. Il compito di coordinare il GICO, di convocare le riunioni, di stendere un verbale delle stesse e di curare la refertazione dei singoli casi esaminati è affidato al Direttore clinico del centro coadiuvato dall' infermiere case manager. Lo stesso si fa promotore dell'approccio multidisciplinare e del pieno coinvolgimento dei partecipanti agli incontri multidisciplinari.



FASE PRE-OPERATORIA E CHIRURGICA



LEGENDA

- INPUT E OUTPUT
- ATTIVITA' O FASI
- SNODI DECISIONALI



FASE PRE-OPERATORIA E CHIRURGICA

RACCOMANDAZIONE:

Nei casi di pazienti che devono essere sottoposti a terapia medica o chirurgica e che hanno avuto una diagnosi in altra sede, prima di procedere a qualsiasi trattamento, è fortemente raccomandato che i patologi della Breast Unit rivedano i preparati istologici.

Questi ultimi andranno richiesti a cura del paziente.

Terapie Neo-Adiuvanti

In diversi studi è stato dimostrato come l'uso della chemioterapia neoadiuvante porti a una riduzione del tumore in oltre l'80% delle pazienti, con una risposta patologica completa compresa tra il 10-40%. Numerosi trials hanno dimostrato, se pur con differenti risultati (30-85%), come pazienti candidate alla mastectomia abbiano, in seguito al trattamento chemioterapico neoadiuvante, potuto beneficiare di un trattamento conservativo. Questi studi hanno altresì dimostrato una curva di sopravvivenza sovrapponibile per le pazienti sottoposte prima e per quelle sottoposte dopo alla chemioterapia.

Indicazioni e controindicazioni

Nelle pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato non operabile (stadio IIIB, IIIC e carcinoma infiammatorio) una terapia sistemica primaria deve essere presa in considerazione in prima intenzione, in accordo con una valutazione multidisciplinare. In caso di sospetto coinvolgimento cutaneo (edema della cute, inclusa la pelle a buccia d'arancia) che non si configuri come carcinoma infiammatorio, va valutata la biopsia cutanea per una migliore stadiazione ed ottimizzazione delle terapie successive.

La terapia neoadiuvante non è necessaria in quelle pazienti già candidate alla terapia conservativa, ma resta comunque una valida alternativa in quelle donne candidate alla terapia conservativa con linfonodi clinicamente e patologicamente coinvolti (cN1: metastasi nei linfonodi ascellari I-II livello omolaterali mobili o mammari interni omolaterali) e/o tecnicamente difficilmente operabili (cN2 metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali livello I-II fissi cN3 metastasi nei linfonodi sovra o sottoclaveari omolaterali o nei mammari interni + linfonodi ascellari I e II livello), onde ottimizzare il trattamento chirurgico.

In assenza di coinvolgimento linfonodale (cN0), indicazione essenziale per effettuare la chemioterapia neoadiuvante è che vi sia alla diagnosi indicazione certa di chemioterapia adiuvante (>cT1c palpabile, T>1cm ecografico, tumore triplo negativo o HER2 positivo).

Sarà discussa collegialmente la proposta di una terapia neoadiuvante nelle pazienti con malattia multicentrica e/o con microcalcificazioni estese, con malattie vascolari del collagene in fase attiva che controindicano la radioterapia (in particolare sclerodermia, lupus e dermatomiosite, precedente RT locale o locoregionale, impossibilità di mantenere la posizione di trattamento radiante) o nel caso di carcinoma della mammella maschile. In caso di carcinoma della mammella ereditario, BRCA1/2 positivo non vi è controindicazione ad un trattamento neoadiuvante che andrà condiviso con la paziente a prescindere dalla eventuale decisione di una mastectomia profilattica. Non sono candidati a terapia neoadiuvante tumori non palpabili o clinicamente non valutabili.

Da valutare caso per caso in presenza di carcinoma lobulare infiltrante e carcinoma retroareolare.

Il chirurgo che propone la terapia neoadiuvante deve esplicitarne la motivazione.

Stadiazione loco-regionale pre terapia neoadiuvante

Ogni paziente che deve essere sottoposta a chemioterapia neoadiuvante, deve essere sottoposta ad esame microistologico per definire le caratteristiche biologiche della lesione e deve eseguire mammografia ed ecografia ed eventuale RM prima di iniziare il trattamento.

Al termine di questo, gli esami radiologici vanno ripetuti (di norma solo sulla mammella malata), lo studio radiologico della mammella contro laterale va effettuato nuovamente solo se trascorsi 6 mesi dall'ultima mammografia oppure se è comparsa sintomatologia clinica prima di pianificare l'intervento chirurgico.

In caso di linfonodi ascellari clinicamente e/o ecograficamente sospetti, si consiglia di eseguire la microistologia.

Nel caso di linfonodi sovra o sottoclaveari clinicamente e/o radiologicamente sospetti, si consiglia di valutare l'accertamento cito-istologico per una più corretta stadiazione clinica e decisioni terapeutiche successive.

In sede GICO preneoadiuvante va definito lo stadio clinico cT e cN con le caratteristiche della immunohistochimica.

Durante il trattamento chemioterapico è importante valutare clinicamente e periodicamente il quadro per riscontrare tempestivamente un'eventuale progressione di malattia.

Chirurgia ascellare dopo terapia neoadiuvante: (AIOM 2019)

In pazienti cN0 è di norma effettuata la biopsia del linfonodo sentinella come unica modalità di stadiazione ascellare dopo CHT neoadiuvante.

Pazienti cN+: Una linfadenopatia ascellare metastatica (cN1) confermata citoistologicamente, che al termine della CHT diventi cyN0, non è una controindicazione assoluta al LS.

AIOM 2019 Due metanalisi hanno confermato che dopo terapia neoadiuvante, in caso di negativizzazione dei linfonodi inizialmente positivi, la biopsia del linfonodo sentinella è associata ad un tasso di identificazione del 90-94% con un tasso di falsi negativi che si riduce al 8-10% nel caso sia possibile reperire ed analizzare almeno 3 linfonodi sentinella.

In caso non si localizzi il linfonodo biopsizzato si procederà al sampling.

Qualora il LS mostri la presenza di malattia residua (ogni deposito tumorale dopo CHT diverso da ITC) alla paziente può essere proposta la linfadenectomia ascellare.

In caso di macrometastasi rimane indicata la dissezione ascellare, l'atteggiamento in caso di ITC verrà valutato caso per caso.

Al di fuori di trials clinici non ci sono dati che attualmente autorizzino la procedura del SNB in pazienti con coinvolgimento iniziale cN2-cN3; in tali pazienti va eseguita la ALND anche in caso di negativizzazione clinico strumentale.

Terapia sistemica nel setting neoadiuvante

Quando clinicamente indicato, la terapia medica neoadiuvante si avvale di schemi di chemioterapia sequenziale contenenti antracicline e taxani. Nei carcinomi HER-2 positivi la chemioterapia è associata alla somministrazione di trastuzumab (e pertuzumab nelle pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva, dopo approvazione della rimborsabilità da parte dell'AIFA).

Non vi è necessità di un ulteriore trattamento chemioterapico adiuvante se è stata effettuata una precedente chemioterapia neoadiuvante completa per 6-8 cicli. Nel caso di una mancata risposta al trattamento chemioterapico neoadiuvante, la strategia post-chirurgica va comunque individualizzata. In particolare se la paziente non ha ricevuto antracicline e/o taxani in fase pre-chirurgica potrebbe ricevere questi farmaci in fase adiuvante nelle forme Luminal B like o triplo-negativo oppure capecitabina da discutere in ambito multidisciplinare. In caso in cui si utilizzi la capecitabina la radioterapia dovrà precedere tale trattamento. In caso di malattia HER2 positiva potrà essere proposta, previa discussione collegiale, l'indicazione al TDM-1 (come da studio KATHERINE) in sostituzione al trastuzumab per un anno complessivo, da discutere in ambito multidisciplinare.

La terapia endocrina adiuvante è indicata in presenza di espressione dei recettori ormonali su campione biotico pre-trattamento neoadiuvante.

Il trattamento con trastuzumab adiuvante va somministrato in monoterapia per completare un anno totale di trattamento (compreso il tempo di somministrazione in concomitanza con la chemioterapia prima della chirurgia). La pCR viene definita come ypT0/is ypN0: assenza di residuo invasivo su mammella e/o su linfonodi; residuo non invasivo ammesso.

Schemi di Chemioterapia Neo-Adiuvante suggeriti

HER2-negativi: EC/AC x 4 dose-dense → Docetaxel x 4 cicli o Paclitaxel settimanale per 12 cicli

EC/AC x 4 → Docetaxel x 4 cicli o Paclitaxel settimanale per 12 cicli

In casi selezionati, schemi senza antracicline, come Taxani in monoterapia, CMF, TC

HER2-positivi: EC/AC x 4 dose-dense → Docetaxel x 4 cicli o Paclitaxel settimanale per 12 cicli + Trastuzumab fino ad 1 anno di terapia (+/- Pertuzumab sec indicazioni AIFA)

EC/AC x 4 → Docetaxel x 4 cicli o Paclitaxel settimanale per 12 cicli + Trastuzumab fino ad 1 anno di terapia.

In casi selezionati, valutare:

- Schemi senza antracicline come TCH;
- In pazienti a rischio cardiologico, uso di antracicline liposomiali.

Ormonoterapia Neo-Adiuvante

L'ormonoterapia neoadiuvante è riservata a pazienti in post-menopausa con carcinoma Luminal A in assenza di indicazione e/o in caso di controindicazioni alla somministrazione di chemioterapia o rifiuto all'uso di chemioterapia, anche in fase adiuvante. Consigliata terapia con inibitori delle aromatasi per almeno 6-8 mesi prima dell'intervento chirurgico.

Chirurgia della mammella

Lo scopo della chirurgia oncologica della mammella è eseguire interventi radicali dal punto di vista oncologico ma conservativi dal punto di vista anatomico, permettendo quindi un risultato estetico quanto migliore possibile secondo i principi di chirurgia oncoplastica.

Per questo è fondamentale che il chirurgo valuti la paziente in fase pre-operatoria per decidere l'approccio chirurgico migliore, alla luce degli esami radiologici, della situazione clinica generale, delle dimensioni della mammella e del tumore. Fondamentale a questo proposito è l'aver una diagnosi citologica o istologica. La paziente, qualora fosse possibile la terapia conservativa, deve essere informata sulle varie possibilità chirurgiche: terapia conservativa, mastectomia con o senza ricostruzione. Per le lesioni non palpabili deve essere eseguito un centraggio su guida ecografica o mammografica (microcalcificazioni). L'incisione deve tener conto del risultato estetico finale e della possibilità di un'eventuale mastectomia futura. Il chirurgo, asportato il tumore, lo orienta per l'anatomo-patologo che dovrà valutare assenza di tumore lungo i margini di resezione.

La chiusura della breccia chirurgica tiene conto della sede dell'escissione e della quantità del tessuto asportato; ogni premura deve essere presa per un risultato estetico ottimale.

Chirurgia conservativa della mammella

L'approccio conservativo si fonda sul trattamento sequenziale chirurgico (asportazione del tumore con margini di resezione liberi da neoplasia all'esame istologico definitivo) e radioterapico.

Costituiscono controindicazioni alla esecuzione dell'approccio conservativo: impossibilità di accedere ad un centro di RT, condizioni fisiche generali o psichiche compromesse, presenza di microcalcificazioni diffuse maligne o anche sospette, tumori multicentrici, nonché le controindicazioni specifiche alla RT (gravidanza, impossibilità di mantenere la posizione di terapia, malattie del collagene in fase attiva in particolare sclerodermia, lupus e dermatomiosite, precedente RT locale, volume mammario non ottimale).

La chirurgia conservativa trova applicazione in caso di tumori unici o multifocali le cui dimensioni massime possono variare secondo la grandezza della mammella. I margini di resezione possono essere considerati soddisfacenti quando vi è *no ink on tumor* nelle forme infiltranti. In presenza di margini positivi dovrebbe essere eseguita una ulteriore chirurgia o una mastectomia. La presenza di un margine microscopicamente focalmente positivo, senza estensiva componente intraduttale (EIC – 25%), in assenza di indicazione all'intervento di radicalizzazione, potrebbe essere suscettibile di dose più elevata di boost RT.

La presenza di LIN/LCIS sui margini di resezione non rappresenta un'indicazione al reintervento.

Biopsia del linfonodo sentinella

La biopsia del linfonodo sentinella è indicata per la stadiazione del cavo ascellare nei tumori mammari stadi iniziali (I-II) con linfonodi ascellari clinicamente negativi, o con linfonodi clinicamente sospetti ma con accertamento cito-istologico negativo, in quanto comporta una forte riduzione della morbilità del trattamento con dati equivalenti sulla sopravvivenza rispetto alla ALND.

La biopsia del linfonodo sentinella può essere proposta anche nelle seguenti circostanze cliniche:

- a) nei tumori multipli candidati alla chirurgia conservativa;
- b) nei carcinomi duttali in situ quando viene effettuata una mastectomia;
- c) dopo precedente chirurgia mammaria e/o ascellare;
- d) dopo terapia preoperatoria/neoadiuvante, con linfonodi citologicamente e clinicamente negativi;
- e) nei pazienti cN1 negativizzati (almeno 2/3 linfonodi captanti esaminati) dopo chemioterapia neoadiuvante.

Non è indicata la procedura del BLS in caso di mastite carcinomatosa (T4d) e nei tumori T4 (T4a, T4b, T4c).

Individuazione scintigrafica e biopsia radioguidata del linfonodo sentinella

I LS sono i primi linfonodi regionali che drenano direttamente la linfa dal tumore primitivo e che, quindi, per primi ricevono le cellule che metastatizzano per via linfatica.

Attualmente l'identificazione e BLS, così come raccomandato dalle più recenti linee guida internazionali prevedono l'esecuzione di due distinti procedimenti: la localizzazione scintigrafica e la biopsia radioguidata dei LS oppure si possono utilizzare altre tecniche di individuazione approvate dall'AIFA.

La localizzazione scintigrafica dei LS avviene eseguendo una linfoscintigrafia, lo stesso giorno o quello precedente l'intervento chirurgico. La tecnica prevede l'inoculo cutaneo superficiale (intradermico, subdermico, periareolare o subareolare) di un radiofarmaco (37-150MBq di ^{99m}Tc-NANOCOLL) e, dopo almeno 30-60 minuti, l'acquisizione di immagini scintigrafiche in grado di evidenziare eventuali LS. Il medico nucleare, in base alle immagini acquisite, provvede a tatuare sulla cute ascellare la proiezione dei LS rivelati. Il processo si chiude con un report firmato dal medico nucleare, contenente tutte le immagini scintigrafiche acquisite, la tecnica e l'attività radioattiva utilizzata, il numero dei verosimili linfonodi sentinella individuati ed eventuali altre annotazioni. Unico responsabile della procedura è il medico nucleare, che la esegue sulla base di una richiesta scritta correlata di tutte le indagini strumentali e cliniche eseguite dalla paziente.

La biopsia radioguidata dei LS avviene utilizzando una particolare sonda intraoperatoria, di idonee caratteristiche tecniche e sottoposta ai periodici controlli di qualità previsti dalle normative. La sonda è in grado di localizzare in profondità il segnale radioattivo dei LS, partendo dal tatuaggio cutaneo superficiale eseguito in precedenza dal medico nucleare. Localizzati i LS il chirurgo provvede all'escissione ed all'invio a "fresco" per l'esame istologico estemporaneo. Responsabile del corretto "funzionamento" intraoperatorio della sonda è il medico nucleare. La procedura si conclude con un report contenente i conteggi preoperatori, intraoperatori e postoperatori, firmato dal medico nucleare o dal chirurgo, ognuno per le proprie competenze.

L'analisi è condotta in sede intraoperatoria con la metodica estemporanea.

Biopsia del linfonodo sentinella: valutazione anatomo-patologica

Eventuali linfonodi sentinella multipli devono essere identificati ed inclusi separatamente.

Il materiale deve essere inviato al laboratorio di anatomia patologica "a fresco" nel caso di esame intraoperatorio, o fissato in formalina, in idoneo contenitore, per l'esame istologico definitivo.

È necessario valutare sempre il SN macroscopicamente in prima istanza (esame ad occhio e valutazione della consistenza alla palpazione). Il tessuto adiposo eccedente va rimosso con attenzione, salvaguardando la capsula del linfonodo.

Vanno riportate le dimensioni del linfonodo/i (lunghezza, larghezza e spessore: in particolare, la misurazione dello spessore è indispensabile per stabilire e monitorare il numero/intervallo delle successive sezioni istologiche).

Quando le dimensioni lo permettono (4-5 mm di spessore) il linfonodo va tagliato macroscopicamente in 2 parti lungo l'asse maggiore dalla capsula all'ilo; se di dimensioni superiori va tagliato lungo l'asse minore ogni 1-2 mm (ad esempio, in un linfonodo di 9 mm di spessore vanno eseguiti almeno 4 prelievi).

È sufficiente un solo prelievo di qualsiasi LS macroscopicamente metastatico. I linfonodi macroscopicamente negativi vanno campionati in toto ed esaminati istologicamente: nei linfonodi di maggiori dimensioni ciò può comportare l'allestimento di più inclusioni, mentre quelli più piccoli potranno essere valutati in un'unica inclusione.

Le inclusioni devono essere sezionate in modo da permettere, come obiettivo minimo, l'identificazione dei depositi metastatici di ≥ 2 mm (metastasi).

Si raccomanda tuttavia di porsi come standard il riconoscimento anche delle micro metastasi e delle ITC.

Per la ricerca di ITC, si devono utilizzare indagini di immunistochemica con anticorpi anticitocheratine AE1/AE3.

L'immunocitochemica con citocheratina è opzionale, secondo quanto indicato dalle linee guida Europee. Il Philadelphia consensus statement sui SN suggerisce l'uso della citocheratina per casi speciali come incertezza diagnostica sul preparato Ematossilina Eosina (EE) o come il carcinoma lobulare invasivo come tumore primario.

Qualora vi siano possibili indicazioni di patologia di altra natura (es. linfoma), il linfonodo esce dal protocollo del LS.

I referti devono includere:

- Il numero totale di linfonodi sentinella ricevuti;
- Qualsiasi coinvolgimento macroscopico se visto;
- Il numero di linfonodi coinvolti da malattia metastatica;
- L'estensione della malattia metastatica (si raccomanda l'adesione alle categorie pN della più aggiornata edizione della classificazione TNM dei tumori maligni). Se più foci metastatici sono stati identificati in un linfonodo, deve essere riportato il più grande;
- La presenza di aree di fibrosi cicatriziale in caso la paziente fosse stata sottoposta a terapia neoadiuvante;

Il suffisso (sn) deve essere usato quando lo stato linfonodale è stato determinato solo sulla base della biopsia del LS;

- Se sono state usate tecniche speciali (minore distanza tra le sezioni multiple, immunocolorazioni,

analisi molecolari) e se il coinvolgimento linfonodale è ricercato solo con metodi di immunohistochimica o molecolari, questo fatto deve essere evidenziato nel referto;

- Si raccomanda di esplicitare il protocollo usato e se la positività è stata verificata solo sulla base della IHC o dell'immunocitochimica;
- L'analisi molecolare al momento non viene raccomandata. Le cellule isolate tumorali, se riscontrate, vanno incluse nel referto, ma non è raccomandata la loro ricerca sistematica.

Linfoadenectomia

I carichi metastatici linfonodali si dividono in metastasi (diametro massimo ≥ 2 mm), micrometastasi (diametro massimo $\geq 0,2 < 2$ mm) e cellule tumorali isolate (ITC, < 0.2 mm o < 200 cellule).

Date le ridotte dimensioni e la loro importanza, la misurazione è obbligatoriamente eseguita con microscopio idoneo. Per quanto possibile, il patologo fornirà anche informazioni riguardo al rapporto dimensione della metastasi/dimensioni del linfonodo, localizzazione della metastasi (nei seni capsulari, nei seni midollari, all'ilo linfonodale), superamento della capsula linfonodale.

La linfoadenectomia è obbligatoria in presenza di:

- LS metastatici in numero maggiore di 2.
- LS con particolari caratteristiche di rischio a giudizio del patologo intraoperatorio, quali ad esempio, superamento della capsula linfonodale;
- linfonodi ascellari non sentinella altamente sospetti all'esplorazione intraoperatoria del cavo ascellare, positivi per metastasi all'estemporanea intraoperatoria
- linfonodo sentinella positivo in pazienti con storia di malattie del collagene o altre situazioni che controindicano trattamento RT
- nei T4 e nel carcinoma infiammatorio.
- mastectomia con linfonodo sentinella positivo (se al di fuori di studi clinici).

In caso di uno o due linfonodi metastatici ed un terzo negativo si può omettere la linfoadenectomia.

In caso di mancato reperimento del linfonodo sentinella si procede al sampling.

Qualora il superamento della capsula si renda manifesto all'esame istologico definitivo, verranno discusse in sede di GICO le opzioni terapeutiche possibili. Nel caso si opti per la linfoadenectomia questa potrà essere effettuata dopo chemioterapia adiuvante. La comunicazione verrà data alla paziente dal chirurgo e/o oncologo.

Le pazienti con diagnosi biptica di carcinoma della mammella invasivo e:

1. Linfonodi clinicamente negativi;
2. Carcinoma operabile, cT1-T2;
3. Che non hanno effettuato chemio- o ormono-terapia neoadiuvante;
4. sottoposte a chirurgia conservativa con riscontro all'intervento fino a 2 LS metastatici ma con almeno un 3° linfonodo negativo, che siano fit per il trattamento radiante;

possono non essere sottoposte a linfadenectomia ascellare, previo consenso informato all'intervento chirurgico sempre preceduto da un colloquio con ogni paziente per una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio con accettazione della terapia medica adiuvante selezionata in base alle caratteristiche molecolari del tumore. In questo setting di pazienti va considerata la radioterapia sulla mammella con campi tangenziali o high tangent. Queste pazienti verranno seguite con visita medica senologica ed ecografia del cavo ascellare e della mammella ogni 6 mesi dalla data dell'intervento chirurgico per i primi 36 mesi e quindi annuale con mammografia dopo 6 mesi dal termine della radioterapia e quindi annuale.

Mastectomia

La mastectomia comprende l'asportazione di tutta la mammella comprendente parte della cute e del complesso areola-capezzolo ed è eseguita quando non c'è possibilità di eseguire la terapia conservativa o quando è la paziente stessa a richiederlo.

Le pazienti candidate a quest'intervento devono essere informate sulla possibilità di eseguire contestualmente la ricostruzione mammaria.

Anche per le pazienti candidate a intervento demolitivo, nel caso in cui non vi sia evidenza clinica o radiologica di coinvolgimento linfonodale, può essere eseguito lo studio del linfonodo sentinella.

Le tecniche di mastectomia possono essere varie. La classica mastectomia secondo Madden rimane un caposaldo chirurgico, ma in pratica oggi si possono eseguire interventi di mastectomia conservando la cute (skin sparing mastectomy) o il complesso areola-capezzolo (nipple sparing mastectomy), con ricostruzione immediata con protesi o con l'inserimento di espansore, ottenendo comunque un buon controllo delle recidive loco-regionali.

La "nipple sparing mastectomy" è indicata in tutti i casi in cui c'è indicazione alla mastectomia, ma non deve essere presente infiltrazione della cute e l'esame istologico intra-operatorio del tessuto mammario sotto-areolare deve essere libero da infiltrazione tumorale.

La "skin sparing mastectomy" ha le stesse indicazioni della "nipple sparing mastectomy" ma deve essere eseguita se c'è infiltrazione del complesso areola capezzolo.

La "skin reducing mastectomy" presenta caratteristiche analoghe alle precedenti, ma viene applicata in caso di mammelle molto voluminose e ptosiche e prevede l'asportazione dell'eccesso cutaneo. Nel polo inferiore si allestisce un lembo dermico che viene fissato al muscolo pettorale per fornire protezione alla protesi. Il complesso areola-capezzolo viene asportato e (in caso di tumori distanti almeno 2 cm dal NAC) il tessuto retroareolare viene esaminato in estemporanea. Se il risultato dell'esame estemporaneo è negativo, il complesso areola-capezzolo viene reimpiantato.

Il carcinoma LCIS

L'associazione tra LCIS ed aumentato rischio di insorgenza di carcinoma mammario omo e controlaterale è riconosciuta, pertanto viene considerata un indicatore di rischio (AIOM 2019).

È trattato con terapia conservativa, non necessita di terapie adiuvanti, ma di accurato follow-up.

Variante pleomorfa di LCIS (PLCIS)

Nell'ambito del LCIS è stata identificata una variante istologica, denominata LCIS pleomorfo (PLCIS) con comportamento biologico più aggressivo.

Il PLCIS è costituito da cellule con marcato pleomorfismo, nuclei grandi ed eccentrici. Spesso vi è il riscontro di necrosi centrale e calcificazioni. Rispetto al classico LCIS, la variante pleomorfa sembrerebbe avere una potenzialità di evoluzione verso il carcinoma infiltrante simile a quella del DCIS. Questo tipo di carcinoma necessita dello stesso approccio terapeutico chirurgico del DCIS, ma la radioterapia in questi casi non è indicata.

Il carcinoma DCIS

Si definisce DCIS un tumore duttale le cui cellule neoplastiche non invadono la membrana basale. A oggi la diagnosi di questo tumore è notevolmente aumentata grazie ai programmi di screening (>15%). Il DCIS può presentare caratteristiche molecolari differenti, per cui è differenziato in basso o alto grado.

Il DCIS può presentarsi sotto forma di lesione nodulare o, più frequentemente, in forma di microcalcificazioni. Nella programmazione dell'intervento è importante il loro riconoscimento pre-operatorio (centraggio ecografico o mammografico). Essendo spesso queste lesioni non papabili devono essere localizzate in fase preoperatoria.

Chirurgia

La terapia del DCIS è in base all'estensione della malattia. Nei DCIS sottoposti a chirurgia conservativa non vi è in genere indicazione alla biopsia del linfonodo sentinella eccetto in caso di tumori > 2cm.

Esistono altre indicazioni alla BLS nel DCIS:

- opacità di massa o microcalcificazioni diffuse;
- lesione palpabile/multifocale/multicentrica;
- G3, comedocarcinoma.

Il pezzo operatorio deve essere inviato al patologo per lo studio dei margini che devono essere liberi da neoplasia per almeno 2 mm.

Il DCIS può essere distinto in basso ed alto rischio in base alle caratteristiche descritte nella seguente tabella:

Tabella n. 8. DCIS distinto in basso e alto rischio.

BASSO RISCHIO	ALTO RISCHIO
DCIS G1 – G2 (senza necrosi) T ≤ 2 cm Margini ≥ 2 mm Post-menopausa	DCIS G3 DCIS multipli DCIS margini < 2 mm DCIS G2 con necrosi

Radioterapia

Per le DCIS ad alto rischio (presenti almeno una delle caratteristiche riportate in tabella) è indicata radioterapia dopo chirurgia conservativa. Per il frazionamento si rinvia allo specifico capitolo. Nelle pazienti con DCIS di basso grado, l'omissione della Radioterapia potrebbe essere presa in considerazione. Laddove si debba procedere alla mastectomia non si ritiene indicata la RT postoperatoria considerabile solo in caso di margine positivo non radicalizzabile.

Terapia sistemica

Se RE sono positivi ($\geq 10\%$), può essere presa in considerazione l'ormonoterapia con tamoxifene per 5 anni nelle pazienti ad alto rischio. Non esiste alcuna evidenza a sostegno della CHT nel trattamento del DCIS.

Carcinoma microinfiltrante

Rappresenta 1% delle forme tumorali della mammella.

Segue iter diagnostico-terapeutico del carcinoma infiltrante. La procedura del BLS è raccomandata. L'incidenza di metastasi linfonodali ascellari varia dallo 0% al 20% nei diversi studi pubblicati (AIRO 2013).

Radioterapia: le indicazioni al trattamento radiante dopo chirurgia conservativa non differiscono da quelle del ca invasivo e del DCIS; è sempre necessaria la RT secondo schema di frazionamento convenzionale o ipofrazionato. Non vi è indicazione alla RT in caso di mastectomia. I dati in letteratura sono limitati.

Valutare un trattamento endocrino in presenza di tali carcinomi con espressione dei recettori ormonali.

Carcinoma occulto

Forma rara con incidenza tra 0,2 e 0,8%, si presenta con metastasi linfonodali ascellari in assenza di evidenza clinico-strumentale di tumore primitivo mammario. In tutti i casi va effettuata una valutazione con eco-mammografia e RM ed esami di stadiazione come nel 3° stadio. Da considerare in tali casi l'esecuzione della PET-TC per escludere altra primitività. In caso di negatività della eco-mammografia e della RM mammaria, la valutazione chirurgica dell'ascella riveste un ruolo essenziale, mentre il trattamento della mammella omolaterale rimane controverso. Le opzioni terapeutiche sono rappresentate essenzialmente dalla mastectomia (con mancato riscontro del tumore nel 30% dei casi) o dalla radioterapia sulla mammella in toto. Non esistono studi che confrontino i due approcci.

In caso di RM mammaria negativa, l'uso della radioterapia è controverso ma la sola osservazione non sembra indicata poiché una successiva manifestazione di carcinoma nella mammella omolaterale è stata documentata nel 40% dei casi. L'iter terapeutico verrà deciso collegialmente dal GICO.

Carcinoma infiammatorio (Mastite carcinomatosa)

È indicata terapia sistemica primaria, previa stadiazione.

Nelle pazienti responder: mastectomia con linfadenectomia, seguita da radioterapia su parete e stazioni linfonodali.

La radioterapia sulla mammaria interna è indicata in caso di positività istologica e/o radiologica. Il trattamento ricostruttivo va valutato e comunque dilazionato.

Nelle pazienti non responder il trattamento va individualizzato.

Malattia di Paget

È un tumore a lentissima evoluzione.

In caso di Paget con manifestazione solo cutanea è indicata la quadrantectomia centrale e BLS, seguite dalla radioterapia complementare o in alternativa la mastectomia.

In caso di Paget associato a nodulo, in genere sottoareolare, saranno le dimensioni e le caratteristiche istologiche di quest'ultimo a dettare la chirurgia ed i successivi trattamenti adiuvanti.

In caso di mastectomia ed assenza di tumore infiltrante, non è indicata la radioterapia postoperatoria.

Filloide e sarcomi

Il filloide benigno, tipo 1 e 2, non va discusso al GICO.

Il tumore filloide maligno è assimilato istologicamente ai sarcomi delle parti molli. I sarcomi ad insorgenza mammaria sono un gruppo di neoplasie istologicamente eterogeneo. Si tratta di tumori molto rari pari a meno dell'1% delle neoplasie mammarie e del 5% dei sarcomi dei tessuti molli. Data la loro rarità, seguono il percorso dei tumori rari possibilmente fin dalle prime fasi di diagnosi, entrando comunque nel percorso GICO.

La resezione chirurgica completa, con margini adeguati, rappresenta il trattamento cardine del sarcoma mammario, essendo l'unico approccio curativo e al contempo il fattore prognostico più importante per la sopravvivenza a lungo termine. La strategia chirurgica non è ad oggi standardizzata e viene proposta sulla base della sede e dimensioni tumorali, possibilità di assicurare margini di resezione oncologicamente adeguati e scelta del paziente, al fine di assicurare un risultato estetico soddisfacente. È ancora controversa la definizione di margine di resezione adeguato. La raccomandazione standard è quella di ottenere margini >1 cm, eccezion fatta per l'angiosarcoma che, a causa della spiccata tendenza alla recidiva locale, impone un intervento di mastectomia o in alternativa una chirurgia conservativa con margini liberi > 3 cm. La dissezione del cavo ascellare non è in genere indicata, salvo interessamento clinicamente/radiologicamente evidente dei linfonodi.

L'indicazione ad un trattamento chemio o radioterapico preoperatorio, nel tentativo di migliorare la resecabilità e la probabilità di ottenere margini negativi, non rappresenta uno standard terapeutico. La chemioterapia adiuvante non è routinariamente raccomandata ed il suo ruolo è dibattuto in quanto non supportata da studi clinici controllati. Può essere utilizzata nel caso di lesione di dimensioni maggiori di 5 cm di alto grado e sempre dopo discussione multidisciplinare e condivisione della scelta con i pazienti. L'alto tasso di recidiva locale dopo intervento chirurgico (fino ad 1/3 dei pazienti operati) giustificerebbe il ruolo

della radioterapia adiuvante. Tuttavia gli studi disponibili riportano risultati contrastanti con tassi di recidiva loco-regionale soddisfacenti, ma impatto incerto sulla sopravvivenza. Pertanto dopo discussione multidisciplinare, la radioterapia adiuvante potrebbe essere proposta in presenza di: lesioni > 5 cm e di alto grado con margini positivi o "close" in cui il re-intervento non sia fattibile. In casi selezionati è considerata un'opzione ragionevole per lesioni comprese tra 2 e 5 cm, di alto grado ed istologia aggressiva. Nei pazienti affetti da tumore filloide maligno la radioterapia adiuvante potrebbe essere proposta in base a studi retrospettivi allo scopo di ridurre il rischio di recidiva qualora questa comportasse una significativa morbidità (ad esempio per prevenire recidiva sulla parete toracica dopo mastectomia). Ciò non si tradurrebbe però, nella maggior parte degli studi, in un aumento della sopravvivenza per cui le linee guida NCCN considerano questa indicazione controversa. È stata recentemente pubblicata una metanalisi del 2019, eseguita su 696 casi, che evidenzia un ruolo della radioterapia adiuvante nella riduzione delle recidive locali e nella prevenzione delle metastasi a distanza. Infine particolarmente complessa è la valutazione nei casi dei sarcomi radio indotti alla luce dei possibili effetti tossici dose relati (fratture costali, fibrosi polmonare, polmonite post-attinica, necrosi dei tessuti molli, cardiomiopatia). Pertanto tale indicazione deve essere posta dopo aver attentamente valutato rischi e benefici connessi al trattamento.

Ruolo diagnostico dell'Anatomia Patologica

Al fine di uniformare le modalità di refertazione delle UU.OO. di Anatomia Patologica della Regione Abruzzo, è stata elaborata una specifica documentazione (Allegati B, C, e D) riguardate lo schema di referto istologico.

Esame estemporaneo intraoperatorio

Per un esame intra-operatorio macroscopico delle lesioni nodulari è anche possibile inviare il pezzo all'attenzione del Patologo.

Raccomandazioni: il periodo di ischemia fredda non deve superare un'ora. Lo stesso dovrà essere recapitato in anatomia patologica entro 30 minuti, ove possibile.

I campioni non sottoposti a esame estemporaneo saranno immersi in formalina in sala operatoria appena asportati (l'ora di inizio della fissazione deve essere annotata sulla richiesta di esame istologico che accompagna il campione).

L'esame istologico estemporaneo intraoperatorio potrà essere effettuato sull'area nodulare sospetta e sui margini escissionali a discrezione del patologo.

I noduli con esame cito-istologico preoperatorio diagnostico non sono sottoposti ad esame estemporaneo intraoperatorio.

"L'apertura" del pezzo spetta al Patologo che esegue una valutazione macroscopica dei margini indicando al chirurgo il margine più vicino alla neoplasia rispetto all'epicentro del carcinoma nel pezzo operatorio. Affinché questo sia possibile il Chirurgo deve posizionare dei punti di repere sui margini circonfenziali di resezione per un agevole orientamento (la metodologia viene concordata con il Patologo) ed in caso di assenza di exeresi cutanea deve inoltre indicare il margine superficiale. È inoltre obbligatorio orientare il lato

della radicalizzazione, per esempio ponendo una clip o un filo, rispettando la direzione del pezzo in precedenza asportato.

La ricerca delle microcalcificazioni in un campione chirurgico di segmentectomia o quadrantectomia può essere effettuata con indagini radiografica (radiografia del pezzo operatorio in due proiezioni) del tessuto asportato, prima del prelievo per esame estemporaneo. Il patologo può prendere visione delle radiografie del pezzo operatorio con le clip di repere del chirurgo, per un più agevole e certo campionamento istologico estemporaneo e "definitivo", sul data-base radiologico. In presenza di lesioni non palpabili/non visibili macroscopicamente (ad es. calcificazioni), quando le dimensioni del pezzo operatorio lo consentono, la procedura ottimale è l'inclusione in toto in blocchi ordinari sequenziali. In questo caso l'estensione della lesione viene definita moltiplicando il numero di livelli consecutivi che la comprendono per lo spessore dei livelli. Qualora questo non sia possibile è raccomandabile eseguire una radiografia del pezzo ed effettuare un campionamento selettivo delle aree corrispondenti alle anomalie mammografiche.

Esame macroscopico

L'esame macroscopico, che è parte integrante dell'esame istologico, deve produrre una descrizione, il più possibile dettagliata, del campione chirurgico pervenuto e delle modalità con cui viene campionato.

I margini di resezione dei campioni da chirurgia conservativa andranno marcati con inchiostro di china o tempere di diversi colori per una loro successiva identificazione e valutazione.

Raccomandazioni: il periodo di ischemia fredda non deve superare un'ora. È necessario indicare sul referto istologico l'ora in cui il pezzo viene immerso in formalina.

Le dimensioni del nodulo neoplastico sono macroscopiche; per tumori più piccoli di 1 cm, la misurazione è microscopica, con un sistema micrometrico.

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 tre inclusioni, comprendendo in alcuni prelievi l'interfaccia con il parenchima non neoplastico.

Valutazione microscopica carcinoma in situ

I parametri patologici da riportare nel referto sono:

- Istotipo in accordo alla classificazione WHO 2019 -
- Grading
- Tipo architetturale
- Presenza di necrosi
- Presenza di microcalcificazioni
- Presenza di microinvasione: deve essere refertata come carcinoma microinvasivo una lesione composta in gran parte da carcinoma in situ, con focolai/o di infiltrazione nello stroma, ognuno dei

quali di dimensioni non superiori a 1 mm (con validazione immunohistochimica utilizzando sempre in associazione gli anticorpi Ck5, CD10 e p63).

- Dimensioni (quando possibile). Quando sul pezzo operatorio è difficile valutare l'estensione (per scarso o assente residuo neoplastico, asportato prevalentemente/completamente in fase diagnostica pre-operatoria) il T è quello rilevabile all'imaging.
- Multifocalità
- Stato dei margini: è necessario indicare la distanza della lesione dal margine più vicino specificando il margine e l'estensione.

Le linee guida NCCN considerano il margine negativo se la lesione non è presente sulla superficie inchiostata "no ink on tumor" come per il carcinoma infiltrante. Recentemente, una metanalisi e una consensus conference hanno concluso che i margini di 2 mm rappresentano lo standard nel CDIS/DIN, trattato con chirurgia conservativa e radioterapia adiuvante, perché associati ad una bassa incidenza di recidive locali. Margini di 2 mm hanno inoltre la potenzialità di diminuire le riescissioni, di ottimizzare i risultati estetici e i costi sanitari. Non ci sono evidenze sulla utilità di avere margini superiori a 2 mm. Con margini negativi, ma inferiori a 2 mm, la riescissione deve essere attentamente valutata dal team multidisciplinare

In generale, sia nel carcinoma infiltrante che nel DCIS, descrizioni patologiche come "vicino, in prossimità, al limite, a ridosso", "che lambisce" etc devono essere abbandonate e sostituite con la misura della distanza delle cellule tumorali dalla superficie del campione inchiostato, con l'ulteriore precisazione di margine indenne.

Si sottolinea che in alcuni casi la valutazione microscopica dei margini può essere limitata da artefatti di tipo termo-elettrico. Alterazioni iatrogene, che impediscono la valutazione dell'architettura e della morfologia cellulare, possono rendere assai difficile, se non impossibile, sia la definizione di margini liberi, sia la diagnosi differenziale ad esempio tra lesioni neoplastiche in situ e lesioni iperplastiche intraduttali, e/o compromettere l'attendibilità di tecniche ancillari (immunohistochimica). In tali casi è utile che il chirurgo lavori con lame "a freddo" oppure con elettrobisturi a potere termico o anche con bisturi a coagulazione elettromagnetica.

- La valutazione dello stato di ER e PgR è oggi raccomandata data l'efficacia della terapia ormonale nel ridurre il rischio di recidiva infiltrante dopo CDIS e CLIS.
- pTNM staging, secondo UICC e anche secondo l'ultimo WHO 2019 il carcinoma lobulare e duttale in situ vanno classificati come pTis.

La biopsia del linfonodo sentinella non è indicata di routine in caso di CDIS/DIN perché l'incidenza di positività è molto bassa (circa l'1%). Tuttavia nei casi di CDIS/DIN diagnosticati alla VABB, ma infiltranti all'esame del campione operatorio, questa sale al 7-14%. Pertanto la biopsia del linfonodo sentinella dovrebbe essere considerata nei casi di CDIS/DIN trattati con mastectomia.

Valutazione microscopica carcinoma invasivo

La lesione maligna invasiva non metastatica è costituita nella maggior parte di casi da carcinomi invasivi. Solo una piccolissima parte può essere costituita da sarcomi, da tumori filloidi maligni e da linfomi primitivi della mammella.

Nel caso di carcinoma invasivo della mammella in sede multidisciplinare, postoperatoria sono da considerare:

- Istotipo sec. WHO 2019. Il carcinoma invasivo può essere di tipo non altrimenti specificato (non speciale, NST); speciale puro o misto.

I tipi speciali di CI possono presentarsi in forma pura o come parte minore di un carcinoma NST. Si raccomanda di diagnosticare il tumore come forma pura solo quando il tipo speciale rappresenta non meno del 90% della lesione. Se il tumore presenta aree di tipo speciale tra il 90 e il 50% della sua totale estensione, potrà essere definito "misto", sotto al 50% rientrerà nel tipo non altrimenti specificato.

- Diametro della componente infiltrante. Questo va riportato nel caso sia diverso da quello riportato nel reperto macroscopico;
- Grado istologico (sec. Elston Ellis 1991): comprende la valutazione di 3 parametri quali formazione di tubuli/acini, aspetti nucleari e mitosi;
- Presenza di componente in situ valutandone la percentuale e/o l'estensione rispetto all'area tumorale e la clivabilità tra le due componenti (infiltrante e in situ);
- Multifocalità del tumore (segnalando se si tratta di istotipi differenti o di grado differente), tenendo presente che il "T" è determinato dalle dimensioni del nodulo maggiore e non dalla somma delle dimensioni di tutti i noduli;
- Presenza (focale /estesa) o non evidenza di invasione vascolare peritumorale;
- Se presente, invasione perineurale peritumorale(opzionale);
- Determinazione dell'infiltrato linfocitario intratumorale (TILs) in caso di tumori triplo negativi seguendo le Raccomandazioni Internazionali per lo score (Salgado International TILs Working Group 2014). Tale determinazione è attualmente opzionale per tumori diversi da quelli triplo negativi. La presenza di infiltrato linfocitario stromale sarà riportata indicando la percentuale di stroma occupata dai linfociti: tali valori percentuali andranno da 0% (assenza di cellule mononucleate) a 100%. Sarà gradato in lieve (compreso tra lo 0 e il 20%), moderato (tra il 21 e il 50%) o severo (il compartimento stromale sarà occupato da linfociti per oltre il 50%);
- Eventuali lesioni associate (opzionale);
- Stato dei margini da indicare sempre per gli interventi conservativi ed in modo opzionale per le mastectomie. Specificare di quale margine si tratta. La distanza della neoplasia dai margini di resezione va specificata anche a livello microscopico specie nei casi in cui sia diversa da quella della descrizione macroscopica. Per la componente in situ va segnalato se la distanza è inferiore

a 2 mm. Per la componente infiltrante il margine viene considerato positivo solo se la lesione raggiunge il colore;

- Stato del o dei linfonodi sentinella, (se non refertati separatamente) o dei linfonodi ascellari se è stata effettuata la linfadenectomia. Nel caso in cui il LNS venga refertato separatamente è opportuno fare riferimento all'esame del LNS. Per i linfonodi ascellari è necessario riportare il numero dei linfonodi positivi rispetto al totale dei linfonodi esaminati;
- La stadiazione TNM (TNM patologico) deve essere sempre riportata a chiusura del referto. È bene sottolineare che la nuova AJCC 2018, contrariamente all'UICC 2017, abolisce la definizione di pTis nel caso in cui il tumore sia composto unicamente da una "neoplasia lobulare in situ";
- La percentuale di cellule proliferanti, Ki-67 positive;
- La percentuale di cellule neoplastiche che presentano iperespressione di HER2 e lo score relativo. In tutti i casi in cui questo venga valutato "2+" (Linee Guida ASCO-CAP 2013 e relative modifiche Raccomandazioni 2018) è necessario procedere con la valutazione dello stato di HER2 con metodica ISH, preferendo quella cromogenica (SISH). Nei tumori ER positivi, HER2 negativi (luminal B like) e con linfonodi ascellari negativi o positivi in numero massimo di 3 possono essere utilizzati test genomici prognostici e predittivi di risposta alla chemio/ormonoterapia.

Diagnostica dopo terapia neoadiuvante:

L'obiettivo "ideale" della Terapia Sistemica Primaria (TSP) è ottenere una risposta patologica completa (pCR) sia sul tumore che sui linfonodi metastatici; questo avviene nel 15-40% dei casi. Vi può essere una risposta patologica parziale (pPR), con riduzione, in proporzioni variabili, della malattia, o nessuna risposta. La risposta patologica del tumore e quella delle metastasi linfonodali non sempre sono simili.

Le dimensioni e le caratteristiche del tumore residuo e lo stato dei linfonodi dopo TSP sono un fattore prognostico d'intervallo libero da malattia. Concettualmente, è noto che:

La risposta tumorale può essere:

- Risposta patologica completa (pCR), suddivisa in:
 - assenza di carcinoma residuo;
 - assenza di carcinoma infiltrante residuo ma presenza di carcinoma in situ.
- Risposta patologica parziale (pPR): presenza di risposta parziale alla terapia, suddivisa in:
 - minima malattia residua (inferiore del 10% della totale area neoplastica);
 - presenza di residuo di neoplasia tra 10-50%;
 - residuo di malattia superiore al 50%.
- Nessuna evidenza di risposta alla terapia: malattia stabile (pSD).

La risposta linfonodale può essere:

- Non evidenza di metastasi né di modificazioni a carico del parenchima linfonodale

- Non evidenza di metastasi con presenza di segni di risposta (fibrosi, etc) che indicano un down-staging legato alla TSP
- Presenza di metastasi associate a segni di risposta
- Presenza di metastasi senza segni di risposta.

Stadiazione ypTNM

La misurazione del tumore infiltrante residuo è molto discussa. I parametri prognostici più importanti sono il grado di regressione e l'indice proliferativo della malattia residua.

- Se presente un'unica localizzazione residua vanno misurate le dimensioni ed il grado di regressione.
- In presenza di focolai multipli attorno o nel contesto dell'area di regressione, misurare il focolaio maggiore di cellule tumorali contigue segnalando la presenza di focolai multipli
- In caso di presenza di malattia residua costituita da isolate cellule tumorali nell'area di sclerosi o da residua angioinvasione con regressione completa del carcinoma infiltrante può essere utilizzato ypTX, associando il grado di regressione tumorale.

Refertazione

È raccomandato l'uso di checklists (scheda mammella) che, soprattutto in patologia mammaria, dove spesso il Patologo si trova di fronte a varie lesioni differenti nello stesso campione chirurgico, aiutano a non tralasciare la trascrizione nel referto di qualche dato utile alla stadiazione, alla terapia o anche solo interessante ai fini di un futuro studio.

Chirurgia Oncoplastica e Ricostruzione Mammaria

La chirurgia oncoplastica permette di unire i principi della chirurgia oncologica (necessità di eseguire interventi radicali) a quello di ottenere il miglior risultato possibile dal punto di vista estetico nell'ambito della chirurgia mammaria conservativa. Preoperatoriamente, verrà valutato ogni caso da sottoporre a chirurgia conservativa per stabilire l'indicazione alla chirurgia oncoplastica in base a:

- Età della paziente;
- Dimensione del tumore in rapporto al seno;
- Localizzazione della neoplasia;
- Desiderio della paziente.

La chirurgia ricostruttiva invece permette la ricostruzione totale del seno dopo interventi chirurgici radicali. La strategia ricostruttiva sarà stabilita dal chirurgo plastico, in base alle indicazioni poste dal senologo e potrà prevedere i seguenti interventi:

- Ricostruzione immediata con protesi dopo "skin sparing mastectomy", "skin-nac-sparing mastectomy" o "skin reducing mastectomy";
- La ricostruzione in due tempi con posizionamento di espansore mammario e successiva sostituzione dell'espansore con protesi mammaria definitiva, con l'ausilio di scaffold di diversa natura (suina, equina, reti di polipropilene titanizzate);

- La ricostruzione con lembi muscolo-cutanei (lembo di gran dorsale, ELD flap, TRAM flap) immediatamente dopo la mastectomia o successivamente a mastectomia e ricostruzione con espansore.

Ricostruzione mammaria

A) Chirurgia Ricostruttiva dopo Quadrantectomia (Chirurgia Conservativa)

La Chirurgia Oncoplastica, quando è presente una indicazione per una chirurgia di tipo conservativo (asportazione parziale di tessuto mammario), permette di unire i principi della Chirurgia oncologica (necessità di eseguire interventi oncologicamente radicali) ai principi della Chirurgia Plastica/Estetica, permettendo di ottenere il miglior risultato possibile dal punto di vista oncologico/estetico/funzionale per la paziente.

Nel corso della valutazione preoperatoria, il Senologo e il Chirurgo Plastico valutano insieme ogni caso da sottoporre a chirurgia conservativa per stabilire la giusta indicazione alla chirurgia oncoplastica in base a:

- Età della paziente
- Dimensione del tumore in rapporto al seno
- Localizzazione della neoplasia (quadrante)
- Anamnesi negativa per diabete e/o storia di tabagismo
- Desiderio della paziente

Se esiste una indicazione a questo tipo di chirurgia, i Chirurghi scelgono il tipo di intervento oncoplastico in base al quadrante interessato dalla neoplasia, in quanto per ogni quadrante esiste una possibilità ricostruttiva usufruendo di rimodellamenti mammari tramite lembi di rotazione o avanzamento della mammella stessa.

La mammella controlaterale può essere sottoposta a simmetrizzazione (mastoplastiche additive, pessi e/o riduzione), sempre rispettando il desiderio della paziente.

La Chirurgia Ricostruttiva con lembi perforanti

Dopo quadrantectomie principalmente dei quadranti esterni (QSE, QEE, QIE) è possibile eseguire la ricostruzione usufruendo dei cosiddetti lembi perforanti di vicinanza della mammella; questi lembi, che vengono scolpiti sui tessuti del torace lateralmente alla mammella, si basano sulla presenza di un vaso perforante che viene evidenziato nel preoperatorio tramite ecodoppler o Angio TC.

I lembi perforanti possibili sono:

- Lembo LICAP: perforante delle arterie intercostali laterali, VI o VII (per QEE e QIE)
- Lembo TDAP: perforante dell'arteria toraco-dorsale (per QEE e QSE)
- Lembo LTAP: perforante dell'arteria toracica laterale (per QSE)
- Lembo AICAP: perforante delle arterie intercostali anteriori (QIE e QII)

Sono interventi che necessitano di microscopio o di occhialini da microchirurgia, senza però la necessità di anastomosi vascolari microchirurgiche.

B) La Chirurgia Ricostruttiva dopo chirurgia oncologica radicale (Mastectomie)

In caso di asportazione totale della mammella, la strategia ricostruttiva sarà stabilita dal Chirurgo Plastico, in base alle indicazioni poste dal Chirurgo Senologo.

I moderni interventi di mastectomia prevedono:

- Mastectomia skin sparing
- Mastectomia skin nac sparing
- Mastectomia skin reducing con reimpianto del NAC

1) La ricostruzione con espansori e materiale protesico

Attualmente, gli espansori da utilizzare presenti sul mercato sono tutti di forma anatomica, di superficie testurizzata, comprendenti diverse tipologie sia per quanto riguarda il profilo che la proiezione. La valvola di gonfiaggio è strutturata nel corpo dell'espansore e viene reperita esternamente grazie all'ausilio di un magnete.

Le protesi oggi in commercio prevedono ovviamente molte tipologie e misure; quelle principalmente utilizzate sono

- Riguardo alla struttura: protesi monocamera a contenuto di gel coesivo oppure protesi a doppia camera di Becker con valvola di gonfiaggio esterna;
- Riguardo alla forma: anatomiche o rotonde
- Riguardo alla superficie di rivestimento: testurizzate (nella maggior parte microtesturizzate), lisce, rivestite in Poliuretano.

Sulla scorta di quanto detto, avendo il chirurgo a disposizione questi materiali, potremo avere quindi le seguenti opzioni ricostruttive:

- ✓ Le mastectomie skin sparing e skin nac sparing possono prevedere la ricostruzione sia con espansore posizionato sempre sotto il muscolo grande pettorale, seguite poi dalla sua sostituzione con protesi definitiva dopo gonfiaggio adeguato, sia con posizionamento immediato di protesi, che può essere posizionata o sotto il muscolo grande pettorale, oppure, se è presente una giusta indicazione, sopra il muscolo stesso; in entrambe le opzioni (espansore o protesi) è possibile fare ricorso all'utilizzo delle cosiddette matrici dermiche di derivazione animale o di tessuto biocompatibile, scelta tecnica peraltro attualmente in forte espansione tra i chirurghi (vedi capitolo successivo).
- ✓ Le mastectomie skin reducing prevedono la ricostruzione con protesi definitiva posizionata sotto il muscolo grande pettorale che viene poi coperta nei quadranti inferiori da un lembo dermogrosso di sicurezza suturato al muscolo stesso.

Nell'ambito delle ricostruzioni con materiale protesico, non si possono non menzionare due importanti argomenti che sono strettamente connessi a questo tipo di ricostruzioni: le matrici dermiche ed il Linfoma anaplastico a grandi cellule.

Le matrici dermiche (ADM) sono considerate degli scaffold, dei supporti, che, una volta impiantati, vengono completamente integrati nel tessuto della paziente, trasformandosi in una sorta di nuovo derma che ha lo scopo di proteggere la protesi (o l'espansore) sottostante; le matrici dermiche oggi in commercio possono essere di derivazione animale (porcina, bovina, equina), rese libere dalle componenti antigeniche animali (materiali acellulati) e pronte per essere impiantate, con o senza idratazione a seconda dei materiali, di tessuti biocompatibili (titanio, non riassorbibile e non estensibile, oppure polipropilene riassorbibile).

Per quanto riguarda la loro applicazione, le matrici possono ricoprire parzialmente la protesi o l'espansore (suture al muscolo), oppure possono ricoprire interamente l'impianto (in questo caso solo protesi definitiva) ed essere posizionati sopra il muscolo, risparmiando il sacrificio di quest'ultimo, con buoni vantaggi per la paziente.

È chiaro che anche per l'uso di questi dispositivi esistono delle indicazioni e controindicazioni, che devono essere in linea di massima rispettate. Le indicazioni sono le mammelle medio-piccole, i lembi di mastectomia adeguatamente vascolarizzati (spessore sostenibile), le controindicazioni le mammelle grandi, le pazienti obese, il diabete, una storia di tabagismo, pregressa RT.

Il Linfoma anaplastico a grandi cellule T (BIA-ALCL), è una rara forma di linfoma (2,8 casi su 100.000 protesi impiantate in Italia, dato del 2019) che sembrerebbe essere connesso all'impianto di protesi con superficie macrotesturizzata. Anche se alcuni paesi (Francia, Australia) hanno vietato l'uso di protesi macrotesturizzate e, recentemente, anche quelle rivestite di poliuretano, a tutt'oggi però non esiste un substrato di evidenze scientifiche che supportino la correlazione causale tra l'insorgenza del linfoma e il tipo di protesi mammaria impiantata. Sulla scorta di quanto detto, in Italia il Consiglio superiore di sanità, a seguito di valutazione della letteratura scientifica e di documentazione tecnico scientifica, ha dichiarato che non si ravvedono motivazioni sufficienti per raccomandare il ritiro delle disponibilità commerciali di tali tipi di protesi, consigliando, a chi è portatrice di queste protesi, di sottoporsi a controllo clinici regolari almeno una volta l'anno, senza fornire indicazioni alla rimozione delle protesi in oggetto in assenza di sospetto clinico di BIA-ALCL.

È opportuno comunque fornire alla paziente un'adeguata informazione con tanto di specifico consenso informato preoperatorio.

2) La ricostruzione con materiale autologo

Attualmente, le ricostruzioni con lembi autologhi ricoprono un ruolo sempre più importante; sono ritenuti molto utili in pazienti che devono eseguire la RT, evitando quindi tutte le problematiche legate all'uso di materiale protesico in queste pazienti.

In generale, tali interventi possono essere eseguiti:

- come prima scelta per le pazienti mastectomizzate
- in associazione con l'utilizzazione di protesi ed espansori
- come interventi di riparazione di pregressi interventi di ricostruzione

Le ricostruzioni con lembi autologhi peduncolati prevedono:

- Tram flap (lembo di m. retto addominale)
- Lembo di m. Gran dorsale
- ELD flap (lembo di m. Gran dorsale esteso)
- Le ricostruzioni con lembi rivascolarizzati prevedono l'uso del microscopio operatorio e l'esecuzione di anastomosi microvascolari; prevedono una curva di apprendimento specifica per il chirurgo plastico; tali interventi comprendono:
 - Diep flap (Deep inferior epigastric artery perforator)
 - Sgap flap (Superior gluteal artery perforator)

Il lipofilling/lipostructure è una tecnica chirurgica che attualmente viene resa estremamente sicura grazie a particolari kit che evitano qualsiasi contatto con l'esterno del grasso prelevato dalla paziente e poi reinnestato (circuiti chiusi). Il ricorso al lipofilling, cioè all'innesto di grasso autologo, viene riservato come intervento di rifinitura dopo asportazioni parziali (quadrantectomie) per riparare eventuali asimmetrie o deformazioni del seno operato, ed in alcuni casi, per la ricostruzione completa del seno dopo mastectomia e posizionamento di espansore.

Questa tecnica ha dei limiti quali soprattutto la necessità di più sedute operatorie e l'essere riservata a pazienti con ampia disponibilità di adipociti.

3) Ricostruzione del NAC

A completamento delle precedenti ricostruzioni vi è la possibilità di ricostruzione del NAC; il capezzolo può essere ricostruito tramite lo scollimento di lembi locali sulla cupola della mammella, mentre per l'areola si può ricorrere a innesti sottili di pelle da prelievi inguinali o anche al tatuaggio.

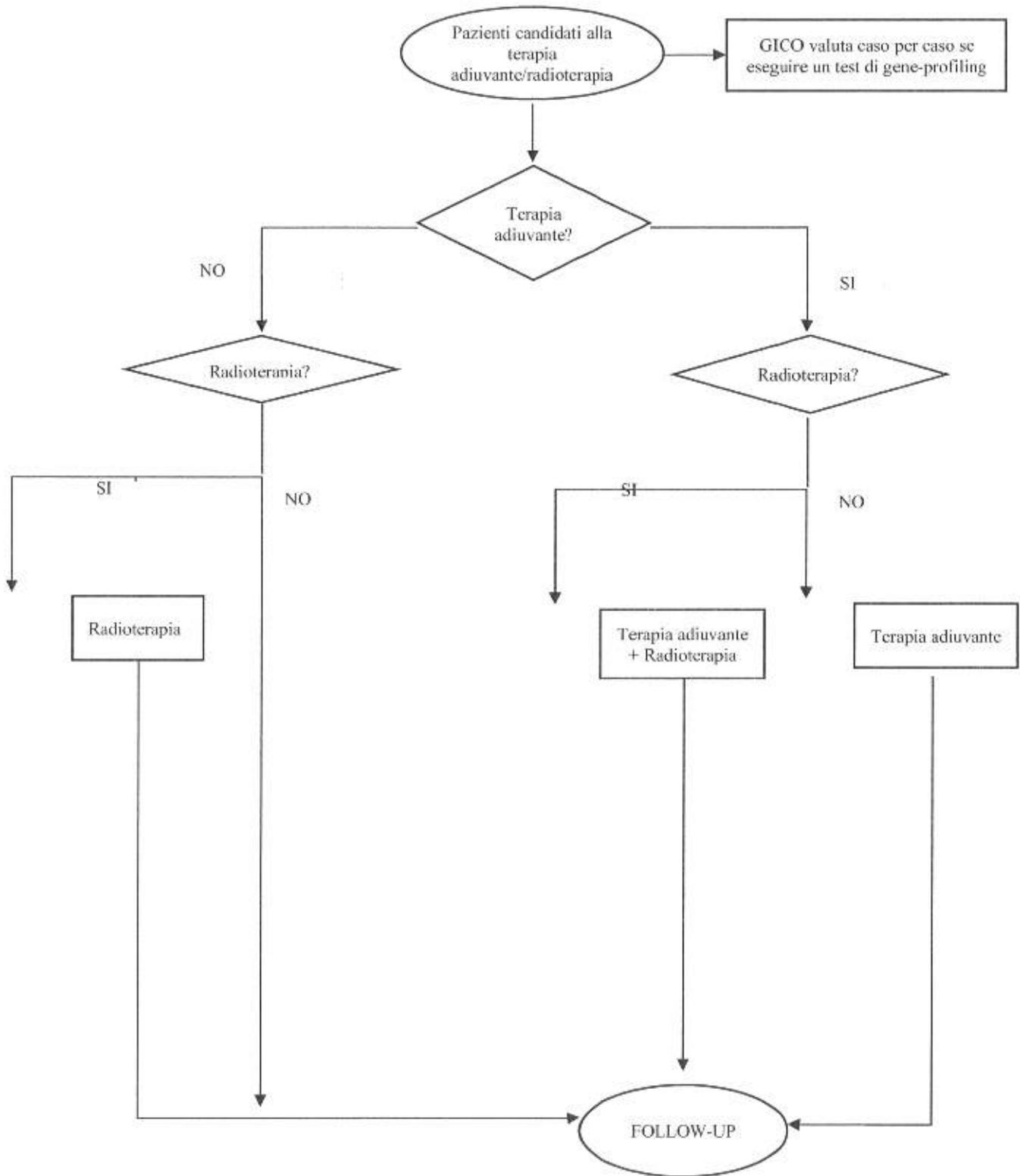
Riabilitazione post operatoria

L'intervento di rimozione del carcinoma mammario può provocare un'alterazione del circolo linfatico per l'asportazione dei linfonodi ascellari. Scopo della terapia riabilitativa post-chirurgica è di ridurre l'edema, il dolore, la contrattura muscolare antalgica e favorire un rapido recupero funzionale. Va riservata alle pazienti sottoposte a linfadenectomia ascellare e alle pazienti che hanno asportato il linfonodo sentinella. Deve essere personalizzata in base alle caratteristiche cliniche valutate dallo specialista fisiatra, va iniziata in seconda giornata post-operatoria dal terapeuta della riabilitazione e proseguita anche alla dimissione in forma ambulatoriale nelle prime due settimane. Solo per le pazienti dove è stata eseguita la linfadenectomia ascellare si programma una valutazione fisiatrica per il primo follow-up a due mesi. I successivi controlli vengono eseguiti ogni 6 mesi con l'obiettivo di prevenire l'insorgenza del linfedema dell'arto operato e diagnosticarlo precocemente per ottimizzare i risultati della terapia. Quando è presente il linfedema, il trattamento riabilitativo deve essere eseguito dal personale specializzato nel linfodrenaggio manuale, bendaggio multistrato e compressione elastica perché le linee guida non riconoscono la validità delle monoterapie. Il trattamento decongestivo del linfedema deve potersi avvalere di tecniche di drenaggio

manuali e strumentali eseguite consequenzialmente sulla paziente a seconda del caso clinico. La paziente viene presa in carico dal fisiatra e dal fisioterapista su segnalazione del case manager per la valutazione pre-operatoria dei casi selezionati dal chirurgo e in seconda giornata post-operatoria quando è sottoposta a linfadenectomia ascellare o asportazione del linfonodo sentinella. In base al programma riabilitativo individuale si eseguono sedute di fisioterapia durante il ricovero e, successivamente, in forma ambulatoriale. Le sedute comprendono esercizi di mobilizzazione articolare, rieducazione posturale, drenaggio linfatico, educazione della paziente a norme igieniche e comportamentali, addestramento ad esercizi da eseguire a domicilio. Qualora la paziente abbia in programma trattamento radiante, è consigliabile sospendere linfo-drenaggio dall'esecuzione della TC di centratura fino al termine della Radioterapia per evitare modifiche volumetriche che possano compromettere la riproducibilità del trattamento.

I successivi follow-up, solo per le pazienti con linfadenectomia ascellare, sono a due mesi e sei mesi; vengono effettuati negli ambulatori ospedalieri di medicina fisica e riabilitazione.

FASE POST-OPERATORIA



LEGENDA

-  - INPUT E OUTPUT
-  - ATTIVITA' O FASI
-  - SNODI DECISIONALI

FASE POST-OPERATORIA

Scopo della terapia medica adiuvante del carcinoma della mammella è di ridurre il rischio di ripresa di malattia e di morte.

La terapia adiuvante deve essere personalizzata in base alle caratteristiche della paziente (età, stato di menopausa, eventuali co-morbidità) e del tumore (dimensioni del tumore, stato linfonodale, caratteristiche biologiche della neoplasia quali: assetto recettoriale, espressione di HER2, attività proliferativa, profili genici). Le caratteristiche biologiche del tumore valutate in immunohistochimica consentono di distinguere 5 differenti tipologie di neoplasia con diverso comportamento biologico e sensibilità all'ormonoterapia, e alla chemioterapia ed alla terapia anti-HER-2:

Luminal A-like

ER-positivo, HER2 negativo, Ki67 basso (<14%)

oppure

ER-positivo, HER2 negativo, Ki67 intermedio (tra 14% e 19%) e PgR \geq 20%

Luminal B-like

ER-positivo, HER2 negativo, Ki67 intermedio (tra 14% e 19%) e PgR negativo o <20%

oppure

ER-positivo, HER2 negativo, Ki67 > 20%

Tabella n. 9. New proposal for surrogate definitions of intrinsic subtypes of HER2-negative, endocrine-responsive breast cancer^a

Intrinsic subtypes	Clinicopathological surrogate definitions
Luminal A	"Luminal A-like" All of: ER-positive HER2-negative And at least one of: Ki-67 low expression (<14%) Ki-67 intermediate expression (14% to 19%) and PgR high expression (\geq 20%)
Luminal B (HER2-negative)	"Luminal B-like (HER2-negative)" All of: ER-positive HER2-negative And at least one of: Ki-67 intermediate expression (14% to 19%) and PgR negative or low expression (<20%) Ki-67 high expression (\geq 20%)

^aER, Estrogen receptor; HER2, Human epidermal growth factor receptor 2; PgR, Progesterone receptor

Il trattamento chemioterapico deve essere possibilmente iniziato entro 30 giorni dall'intervento. Vi è accordo che sono da privilegiare gli schemi di chemioterapia di 3^a generazione contenenti antracicline e taxani. L'aggiunta della terapia biologica con trastuzumab nelle pazienti con tumore HER2 positivo determina un sicuro beneficio in termini di riduzione del rischio di recidiva ed incremento della sopravvivenza globale. Il

trastuzumab dovrebbe essere somministrato concomitante alla chemioterapia contenente taxani, e proseguito per completare 1 anno di terapia. La ormonoterapia adiuvante è indicata in tutte le pazienti con recettori ormonali positivi. La durata deve essere di almeno 5 anni e, se associata a chemioterapia, va iniziata al termine di quest'ultima. Le seguenti indicazioni devono essere modulate in base all'età ed alle eventuali comorbidità delle pazienti. Tutte le pazienti sono invitate a partecipare ai trials clinici approvati dal Comitato Etico.

pN0 pN1mic	Triple negative		T _≤ 0.5cm	Follow-up
			T _≥ 0.5cm	Chemio
	HER2-enriched		T _≤ 0.5cm	Follow-up
			T _≥ 0.5cm	Chemio + Trastuzumab
	Luminal B	HER2+	T _≤ 0.5cm	OT
			T _≥ 0.5cm	Chemio + Trastuzumab + OT
		HER2-	T < 1cm	OT
			T 1-2 cm	- OT o - Chemio + OT se RE & RP < 40%
Luminal A		T < 3cm	OT	
		T _≥ 3cm	Chemio ± OT	
pN+				Chemio ± OT + Trastuzumab
pN 1-3 No linfadenectomia	Luminal A		≥ 65 aa T < 3cm Altro da discutere in ambito GICO	OT

In casi selezionati di tumore T1-T2 anche pN1a, la pianificazione della strategia terapeutica adiuvante può avvalersi, anche alla luce delle raccomandazioni contenute nel Manuale AJCC VIII edizione, di un test di Gene-Profiling (preferibilmente prognostico e predittivo di risposta terapeutica, di livello di evidenza 1, maggiormente raccomandato dalle Linee Guida Internazionali, validato da studi prospettici e con controllo di qualità esterno).

Le indicazioni al test genomico sono quelle contenute nel Decreto Ministeriale del 18 maggio 2021, recante "Modalità di riparto e requisiti di utilizzo del fondo per i test genomici ormonoresponsivo per il carcinoma mammario in stadio precoce", in cui è riportato che l'utilizzo è riservato ai pazienti "a rischio intermedio". Nella seguente tabella contenuta nel decreto sono descritte le caratteristiche dei pazienti "a basso rischio" e quelli ad "alto rischio" per i quali non c'è indicazione per il test genomico:



BASSO RISCHIO	ALTO RISCHIO
Le seguenti 5 caratteristiche:	Almeno 4 delle seguenti caratteristiche:
G1	G3
T1 (a-b) *	T3 – T4
Ki67 < 20%	Ki67 > 30%
ER > 80%	ER < 30%
N negativo	N positivo (> 3 linfonodi non indicazione al test)
*In caso di T1a non è indicato l'accesso al test in presenza di almeno altri 2 parametri favorevoli.	

Il GICO, organismo deputato ad ordinare l'esecuzione del test, trasmetterà alla U.O. di Anatomia Patologica tale decisione. Quindi, il patologo responsabile per il percorso del carcinoma mammario nella ASL, si incaricherà delle fasi di esecuzione del test e della comunicazione del risultato al GICO.

Di seguito sono analiticamente elencate le modalità e i requisiti per l'accesso ai test genomici per il carcinoma mammario ormono-responsivo in stadio precoce così come disciplinate dal DM del 18 maggio 2021.

Nello specifico la gestione del carcinoma della mammella in fase precoce si basa principalmente sul trattamento locoregionale attraverso la sola chirurgia o in combinazione con la radioterapia cui segue la terapia adiuvante nella grande maggioranza di casi. Nel 70% de tumori è presente una iper-espressione dei recettori ormonali che pone l'indicazione a una esclusiva terapia ormonale in aggiunta ai trattamenti suddetti; in alcuni casi, ad esempio nei tumori triple negative o HER2 positivi o quando il rischio di recidiva è sufficientemente alto, vi è indicazione ad aggiungere un trattamento chemioterapico e/o con farmaci a bersaglio molecolare.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi test in grado di valutare l'espressione di geni coinvolti nella regolazione della replicazione cellulare delle cellule tumorali e nella genesi delle metastasi, che permettono di individuare profili genomici specifici per «categorie di rischio» di recidiva.

Tali strumenti hanno la capacità di identificare pazienti alle quali non è possibile assicurare un significativo beneficio con l'utilizzo della chemioterapia adiuvante, e quindi supportano il clinico e la paziente nell'obiettivo di evitare l'esposizione agli effetti tossici dei chemioterapici durante e dopo il trattamento, riducendo i relativi costi sociali e gestionali. Si stima che l'utilizzo di questi test come supporto alla scelta terapeutica in casi selezionati potrebbe comportare una riduzione dal 50 al 75% del ricorso alla chemioterapia adiuvante.

I test genomici, pertanto, rappresentano un valido ulteriore strumento decisionale a disposizione dei clinici che hanno in cura pazienti con carcinoma invasivo della mammella in stadio precoce per le quali non è chiara l'utilità di una chemioterapia in aggiunta alla endocrino terapia.

In questi casi i test genomici integrano l'informazione fornita dagli altri indicatori clinico-patologici, strumentali e molecolari, e insieme alla valutazione dei benefici attesi, delle comorbidità e della preferenza delle pazienti, indirizzano verso l'opzione terapeutica migliore nello specifico caso concreto (medicina personalizzata).

Indicazione, prescrizione, esecuzione, utilizzo e monitoraggio dei test genomici nell'ambito del percorso di cura con garanzia di presa in carico multidisciplinare e di appropriatezza d'uso

Indicazione

I test genomici sono indicati nei casi incerti quando è necessaria l'ulteriore definizione della effettiva utilità della chemioterapia adiuvante post operatoria, in aggiunta alla ormonoterapia, per le pazienti affette da carcinoma mammario in fase iniziale (stadio I-IIIa) con recettori ormonali positivi (ER+) e con recettori del fattore di crescita epidermico umano 2 negativi (HER2-), identificate dopo stratificazione clinica, istopatologica e strumentale radiologica.

I test genomici non sono indicati nei casi in cui la paziente correttamente informata abbia negato il consenso alla eventuale chemioterapia adiuvante né quando, a giudizio clinico dell'oncologo, le caratteristiche e le condizioni cliniche della paziente facciano escludere la possibilità della chemioterapia.

I test genomici non sono altresì indicati per pazienti, sempre con carcinoma in fase iniziale ER+/HER- identificate dopo stratificazione clinico-patologica come a basso rischio di ricorrenza, e perciò candidate alla ormonoterapia senza chemioterapia adiuvante post operatoria, o ad alto rischio di ricorrenza, e perciò candidate alla associazione ormonoterapia + chemioterapia adiuvante post operatoria.

Prescrizione

La prescrizione dei test genomici deve essere effettuata dall'equipe multidisciplinare (GICO) dei Centri di Senologia², identificati nello specifico capitolo del presente documento tecnico (Capitolo 2: Rete Senologica) e che hanno in carico la paziente per l'indicazione, l'esecuzione e il follow up della eventuale chemioterapia adiuvante, tenuto conto delle preferenze espresse dalla paziente, opportunamente informata. Nel rispetto del principio costituzionale di eguaglianza, la prestazione viene assicurata, laddove sussistano i presupposti clinici, indipendentemente dall'appartenenza di genere.

Il centro preposto alla prescrizione deve compilare una scheda/richiesta informatizzata che riporti i parametri che consentono di individuare il livello di rischio della paziente, il successivo risultato del test e il percorso terapeutico intrapreso. Tale scheda dovrà inoltre essere aggiornata con i dati del follow-up annuale.

Nell'adempimento delle funzioni di competenza, i centri di senologia sono tenuti al rispetto delle disposizioni europee e nazionali in materia di protezione dei dati relativi alla salute e dei dati genetici, quali dati personali appartenenti alle categorie particolari di cui all'art. 9 del regolamento UE 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016.

È altresì assicurato il rispetto delle prescrizioni relative al trattamento dei dati genetici contenute nel provvedimento n. 146 del 2019, adottato dal Garante per la protezione dei dati personali, ai sensi dell'art.

² Il Centri di Senologia eseguiranno la valutazione multidisciplinare e l'eventuale richiesta di test adottando i criteri stabiliti di accesso alle prestazioni.

21, comma 1, del decreto legislativo 10 agosto 2018, n. 101, anche relativamente alle informazioni da fornire agli interessati, all'acquisizione del consenso e alla consulenza genetica.

Esecuzione

Il test genomico è erogabile una sola volta (salvo insorgenza di problematiche tecniche nella corretta esecuzione del test non prevedibili ed eccezionali, nonché in caso di nuovo tumore primitivo in sede analoga le cui caratteristiche biologiche potrebbero nuovamente dover richiedere il test) per ciascuna paziente correttamente indicata, anche se non residente in regione Abruzzo. Il test richiesto è eseguito sul campione di tessuto tumorale ottenuto da resezione chirurgica, il più rappresentativo della lesione e adeguatamente fissato in formalina e incluso in paraffina.

Al fine di tracciabilità, e adottando tecniche di cifratura e pseudonimizzazione o altre soluzioni che consentano il trattamento dei dati di cui trattasi nel rispetto delle disposizioni e delle prescrizioni in materia di protezione dei dati relativi alla salute e dei dati genetici, l'Unità operativa di Anatomia Patologica nella quale risiede il materiale su cui sarà eseguito il test utilizza la dicitura univoca «**Test genomici per patologia mammaria neoplastica in stadio precoce istologicamente diagnosticata**», sia che proceda direttamente alla esecuzione, sia che invii il materiale per esecuzione in altra sede.

Nelle procedure ad evidenza pubblica per l'acquisto dei test le regioni e le province autonome devono utilizzare criteri di valutazione basati su evidenze scientifiche aggiornate, di buona qualità e stimate secondo il metodo Grade.

Utilizzo

L'interpretazione dei risultati del test genomico è garantita dall'equipe multidisciplinare del Centro di Senologia che ha in carico la paziente (GICO) per l'indicazione, l'esecuzione e il follow up della eventuale chemioterapia adiuvante.

Per la custodia e la sicurezza dei dati genetici e dei campioni biologici sono adottate, in ogni caso, le cautele dettate nel provvedimento del Garante per la protezione dei dati personali n. 146 del 2019.

Monitoraggio

Ciascun Centro di Senologia assicura la rendicontazione, sia ai fini del monitoraggio dell'utilizzo del fondo di cui all'art. 1, comma 479, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, sia ai fini della verifica di appropriatezza e degli esiti clinici ottenuti con l'impiego dei test genomici in aggiunta ai parametri clinico-patologici, e, in attesa dell'eventuale aggiornamento del nomenclatore tariffario nazionale, utilizza la seguente denominazione: "**test genomici per patologia mammaria neoplastica in stadio precoce istologicamente diagnosticata**".

Ai fini della rendicontazione, ciascun Centro di Senologia della rete senologica (Hub e Spoke) invia **entro e non oltre il 10 gennaio** dell'anno successivo, una relazione attestante il numero, la tipologia e i costi dei test

effettuati nell'anno precedente, all'Agenzia Sanitaria Regionale (ASR) e al Dipartimento Sanità della Regione Abruzzo. Il Dipartimento Sanità provvederà a trasmettere la stessa al Ministero della Salute **entro e non oltre il 31 gennaio**.

Per le pazienti residenti afferenti a centri di cura posti al di fuori della Regione Abruzzo la prestazione è a carico della Regione Abruzzo, mediante compensazione economica tra regione erogante e regione di residenza, che avviene tramite fatturazione diretta. A tal fine l'ASL di residenza rilascia alla paziente una preliminare autorizzazione in tal senso.

Infine, secondo quanto disposto dall'allegato 2 al DM del 18 maggio 2021, *"le regioni e province autonome provvedono a rendicontare l'utilizzo del fondo nell'ambito e con le modalità degli usuali rendiconti e con cadenza annuale; inoltre, comunicano al Ministero una relazione dettagliata riguardo all'uso appropriato, agli esiti clinici e alle variazioni di utilizzo delle risorse (quali il numero di cicli di chemioterapia e di accessi in regime di ricovero e/o ambulatoriale) ottenuti con l'impiego dei test genomici in aggiunta ai parametri clinico-patologici. Per tale relazione le regioni e province autonome si avvalgono dei dati comunicati dai centri oncologici individuati riguardo alla evoluzione dei trattamenti postoperatori, nonché di analisi secondarie dei dati amministrativi sanitari, in forma aggregata e anonima"*.

Chemioterapia adiuvante

Schemi suggeriti:

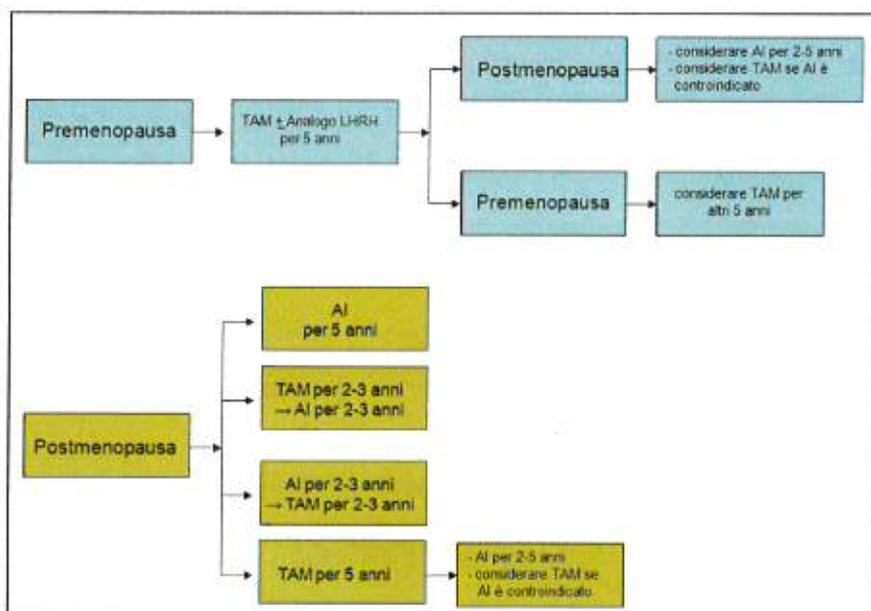
HER2- neg:	TC (docetaxel + ciclofosfamide) x 4 cicli FEC ₁₀₀ x 3 cicli → Docetaxel x 3 cicli EC/AC x 4 → Docetaxel x 4 cicli o Paclitaxel settimanale per 12 cicli
HER2+ pos:	EC x 4 → Docetaxel x 4 cicli o Paclitaxel settimanale per 12 cicli + Trastuzumab TC (docetaxel + ciclofosfamide) x 4 cicli + Trastuzumab TCH (docetaxel + carboplatino + trastuzumab)

Terapia Ormonale Adiuvante post-menopausa

Tamoxifene per 2-3 aa	→	I.A. a completare 5 aa
I.A. per 2-3 aa	→	Tam a completare 5 aa
Alto rischio/HER2+:	→	I.A. per 5 aa



Terapia Ormonale adiuvante



Lo stato di menopausa per la prescrizione degli AI, dovrebbe essere definito da uno dei seguenti criteri:

- Annessiectomia bilaterale;
- Età > 60 anni;
- Età < 60 anni e amenorrea da almeno 12 mesi in assenza di chemioterapia, tamoxifene, toremifene e valori di FSH e estradiolo nei range di menopausa;
- In caso di assunzione di tamoxifene e età < 60 anni, amenorrea da almeno 12 mesi, e valori di FSH e estradiolo nei range di menopausa;
- Non è possibile stabilire lo stato menopausale delle pazienti in trattamento con LHRHa.

In casi selezionati, in postmenopausa, per le pazienti a maggior rischio di progressione di malattia (grading, coinvolgimento linfonodale, etc.), in assenza di effetti collaterali importanti, si può proporre di continuare l'ormonoterapia adiuvante con AI fino a 10 anni di trattamento.

Tumori classicamente a recettori ormonali positivi con istotipo speciale quali i tubulari, mucinosi ed i papillari hanno una prognosi migliore per cui, soprattutto in assenza di interessamento dei linfonodi ascellari, possono essere trattati con la sola ormonoterapia e, se di dimensioni <1cm, non ricevere alcun trattamento sistemico. Alcuni tumori "triplo- negativi" quali il carcinoma midollare, l'adenoido-cistico hanno una prognosi favorevole e, in assenza di interessamento dei linfonodi ascellari e di altri fattori di rischio, non necessitano di trattamenti sistemici adiuvanti.

NOTA: tutte le indicazioni di terapia neoadiuvante ed adiuvante vanno periodicamente aggiornate in accordo con le linee guida della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Fertilità

Tutte le donne in pre-menopausa devono essere informate circa il potenziale impatto della chemioterapia sulla fertilità ed interrogate riguardo il loro desiderio di eventuali future gravidanze. È fondamentale avere traccia in cartella clinica dei colloqui effettuati e l'invio a consulenza con lo specialista della fertilità. Studi clinici randomizzati hanno mostrato che la soppressione ovarica con analoghi LH-RH somministrati durante la chemioterapia in donne in pre-menopausa con tumori negativi per i recettori ormonali potrebbe essere utile nel preservare la funzione ovarica e nel diminuire la probabilità di amenorrea chemio-indotta. Risultati contrastanti sono, invece, emersi da studi retrospettivi riguardo l'effetto protettivo degli analoghi LH-RH sulla preservazione della fertilità in donne con tumori positivi per i recettori ormonali.

Radioterapia post-operatoria

La radioterapia adiuvante viene modulata nelle sue indicazioni in base al tipo di chirurgia eseguita. L'obiettivo della radioterapia è quello di ridurre il rischio di recidiva locoregionale.

Timing

È auspicabile una pianificazione integrata e condivisa dai diversi specialisti per ottimizzare il timing ed evitare potenziali enhancement della tossicità.

È indispensabile conoscere il tipo di farmaci impiegati, il numero di cicli programmati nonché i dati relativi all'eventuale tossicità correlata alla chemioterapia.

La radioterapia non dovrebbe essere somministrata in concomitanza a trattamenti antitumorali che contengano Antracicline e/o Taxani in considerazione dell'aumentato rischio di effetti collaterali su cute, sottocute, polmone e cuore (mammella sinistra).

In casi di trattamento chemioterapico adiuvante la RT verrà eseguita a circa un mese dal termine dello stesso. Non ci sono dati certi in merito alla sequenza ottimale tra ormonoterapia e radioterapia, attualmente l'approccio prevalente è quello concomitante.

La somministrazione di Trastuzumab concomitante alla radioterapia non sembra aumentare la tossicità acuta; non vi sono dati per quanto riguarda la tossicità tardiva.

Nelle pazienti non candidate a chemioterapia, pur in assenza di dati derivanti da studi randomizzati, si ritiene utile iniziare la RT nel più breve tempo possibile, non essendo identificabile una soglia limite. Non ci sono evidenze né cliniche né teoriche che definiscano una soglia temporale per iniziare la RT. Comunemente si ritiene che si debba iniziare, dopo la guarigione della ferita chirurgica, tra 8 e 20 settimane dall'intervento chirurgico. Non è stata individuata una soglia temporale ottimale per le pazienti trattate con chemioterapia neoadiuvante. In un recente studio retrospettivo (The Breast 2018) è stata evidenziata la criticità del lasso temporale che separa la chirurgia dall'inizio RT suggerendo l'importanza di un "ponte" tra i due trattamenti che consenta di evitare dilazionamenti.

Radioterapia dopo chirurgia conservativa

L'irradiazione della mammella in toto è considerata lo standard nel trattamento conservativo del carcinoma mammario.

Nelle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa di età > 70 anni T1, N0, RE + con OT, la RT può essere omessa, previa discussione GICO ed informazione alla paziente. Nelle donne con età ≥ 80 anni o quelle con comorbidità non vi è indicazione alla radioterapia di elezione, da considerare in casi selezionati, se ad elevato rischio di recidiva locoregionale, previa discussione multidisciplinare ed eventuale valutazione multidimensionale geriatrica.

Chirurgia conservativa e positività linfonodale ≥ 4

Si raccomanda l'irradiazione delle stazioni claveari omolaterali, nelle pazienti con 4 o più linfonodi ascellari positivi.

Chirurgia conservativa e positività linfonodale 1-3

In caso di positività 1-3, l'eventuale irradiazione linfonodale va valutata caso per caso in base alla copresenza di due o più fattori di rischio (età < 45 anni, dimensioni del T > 3.5 cm, G3, recettori negativi, invasione linfovaskolare, rapporto linfonodi positivi/linfonodi escissi (Nratio) > 25% con almeno 10 linfonodi escissi, estensione extracapsulare).

Nelle pazienti con positività del linfonodo sentinella che corrispondano a tutti i criteri dello studio Z0011 (T1-T2, positività del SNB, chirurgia conservativa, Radioterapia whole breast pianificata, non esecuzione di terapie neoadiuvanti) e pertanto non sottoposte ad ALND, va considerata la RT personalizzata (tangent, high tangent WB + aree linfonodali).

Partial Breast Irradiation

La Partial Breast Irradiation (PBI) è un approccio terapeutico che prevede l'irradiazione postoperatoria di un volume ridotto di mammella residuo, volto a comprendere il letto operatorio. Pur non rappresentando lo standard dopo chirurgia conservativa, la PBI in pazienti ben selezionate, a basso rischio di recidiva, garantisce un controllo locale non inferiore rispetto alla irradiazione di tutta la ghiandola mammaria (whole breast) ed un miglior profilo di tossicità.

- CRITERI DI INCLUSIONE alla PBI a fasci esterni con Fotoni:
 - Donne di età ≥ 50 anni;
 - Istologia: carcinoma duttale infiltrante unifocale della mammella;
 - Chirurgia conservativa + BLS;
 - Margini chirurgici negativi (no ink);
 - Stadio T: pT1;
 - Stadio N: cN0 e pN0 stage (consentito isolated tumor cells [i+]);
 - Qualsiasi grado tumorale (se pT ≤ 10 mm), G1-2 (se pT tra 11 e 20 mm);
 - Luminal A-like;

- Invasione vascolare non presente;
- BRCA negativo (laddove eseguito);
- Adesione tramite firma di consenso informato.
- CRITERI DI ESCLUSIONE:
 - Donne di età < 50 anni;
 - Istologia: carcinoma lobulare infiltrante e DCIS;
 - Chirurgia oncoplastica;
 - Margini positivi (anche solo focalmente);
 - Stadio T: tutti eccetto pT1;
 - Stadio N: pN+;
 - Invasione vascolare presente;
 - BRCA positivo (laddove eseguito);
 - Evidenza clinica di metastasi a distanza al baseline (tranne in casi selezionati);
 - Terapia sistemica preoperatoria (chemioterapia, terapia ormonale);
 - Patologie che controindicano la RT (es. Malattie del collagene, dermatomiosite, LES o sclerodermia);
 - Qualsiasi patologia medica che compromette la compliance della paziente (es. Parkinson, Epilessia, Corea Huntington,...)
 - Qualsiasi condizione psicologica, familiare, sociale o geografica che possa potenzialmente inficiare la compliance al protocollo e al follow-up;
 - Qualsiasi grave patologia medica, malattie sistemiche non oncologiche, o infezioni attive non controllate;
 - Patologia tumorale negli ultimi 5 anni (eccetto carcinoma basocellulare o squamocellulare della pelle trattati, carcinoma della portio sottoposto a conizzazione), a meno che in remissione clinica al momento della terapia.

Durante il GICO preoperatorio, in base all'età, alla presentazione clinica-radiologica, all'istotipo e, laddove presente, all'immunistochemica, si selezionano le pazienti idealmente proponibili per PBI. In tale sede, unitamente con il Radiologo, si valuta l'opportunità di esecuzione della RM mammaria per confermare la unifocalità. Durante l'intervento chirurgico, sarebbe auspicabile posizionare dalle 4 alle 6 clips chirurgiche a delimitare il letto operatorio nei suoi limiti mediale, laterale, superiore, inferiore, anteriore e posteriore. Il trattamento radiante deve essere concluso tra la dodicesima settimana e non più tardi della ventesima.

Radioterapia dopo mastectomia

La radioterapia dopo mastectomia è indicata nei seguenti casi:

- a) Nei T3 N1

Nei T3 N0 il trattamento può essere somministrato alla sola parete toracica. Allo stato attuale le indicazioni ed i volumi di trattamento vengono valutati caso per caso; in caso di T ≤ 5 cm, N0, margini ≥ 1 mm in genere la RT non è indicata.

- b) Tumore di qualsiasi dimensione con estensione alla parete toracica, al muscolo pettorale, alla cute identificato come T4, indipendentemente dallo stato linfonodale;
- c) Numero di linfonodi ascellari ≥ 4;
- d) Presenza di margini positivi.

Mastectomia e N1-3

Nelle pazienti con malattia T1-2 con un numero di linfonodi positivi da uno a tre, sono stati identificati i seguenti fattori prognostici:

- Età < 45 anni;
- T2 "grande" (≥ 3,5 cm);
- Triplo negativo escluso il carcinoma midollare a stroma linfoide;
- Recettori estrogeni negativi;
- G3;
- Invasione linfovaskolare;
- Nodal ratio ≥25 %;
- Estensione extracapsulare.

In presenza dei quali il rischio di recidiva locoregionale può superare il 20%. Pertanto il trattamento radiante postoperatorio va considerato, informando adeguatamente la paziente, pur in assenza di studi clinici randomizzati, in presenza di almeno due dei sopraelencati fattori.

Nei casi eccezionali in cui non venga eseguita la dissezione ascellare, al di fuori di protocolli di studio, per volontà della paziente e/o altri fattori, la RT verrà eseguita solo in presenza dei fattori di rischio sopraelencati e/o nomogrammi. Verranno valutati caso per caso i volumi da trattare.

Radioterapia dopo chemioterapia neoadiuvante

In caso di chirurgia conservativa si fa riferimento al paragrafo specifico.

Vi sono difficoltà a dare indicazioni precise al trattamento radiante post-operatorio poiché queste sono spesso derivate da risultati di studi retrospettivi e gli studi prospettici non sono stati disegnati per valutare il ruolo della radioterapia.

Le indicazioni alla radioterapia ed i volumi di irradiazione dipendono dall'estensione iniziale di malattia, dal tipo di chirurgia e dalla risposta patologica. Si ritiene quindi opportuna la valutazione clinico-strumentale locoregionale adeguata, nonché cito/istologica dello stato dei linfonodi ascellari (da riportare nei passaggi terapeutici successivi) per evitare che eventuali risposte al trattamento neoadiuvante possano portare a scelte terapeutiche non adeguate allo stadio iniziale di malattia.

È altresì importante conoscere i risultati della stadiazione sistemica, le eventuali tossicità riscontrate durante il trattamento antiblastico nonché i risultati della ristadiatione prechirurgica.

Il trattamento radiante esteso anche alle stazioni linfonodali sovraclaveari è indicato in presenza di linfonodi patologici dopo terapia sistemica primaria.

Nelle pazienti trattate con terapia neoadiuvante le indicazioni alla radioterapia ed i campi di trattamento dovrebbero essere basate sullo stadio massimo, basandosi su stadio clinico pre-terapia, stadio patologico, caratteristiche tumorali ed anche in base alla risposta patologica completa.

Indicazioni alle sedi da irradiare

Radioterapia della mammella dopo chirurgia conservativa: la mammella deve essere irradiata in toto, fino a 0,5 cm al di sotto della superficie cutanea. La cute viene inclusa solo se infiltrata. Anche il piano muscolare non viene considerato target.

Radioterapia della parete toracica dopo mastectomia: la parete toracica è la sede più frequente di ricaduta e pertanto, dove esista l'indicazione, l'irradiazione è "mandatoria" (cute e piano muscolare inclusi, escluso il piano costale).

Radioterapia delle stazioni linfonodali claveari: la radioterapia trova indicazione nelle pazienti con interessamento dei linfonodi ascellari ≥ 4 . Nel caso di coinvolgimento ascellare da 1 a 3 linfonodi, la radioterapia sarà oggetto di discussione collegiale e l'esecuzione, comunque, si valuterà sulla base della presenza di fattori di rischio associati.

Radioterapia sull'ascella: la RT sulle stazioni linfonodale non è indicata in caso di dissezione, indipendentemente dal numero di linfonodi coinvolti e/o dalla presenza di estensione extracapsulare a meno che non ci sia un fondato sospetto o la presenza accertata di malattia non ulteriormente resecabile.

Radioterapia sulla catena mammaria interna: tale trattamento, oggetto di notevoli controversie, non può essere né raccomandata né sconsigliata allo stato attuale in fase adiuvante. È allo stato attuale indicata in presenza di un documentato interessamento.

Frazionamenti e dosi dopo chirurgia conservativa

Frazionamento convenzionale

- 50 Gy whole breast, dose /die 2. 0 Gy (25 frazioni)

La mammella deve essere irradiata in toto, fino a 0,5 cm dalla superficie cutanea. La cute è inclusa solo se infiltrata. Anche il piano muscolare non deve essere considerato target.

Nel caso in cui non sia fattibile un sovradosaggio (boost) su letto operatorio (doppio intervento, oncoplastica) si valuterà l'aumento della dose totale su tutta la ghiandola mammaria fino a 54-60 Gy.

Ipfrazionamento

- 42. 56 Gy whole breast, dose /die 2. 66 Gy (16 frazioni) oppure
- 40 Gy whole breast, dose/die 2. 67 (15 frazioni)

sono sicuri ed efficaci, comparabili al frazionamento convenzionale.

La decisione di proporre l'ipofrazionamento è indipendente da: età, grading, stato recettoriale/ HER2, margini, istologia (anche DCIS), lateralità.

Può essere considerata, seppur con minor evidenza, nelle istologie rare e dopo CHT e Trastuzumab concomitante.

Si devono valutare le seguenti cause di esclusione:

- Stadi localmente avanzati pT3-pT4;
- Positività linfonodale;
- Mammelle voluminose per l'alta disomogeneità di dose;
- Piano di trattamento non conforme ai limiti di dose (zone ove la dose supera il 107%);
- Precedenti trattamenti RT;
- Cardiopatie (in caso di mammella sinistra);
- Malattie del collagene;
- Multicentricità;
- Presenza di protesi additive;
- Mastectomia.

La IORT

La tecnica IORT può essere utilizzata come boost anticipato e seguita, in un secondo momento, da una irradiazione della mammella residua.

Criteri di inclusione:

- Post menopausa;
- Diagnosi istologica di carcinoma invasivo;
- cN0 cM0;
- Assenza di tumore multicentrico dimostrato alla RM raccomandabile, ma non vincolante;
- Diametro massimo della neoplasia fino a 2,5 cm;
- Luminal A;
- Negatività intraoperatoria dei margini di escissione.

Criteri di esclusione

- Malattia del connettivo;
- Suscettibilità a CT adiuvante (valutazione in sede GICO);
- EIC;
- Infiltrazione del derma o della fascia pettorale;
- cT3-4;
- cN1 cM1;
- Tumore multicentrico;
- Diametro della neoplasia maggiore di 2,5 cm;

- Positività dei margini o margine close alla valutazione intraoperatoria e non ampliabili.

La IORT è una delle tecniche a disposizione per l'irradiazione parziale. In base ai documenti ASTRO ed ESTRO si suggerisce di candidare a trattamento con IORT esclusiva anche al di fuori di studi clinici.

Criteri di inclusione:

- Post menopausa;
- Diagnosi istologica di carcinoma invasivo;
- cN0 cM0;
- Assenza di tumore multicentrico dimostrato alla RM;
- Diametro massimo della neoplasia fino a 2 cm;
- Luminal A;
- Negatività intraoperatoria dei margini di escissione

Criteri di esclusione:

- Malattia del connettivo;
- Chemioterapia
- EIC;
- Infiltrazione del derma o della fascia pettorale;
- cT3-4;
- cN1 cM1;
- Tumore multicentrico;
- Diametro della neoplasia maggiore di 2 cm;
- Positività dei margini o margine close alla valutazione intraoperatoria e non ampliabili

Boost su letto operatorio

L'aggiunta di un supplemento di dose sul letto tumorale riduce il rischio di LR senza generalmente aggiungere tossicità e con un modesto impatto sul risultato estetico.

Il boost è raccomandato nelle pazienti con tumore invasivo che abbiano almeno uno di questi criteri: età ≤50 anni con ogni grading, età 51-70 con G3, o margini focalmente positivi non radicalizzabili.

È inoltre da considerare in caso di Invasione Vascolare o Estensiva Componente Intraduttale (>25%).

L'omissione è considerabile nei seguenti casi: età > 70 anni con recettori positivi e G1-2 resecati con ampi margini negativi (≥ 2 mm).

Nel caso di DCIS, il boost può essere impiegato nelle pazienti che abbiano almeno uno dei seguenti criteri: età ≤ 50 anni, G3, margini close (< 2 mm) o positivi non radicalizzabili.

Nelle pazienti con DCIS > 50 anni, l'omissione del boost è considerabile nei seguenti casi: diagnosi radiologica, dimensione ≤ 2.5 cm, G1-2, margini chirurgici ≥3 mm.

Nelle pazienti non comprese nei precedenti gruppi, la decisione deve essere individualizzata.

Dose boost

- 10 Gy (in 4-5 frazioni) o schedule di frazionamenti con dose biologica equivalente, indipendentemente dal frazionamento del whole breast. Timing: sequenziale.
- 14-16 Gy (7-8 frazioni) oppure 12.5 Gy (5 frazioni) in caso di: età < 40 anni e margini close.

PBI

La PBI comprende schedule di trattamento con dosi di ipofrazionamento da moderato come nella irradiazione whole breast (15-16 frazioni) ad accelerato (Accelerated Partial Breast Irradiation – APBI) in 5-10 frazioni.

Frazionamenti e dosi dopo mastectomia

- 50 Gy– 2 Gy/die (25 frazioni) su parete toracica; allo stato attuale non è previsto in tale setting l'ipofrazionamento.

Il boost può essere considerato in caso di margini positivi (non radicalizzabili) chiaramente identificabili (clips).

- 54-60 Gy – 2 Gy/die (27-28 frazioni) su parete può essere considerata in caso di margini positivi non identificabili e/o non radicalizzabili.

Frazionamenti e dosi regione clavicolare

- 46-50 Gy (dose/die 2.0 Gy). La dose totale va definita con il piano di trattamento e la distribuzione agli organi a rischio. Allo stato attuale non è previsto l'ipofrazionamento.

Radioterapia dopo ricostruzione mammaria

- Le indicazioni, i volumi bersaglio e le tecniche della radioterapia dopo ricostruzione sono le stesse del trattamento radiante dopo mastectomia.
- L'unico elemento predittivo di risultato meno favorevole, sembra essere il tipo di ricostruzione: l'irradiazione delle pazienti portatrici di protesi è associata a maggiore incidenza di complicanze tardive ed estrusione della protesi, contrattura capsulare. Il grado di soddisfazione delle pazienti non è risultato differente tra le pazienti irradiate rispetto alla non irradiate.
- Tra le pazienti sottoposte a ricostruzione con TRAM (lembo di muscolo grande dorsale e retto addominale) immediata e quelle sottoposte a differita, al termine della radioterapia, non sono riportate differenze significative nell'incidenza di complicazioni precoci quali trombosi dei vasi, perdita parziale/totale del lembo e problemi di riparazione delle ferite. Il tasso di complicanze tardive (liponecrosi e perdita di volume/contrattura del lembo) è più alto nel gruppo con una ricostruzione immediata.

Carcinoma lobulare in situ

Non vi è indicazione alla radioterapia complementare.

Mastectomia "skin e nipple sparing"

La mastectomia "skin sparing" è probabilmente equivalente alla mastectomia standard ed il trattamento radiante segue le stesse indicazioni.

Le indicazioni alla radioterapia dopo mastectomia "nipple-areola sparing", non essendoci al momento attuale dati conclusivi, si assimilano a quelle della mastectomia standard. La mastectomia skin sparing e la sua variante, nipple sparing, sono oggi considerate nelle forme benigne e nella profilassi, ma anche in neoplasie in situ estese ed in piccoli tumori infiltranti, con pareri discordanti.

Le indicazioni alla RT adiuvante non differiscono dalle indicazioni standard postmastectomia, seguendone i principi oncologici.

AMBULATORIO DI MEDICINA INTEGRATA

La letteratura scientifica internazionale fornisce evidenze sempre più convincenti circa la maggiore efficacia, a fini di recupero e di prevenzione, delle Terapie Integrate in Oncologia rispetto all'utilizzo delle sole Terapie Convenzionali, con maggiore evidenza nell'ambito del carcinoma della mammella.

La Medicina Integrata consiste nell'affiancamento alle cure convenzionali (i.e. terapia chirurgica, radiante, farmacologica e fisica) di terapie non convenzionali e perciò definite "complementari", con conseguente possibilità di accelerare il recupero della paziente e di migliorare la sua capacità di guarigione e prevenzione anche attraverso l'applicazione di corretti stili di vita ed il miglioramento della performance psicofisica.

Sulla scia:

- delle evidenze scientifiche,
- delle rilevazioni EUSOMA in corso di audit 2021,
- delle esperienze di ricerca sperimentale e traslazionale dell'equipe universitaria del Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento dell'Università degli Studi "G. d'Annunzio" di Chieti-Pescara e dell'Ambulatorio di Medicina Integrata afferente alla U.O.C. di Chirurgia Generale ad indirizzo Senologico dell'Ospedale "G. Bernabeo" di Ortona ASL2 Abruzzo, nell'ambito degli effetti della gestione dello stile di vita sul recupero di donne trattate per cancro alla mammella,

è auspicabile l'istituzione di un Ambulatorio di Medicina Integrata nell'ambito di ogni Centro di Senologia con lo scopo di: 1) ottimizzare il recupero delle donne trattate per cancro alla mammella, 2) migliorare la loro qualità di vita, 3) intervenire in prevenzione primaria, terziaria e quaternaria nella ricorrenza del cancro alla mammella, ed infine 4) minimizzare le condizioni patologiche la cui insorgenza è legata ai trattamenti convenzionali.

Si può accedere a tutte le attività dell'Ambulatorio mediante richiesta diretta di una donna in possesso di diagnosi di tumore mammario, oppure mediante richiesta di uno dei componenti essenziali del GICO, sia che la donna si trovi in fase pre-operatoria, sia che la donna si trovi in fase post-operatoria o di follow-up.

Le attività sanitarie dell'ambulatorio sono inerenti a due diverse prescrizioni effettuate dai medici specialisti o dai medici di medicina generale:

- Visita multidisciplinare (codice ministeriale nuovi LEA: 89.07) che è inerente all'inquadramento multidisciplinare della paziente. Deve includere: raccordo anamnestico, test psicologici, analisi della composizione corporea, analisi dello stile di vita motorio (effettuato mediante utilizzo di holter multisensore, indossato dalla donna per 9 giorni consecutivi) e nutrizionale (effettuato mediante riempimento di diario alimentare, per 9 giorni consecutivi, e colloquio con nutrizionista, successivo a compilazione del diario nutrizionale) e conseguenti counseling. La visita multidisciplinare deve essere svolta in 2 incontri, a distanza di 10 giorni l'uno dall'altro; durante il primo incontro (e nei giorni che separano le 2 visite) viene effettuata la raccolta dati, mentre durante il secondo incontro vengono effettuati i counseling nutrizionale, motorio e psicologico, sulla base dei dati raccolti. In aggiunta, la VISITA MULTIDISCIPLINARE consente anche l'individuazione delle donne eleggibili al trattamento con agopuntura e a quello inerente all'attività fisica adattata. In base alla situazione, la donna potrà usufruire di controlli giornalieri, settimanali o mensili. È opportuno che le donne che posseggono adeguata attitudine tecnologica, e che vogliono, possano usufruire del controllo in remoto dell'attività fisica e del sonno, mediante apparecchiatura multisensore e portale dedicato. Ogni 15 giorni ciascuna partecipante al progetto di monitoraggio continuo riceve feedback personalizzati, da parte del personale dell'Ambulatorio, inerenti al miglioramento di attività fisica e sonno;

1. Altra agopuntura (codice ministeriale nuovi LEA: 99.92) che è inerente alla prevenzione primaria, terziaria e quaternaria degli effetti collaterali delle terapie oncologiche. Il trattamento dipende dagli esiti delle terapie ed è concordato dall'equipe dell'Ambulatorio di Medicina Integrata.

Grado di raccomandazione 1A: l'agopuntura è raccomandata come terapia complementare quando il dolore è scarsamente controllato, quando nausea e vomito associati a chemioterapia o anestesia chirurgica sono scarsamente controllati o quando gli effetti collaterali di altre modalità sono clinicamente significativi.

Grado di raccomandazione 1B: l'agopuntura è raccomandata come terapia complementare per la xerostomia indotta da radiazioni.

Grado di raccomandazione 1B: nei pazienti che presentano gravi sintomi vasomotori non suscettibili di trattamento farmacologico, può essere preso in considerazione il trattamento con agopuntura.

Grado di raccomandazione 2C: In persone affette da sintomi come dispnea correlata al cancro, affaticamento correlato al cancro, neuropatia indotta da chemioterapia o dolore post-toracotomia, il trattamento con l'agopuntura può essere di aiuto.

Grado di raccomandazione 2C: In persone affette da insonnia, ansia, depressione e disturbi dell'umore, il trattamento con l'agopuntura può essere di aiuto.

Parte integrante del percorso, da affiancare alle attività sanitarie dell'ambulatorio, sono:

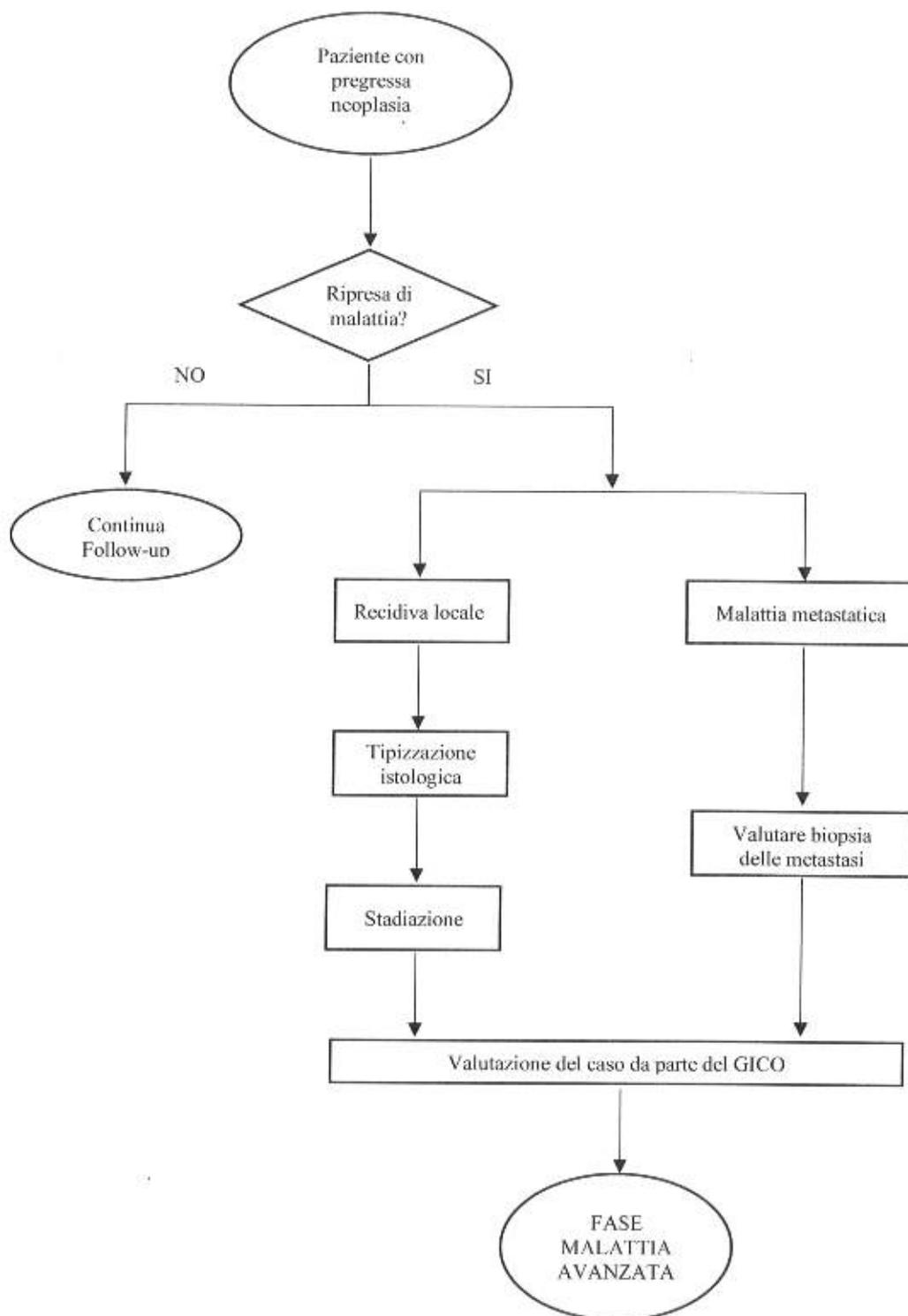
- Il SERVIZIO DI ATTIVITÀ FISICA ADATTATA, a cui possono avere accesso le donne che abbiano già svolto VISITA MULTIDISCIPLINARE, che non necessitino di trattamento fisioterapico, che non

presentino controindicazioni alla pratica di Attività Fisica Adattata e che abbiano ottenuto via libera dallo psico-oncologo e dal fisiatra membri del GICO, nonché che abbiano ottenuto il certificato di idoneità alla pratica sportiva non agonistica. Tutti i professionisti che forniscono l' idoneità psico-fisica alla partecipazione al servizio di ATTIVITÀ FISICA ADATTATA devono essere in possesso dei protocolli di allenamento a cui le donne saranno sottoposte.

- SEMINARI EDUCAZIONALI, aperti al pubblico, in presenza oppure online, inerenti a tutto ciò che è attinente alla prevenzione primaria, secondaria, terziaria e quaternaria del tumore della mammella, della sua recidiva e degli effetti collaterali dei suoi trattamenti. I seminari vengono svolti a cadenza mensile.

È auspicabile che la descrizione di tutte le prestazioni e le attività inerenti l'Ambulatorio di Medicina Integrata, incluse quelle educazionali, sia disponibile su una pagina web dedicata, a cui è possibile accedere tramite link oppure tramite codici QR presenti in poster dedicati affissi nelle sale di aspetto.

FASE FOLLOW-UP



LEGENDA

-  - INPUT E OUTPUT
-  - ATTIVITA' O FASI
-  - SNODI DECISIONALI

FOLLOW-UP

Il follow-up è un programma di sorveglianza finalizzato alla diagnosi precoce di una eventuale ripresa di malattia. Per tutte le pazienti è indicata la mammografia annuale + ecografia mammaria su indicazione del radiologo senologo e, per le pazienti che hanno effettuato la radioterapia, il primo controllo va effettuato non prima di 6 mesi dal termine di quest'ultima.

Al momento non vi sono evidenze scientifiche che una diagnosi tempestiva di metastasi a distanza abbia una ricaduta sulla sopravvivenza, pertanto il follow-up delle pazienti operate viene indicato secondo le linee guida AIOM, valutando l'opportunità di effettuare nei singoli casi, un follow-up più intensivo per le pazienti ad alto rischio di ripresa di malattia.

La recidiva locale o locoregionale rende necessaria la tipizzazione istologica e la ristadiatione per il rischio di disseminazione a distanza. Il trattamento va quindi personalizzato in base al tipo di recidiva, alle caratteristiche biologiche della stessa, alle terapie eseguite in prima istanza ed al tempo intercorso dal primo evento e discusso in ambito GICO con indicazione all'eventuale terapia medica sistemica.

Recidiva di T infiltrante

In casi di recidiva locoregionale, va ripetuta la determinazione delle caratteristiche biologiche del tumore per la possibilità di una loro variazione.

- In caso di sola recidiva locale in pregressa QUART le pazienti dovrebbero essere sottoposte a mastectomia, da valutare in base alle dimensioni della mammella e previo colloquio con la paziente, con stadiazione ascellare quando non sia stata effettuata in precedenza una dissezione del I e II livello. In situazioni selezionate è possibile considerare una seconda chirurgia conservativa, in particolare nelle pazienti non sottoposte in precedenza a RT sul volume mammario. Nelle pazienti già sottoposte a radioterapia, si può considerare una Partial Breast Irradiation a fasci esterni, non scevra da rischi con protocollo concordato tra gli Specialisti Chirurghi e Radioterapisti. Nei casi di re-irradiazione, è indispensabile un attento bilancio del costo-beneficio, volto a minimizzare i possibili effetti collaterali. Il superamento di una dose cumulativa di 100 Gy potrebbe esporre a possibili sequele con ulcerazione, plessopatia, osteonecrosi, fratture e cardiomiopatia, fibrosi polmonare. I fattori da considerare nella re-irradiazione, sono il tempo intercorso tra la fine della prima irradiazione e la comparsa della recidiva e le condizioni di trofismo dei tessuti. Nei casi di pregressa irradiazione, la RT può essere somministrata se è trascorso un adeguato intervallo di tempo dal primo trattamento (superiore a 1 anno) e in assenza di tossicità tardiva.
- In caso di sola recidiva locale in pregressa mastectomia seguita da radioterapia va effettuata resezione chirurgica se possibile.
- In caso di sola recidiva locale in pregressa mastectomia senza RT va effettuata resezione chirurgica se possibile seguita da radioterapia.

- In caso ripresa ascellare considerare la resezione chirurgica se possibile seguita da radioterapia sulle aree linfonodali a rischio previo studio di fattibilità tecnica (se paziente già precedentemente sottoposta a RT sulla mammella).
- In caso ripresa sovraclaveare o della catena mammaria interna considerare la radioterapia previo studio di fattibilità tecnica (se paziente già precedentemente sottoposta a RT).

Recidiva di DCIS

- In caso di trattamento iniziale solo chirurgico va considerata la chirurgia conservativa se eseguibile seguita da RT. Laddove le prime due opzioni non fossero fattibili si eseguirà la mastectomia
- In caso di sola recidiva locale in pregressa mastectomia vanno prese in considerazione l'escissione con ampi margini.

Carcinoma della mammella maschile

Le mutazioni di BRCA2 predispongono allo sviluppo di un carcinoma mammario nell'uomo e sono implicate dal 4 al 14% di tutti i casi. I tumori maschili sono ER-positivi nell'81% dei casi, PgR-positivi nel 74% e nel 30% sovra-esprimono HER2. Inoltre, i tumori nel sesso maschile sembrano presentarsi generalmente ad uno stadio più avanzato, meno frequentemente di Grado I o di istologia lobulare. I fattori prognostici sono sovrapponibili a quelli della donna e la sopravvivenza è simile a quella di donne di pari età e stadio.

Circa l'85% dei pazienti maschili esegue un intervento di mastectomia. Dopo intervento chirurgico, le indicazioni alla radioterapia non differiscono da quelle poste per il carcinoma della mammella femminile.

La scelta della terapia adiuvante segue le stesse linee guida del tumore mammario femminile: il tamoxifene è la terapia ormonale adiuvante standard; nella malattia metastatica la terapia di elezione è l'ormonoterapia e la chemioterapia dovrebbe essere riservata ai pazienti non più responsivi alla ormonoterapia. L'esperienza con gli inibitori dell'aromatasi nel carcinoma mammario maschile è più limitata rispetto a quella con tamoxifene. Una possibile problematica è rappresentata dall'incremento dei livelli di FSH e di testosterone per un meccanismo di feed-back legato alla riduzione dei livelli di estrogeni circolanti durante trattamento. Un aumento dei livelli di testosterone renderebbe disponibile più substrato per l'enzima aromatasi, con conseguente potenziale attenuazione dell'effetto antineoplastico. Per tale motivo, con Determinazione del 9 Dicembre 2008, AIFA ha approvato l'uso degli inibitori dell'aromatasi in associazione ad LH-RH analoghi nel trattamento del carcinoma della mammella maschile ormono-positivo.

FASE MALATTIA AVANZATA

Gli obiettivi del trattamento della malattia metastatica e la scelta del migliore approccio terapeutico tenendo in considerazione le caratteristiche cliniche e biologiche della malattia unitamente allo stato ed alle preferenze della paziente, saranno definiti, nel singolo caso, in accordo alle linee guida della AIOM, annualmente aggiornate, ed alla disponibilità di farmaci innovativi registrati AIFA.

Va sempre prevista ed effettuata, se possibile, la ritipizzazione istologica nella ripresa di malattia mediante:

- Valutazione di PD-L1 nelle forme TN;
- Valutazione di PI3K per le forme Luminal.

FASE CURE PALLIATIVE

Simultaneous care, cure di supporto e cure palliative

Le linee guida N.I.C.E. indicano come il periodo ideale per l'applicazione di cure di supporto e palliative sia un anno prima del prevedibile fine vita, indicando tale periodo come il minimo necessario per poter stabilire una alleanza terapeutica, premessa di cure palliative di qualità; d'altro canto è però rilievo corrente che esiste un periodo, a volte lungo, tra il momento in cui il curante (oncologo, radioterapista, chirurgo) non essendoci più margini di intervento, dimette la paziente dalle cure, ed il momento in cui la paziente viene presa in carico dalla rete delle cure palliative.

Le cure palliative prevedono una Assistenza domiciliare integrata in stretta collaborazione con l'Hospice, il medico di famiglia, un medico specialista per la gestione della terapia di supporto, uno psicologo e una associazione di volontariato per il sostegno al paziente e alla sua famiglia.

Il distacco dalla U.O. di Oncologia/Radioterapia/Chirurgia ed in ogni caso l'uscita da un percorso di cura viene vissuto dalla paziente e dai suoi familiari con un senso di abbandono e ciò, oltre alle possibili mancate cure di supporto e palliative, accresce il disagio e la sofferenza del paziente.

È questo il motivo per cui le cure palliative e di supporto vanno intraprese, almeno per quanto riguarda il setting di consulenza ambulatoriale, ogniqualvolta ci si trova di fronte a sintomi refrattari alla terapia ordinaria, per i quali può essere utile l'intervento di uno specialista di riferimento.

La procedura si articola tra tutte le U.O. coinvolte nel percorso clinico organizzativo per il trattamento del carcinoma mammario e la U.O. aziendale Cure Palliative-Hospice.

Lo specialista oncologo/radioterapista/chirurgo e l'infermiere professionale che seguono il paziente, rilevano:

- Condizioni tali da rendere non più indicate terapie specifiche;
- Individuano nel quadro clinico le condizioni, attuali o potenziali, riportate nella Tabella 10.

Tabella n. 10. Condizioni cliniche e sintomi che necessitano di intervento palliativo.

DOLORE
DISPNEA
NAUSEA E VOMITO
ANORESSIA
IMPORTANTE CALO PONDERALE
CACHESSIA E DISIDRATAZIONE
ASCITE
OCCLUSIONE INTESTINALE
SINTOMI DEL CAVO ORALE
SINTOMI NEUROLOGICI (delirium, sindrome neurolettica maligna, etc.)
SINTOMI RARI (prurito, singhiozzo, tenesmo)
REFRATTARIETA' DEI SINTOMI

In caso positivo, oltre ad informare il paziente e/o i familiari sull'andamento della malattia di base, lo specialista curante segnala il caso al case manager della paziente e quindi allo specialista della U.O. di Cure Palliative e Hospice.

Lo specialista della U.O. di Cure Palliative fissa l'appuntamento per una consulenza nel più breve tempo possibile e mai oltre le 48 ore dalla avvenuta segnalazione. Particolari esigenze possono essere prese in considerazione attivando la consulenza presso la U.O. richiedente ovvero presso il domicilio qualora ne ricorrano le condizioni.

Il paziente viene visitato dalla equipe di Cure Palliative, medico, infermiere e, ove necessario, psicologo, ed al termine della visita il caso viene discusso congiuntamente dagli specialisti e dagli infermieri professionali interessati.

Al termine della valutazione multidimensionale viene stilato un piano di intervento che sarà sempre provvisorio, potendo essere revisionato al successivo controllo.

In relazione alle problematiche presenti il piano di intervento potrà essere coordinato con lo specialista oncologo per un programma di simultaneous care in ambulatorio, oppure si procederà ad una presa in carico da parte della rete cure palliative nel caso in cui lo specialista oncologo effettui la dimissione del caso; in quest'ultima eventualità la paziente verrà inserita in un programma di cure palliative in relazione alle caratteristiche dei bisogni individuali:

- Ambulatoriale;
- Domiciliare;
- Hospice.

8. AMBULATORIO DI SENOLOGIA E PAC DIAGNOSTICO DI SOSPETTA LESIONE NEOPLASTICA MAMMARIA

Per consentire appropriate modalità di accettazione e accoglienza delle pazienti, le Direzioni Aziendali per i Centri di Senologia qualificati come Hub e Spoke nel rispettivo ambito aziendale devono prevedere, tra i servizi che ne compongono la struttura organizzativa, l'ambulatorio dedicato di Senologia.

Nell'attività diagnostica e di accertamento di malattia, lo specialista senologo nel corso della prima visita effettua la valutazione clinica, la richiesta di accertamenti di imaging o cito/microistologici, la stadiazione secondo i percorsi diagnostici e terapeutici condivisi.

Disciplina di riferimento

La definizione della organizzazione della gestione del PAC è espletata in ottemperanza alle disposizioni della L.R. n. 20/2006.

Razionale

Gli esami eco-mammografici di una lesione mammaria con forte sospetto di neoplasia necessitano di tempestivi approfondimenti diagnostici. Il PAC rappresenta una modalità organizzativa che consente di

effettuare in tempi brevi e in regime ambulatoriale le prestazioni minime essenziali richieste dal tipo di patologia garantendo però la presa in carico del paziente.

Tipologia di pazienti

Pazienti con sospetta lesione neoplastica mammaria sia clinica e/o eco-mammografica che necessitano di un approfondimento diagnostico. Il PAC non può essere erogato alle pazienti già presi in carico dal programma di screening.

Procedure Amministrative

La cartella ambulatoriale deve essere redatta per ciascun paziente, sia per motivi clinico-gestionali che medico-legali e deve contenere oltre ai dati anagrafici, anamnestici, all'esame obiettivo e il diario anche:

- Le prescrizioni degli esami;
- I referti degli esami;
- I moduli di consenso informato con la relativa scheda informativa (dove serve)

Al fine di garantire una migliore fruibilità del percorso si ritiene utile l'attivazione, da parte dell'U.O., di uno sportello di accettazione CUP - CUP di II Livello, a cui ogni Azienda Sanitaria deve tendere a realizzare (Azione 5. DCA 60/15).

Relazione al medico curante

Viene inviata attraverso il paziente, una relazione finale destinata al medico curante dove verranno riportati i suddetti elementi unitamente ai consigli terapeutici proposti a domicilio.

Organizzazione del lavoro e controllo di qualità

Il lavoro all'interno degli ambulatori complessi deve essere organizzato in equipe, in stretta collaborazione tra tutte le figure professionali, ciascuno per il proprio ruolo e con compiti tecnico-professionali ben definiti. Devono essere previste riunioni di audit clinico-organizzativo promossi dalla Direzione Aziendale con cadenza semestrale, per una verifica della qualità delle prestazioni erogate e per l'apporto di eventuali correttivi.

Le "Cartelle Ambulatoriali", così come precedentemente dettagliate, devono risultare registrate e archiviate in modo da consentire un periodico controllo della qualità ed efficienza, prevedendo un rapporto annuale a cura del Responsabile del Servizio Qualità Aziendale.

Il PAC Diagnostico può comprendere diversi accessi a seconda del Programma Assistenziale individualizzato per il singolo paziente.

Per configurarsi il PAC per la diagnosi della mammella, devono essere erogate almeno 4 prestazioni tra quelle sotto indicate (le analisi cliniche, indipendentemente dal loro numero, vengono conteggiate come una singola prestazione).

La definizione del programma diagnostico viene effettuata dal medico referente sulla base delle necessità cliniche del paziente. Nel PAC non possono rientrare prestazioni non comprese nell'elenco sottostante. Le prestazioni dell'elenco, tranne quelle della branca 00 - laboratorio analisi, possono essere erogate una sola volta nell'ambito del PAC.

Il percorso relativo viene articolato in modo da concentrare tutte le prestazioni diagnostiche necessarie riducendo al minimo il numero dei contatti.

Le procedure da eseguire per la realizzazione del PAC Diagnostico sono le seguenti:

1. Impegnativa per la prima visita specialistica da parte del MMG o un altro specialista ospedaliero o dello specialista convenzionato; con la prescrizione di visita senologica con le condizioni di erogabilità in classe di priorità "B" (priorità BREVE), secondo l'Allegato A, ad integrazione del Disciplinare Tecnico All. 1 della D.G.R. 575/2011.
2. Prenotazione a cura della paziente della visita specialistica presso il CUP;
3. Visita dello specialista che diventa responsabile dell'eventuale attivazione della procedura e:
 - a) Apre la *Cartella Ambulatoriale*;
 - b) Consegna al paziente l'impegnativa del ricettario SSR per il pagamento del ticket riferito al pacchetto ambulatoriale;
 - c) Individua lo specifico programma assistenziale del paziente all'interno degli esami individuati per il PAC di seguito riportati;
 - d) Prenota attraverso il case manager le prestazioni secondo il programma di cui al punto c) che precede;
 - e) Prenota la successiva visita per la valutazione dei referti.
4. Visita specialistica programmata per la valutazione degli esami clinico-strumentali eseguiti, dalla quale lo specialista può:
 - 4.a Proseguire la procedura diagnostica ambulatoriale;
 - 4.b Diagnosticare la patologia e portare il paziente al GICO.
 - 4.c Esclude la patologia maligna e chiude la cartella ambulatoriale

In caso di 4.a il percorso riprende dal punto 3.

In caso di 4.b lo specialista provvede a:

1. Chiudere la cartella ambulatoriale;
2. Espletare tutti gli adempimenti previsti dalla normativa vigente in materia

Di seguito vengono illustrate le prestazioni di specialistica ambulatoriale secondo il Nomenclatore Tariffario Regionale (All. A alla DCA 12/2013 e s.m.i.) che possono essere erogate all'interno del PAC (Tabella 11 a, b), in attesa di recepimento regionale del Nomenclatore Nazionale (All. 4 al DPCM del 12/01/2017) (Tabella 12 a, 12 b).



Tabella n. 11a. Prestazioni strumentali secondo Nomenclatore Tariffario Regionale.

Codice NTR	Prestazione	Codice Catalogo Unico Regionale	Descrizione Prestazione Catalogo
89.7	Visita generale-visita specialistica - prima visita		Prima Visita*
89.01	Anamnesi e valutazione, definite brevi - storia e valutazione abbreviata, visita successiva alla prima, visita di controllo		Visita successiva alla prima*
85.11	Biopsia [percutanea][agobiopsia] della mammella	008511D	BIOPSIA [PERCUTANEA][AGOBIOPSIA] DELLA MAMMELLA [DX]
		008511S	BIOPSIA [PERCUTANEA][AGOBIOPSIA] DELLA MAMMELLA [SN]
		08511AA	BIOPSIA MAMMARIA STEREOTASSICA VUOTO ASSISTITA
85.11.1	Biopsia eco-guidata della mammella - biopsia con ago sottile della mammella	085111D	BIOPSIA CON AGO SOTTILE DELLA MAMMELLA [DX]
		085111S	BIOPSIA CON AGO SOTTILE DELLA MAMMELLA [SN]
		85111AA	AGOASPIRATO MAMMARIO ECOGUIDATO
		85111AB	BIOPSIA SU GUIDA STEREOTASSICA
		85111AD	BIOPSIA ECO-GUIDATA DELLA MAMMELLA [DX]
		85111AS	BIOPSIA ECO-GUIDATA DELLA MAMMELLA [SN]
		85111BD	BIOPSIA ECO-GUIDATA DELLA MAMMELLA - BIOPSIA CON AGO SOTTILE DELLA MAMMELLA [DX]
		85111BS	BIOPSIA ECO-GUIDATA DELLA MAMMELLA - BIOPSIA CON AGO SOTTILE DELLA MAMMELLA [SN]
85.21.1	Aspirazione percutanea di cisti della mammella - eco-guidata	085211D	ASPIRAZIONE PERCUTANEA DI CISTI DELLA MAMMELLA - ECO-GUIDATA [DX]
		085211S	ASPIRAZIONE PERCUTANEA DI CISTI DELLA MAMMELLA - ECO-GUIDATA [SN]
87.37.1	Mammografia bilaterale - (2 proiezioni)	0087371	MAMMOGRAFIA BILATERALE - (2 PROIEZIONI)
87.37.2	Mammografia monolaterale - (2 proiezioni)	087372D	MAMMOGRAFIA MONOLATERALE - (2 PROIEZIONI) [DX]
		087372S	MAMMOGRAFIA MONOLATERALE - (2 PROIEZIONI) [SN]
87.44.1	Radiografia del torace di routine, nas - radiografia standard del torace [telerradiografia, telecuore] - (2 proiezioni)	0087441	RX DEL TORACE DI ROUTINE, NAS - RX STANDARD DEL TORACE [TELERX, TELECUORE] - (2 PROIEZIONI)
88.73.1	Ecografia della mammella - bilaterale	0088731	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA - BILATERALE
		887310A	ELASTOSONOGRAFIA DELLA MAMMELLA - BILATERALE
88.73.2	Ecografia della mammella - monolaterale	088732D	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA - MONOLATERALE [DX]
		088732S	ECOGRAFIA DELLA MAMMELLA - MONOLATERALE [SN]
		88732AD	ELASTOSONOGRAFIA DELLA MAMMELLA - MONOLATERALE [DX]
		88732AS	ELASTOSONOGRAFIA DELLA MAMMELLA - MONOLATERALE [SN]
89.52	Elettrocardiogramma	0008952	ELETTROCARDIOGRAMMA
87.35	Galattografia	0008735	GALATTOGRAFIA
88.92.6	Risonanza magnetica nucleare (rm) della mammella - monolaterale	088926D	RM MAMMELLA - MONOLATERALE [DX]
		088926S	RM MAMMELLA - MONOLATERALE [SN]
88.92.7	Risonanza magnetica nucleare (rm) della mammella, senza e con contrasto - monolaterale	088927D	RM MAMMELLA, SENZA E CON M.D.C. - MONOLATERALE [DX]
		088927S	RM MAMMELLA, SENZA E CON M.D.C. - MONOLATERALE [SN]
88.92.8	Risonanza magnetica nucleare (rm) della mammella - bilaterale	0088928	RM DELLA MAMMELLA - BILATERALE
88.92.9	Risonanza magnetica nucleare (rm) della mammella, senza e con contrasto - bilaterale	0088929	RM MAMMELLA, SENZA E CON M.D.C. - BILATERALE
40.11	Biopsia di strutture linfatiche - biopsia di linfonodi cervicali, sopraclavari o prescalenici / biopsia di linfonodi ascellari	0004011	BIOPSIA DI STRUTTURE LINFATICHE - BIOPSIA DI LINFONODI CERVICALI, SOPRACLAVARI O PRESCALENICI / BIOPSIA DI LINFONODI ASCELLARI

*Per i Codici 89.7 e 89.01, lo specialista individua la branca più opportuna utilizzando il codice specifico secondo Catalogo Unico Regionale (Determina 37/2020 e s.m.i.).

Tabella n. 11b. Analisi cliniche e istopatologiche secondo Nomenclatore Tariffario Regionale.

Codice NTR	Prestazione	Codice Catalogo Unico Regionale	Descrizione Prestazione Catalogo
90.62.2	Emocromo: hb, gr, gb, hct, plt, ind. deriv., f. l.	0090622	EMOCROMO: HB, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.
		90622AA	MORFOLOGICO DEL SANGUE PERIFERICO
		90622AB	EMOCROMO IN CITRATO
90.65.1	Fibrinogeno funzionale	0090651	FIBRINOGENO FUNZIONALE
90.75.4	Tempo di protrombina (pt)	0090754	INR RAPPORTO INTERNAZIONALE NORMALIZZATO
		90754DA	TEMPO DI PROTROMBINA (PT)
		90754DB	TEMPO DI PROTROMBINA (PT TAO)
90.76.1	Tempo di tromboplastina parziale (ptt)	0090761	TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE (PTT)
91.49.2	Prelievo di sangue venoso	0091492	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO
90.16.3	Creatinina [s/u/du/la]	090163D	CREATININA [DU]
		090163L	CREATININA [LA]
		090163S	CREATININA [S]
		090163U	CREATININA [U]
		90163AA	CREATININA - LIQUIDO PERITONEALE
90.27.1	Glucosio [s/p/u/du/la]	090271D	GLUCOSIO [DU]
		090271L	GLUCOSIO [LA]
		090271P	GLUCOSIO [P]
		090271S	GLUCOSIO [S]
		090271U	GLUCOSIO [U]
91.39.1	Es. citologico da agoaspirazione nas	0091391	ES. CITOLOGICO DA AGOASPIRAZIONE NAS
		91391AA	ES. CITOLOGICO DA AGOASPIRAZIONE NAS - (FNAB)
		91391AB	ESAME CITOLOGICO AGOBIOPSIA OVAIO
		91391AC	ESAME CITOLOGICO DA AGOASPIRAZIONE SU STRATO SOTTILE
		91391AD	ESAME CITOLOGICO DI AGOASPIRATO ECOGUIDATO
91.46.5	Es. Istocitopatologico mammella: biopsia stereotassica	091465D	ES. ISTOCITOPATOLOGICO MAMMELLA (BIOPSIA STEROTASSICA) [DX]
		091465S	ES. ISTOCITOPATOLOGICO MAMMELLA (BIOPSIA STEROTASSICA) [SN]

Tabella n. 12a. Prestazioni strumentali secondo Nomenclatore Nazionale.

Codice	Prestazione
89.02	VISITA A COMPLETAMENTO DELLA PRIMA VISITA
85.11	AGOASPIRATO DELLA MAMMELLA. Incluso: valutazione adeguatezza del prelievo
85.11.1	AGOASPIRATO ECOGUIDATO DELLA MAMMELLA. Biopsia con ago sottile della mammella
85.11.2	AGOASPIRATO DELLA MAMMELLA IN STEROTASSI. Incluso: valutazione adeguatezza del prelievo Chirurgia generale Diagnostica
85.11.3	BIOPSIA [PERCUTANEA] MAMMARIA "VACUUM ASSISTED" ECOGUIDATA
85.11.4	BIOPSIA [PERCUTANEA] MAMMARIA "VACUUM ASSISTED" IN STEROTASSI
85.11.5	BIOPSIA DELLA MAMMELLA CON TRU-CUT
85.11.6	BIOPSIA ECOGUIDATA DELLA MAMMELLA TRU-CUT
85.11.7	BIOPSIA STEROTASSICA DELLA MAMMELLA CON TRU-CUT
85.11.9	BIOPSIA RM DELLA MAMMELLA CON RETROASPIRAZIONE
85.21.1	ASPIRAZIONE PERCUTANEA DI CISTI DELLA MAMMELLA Ecoguidata
87.35	GALATTOGRAFIA [DUTTOGRAFIA, DUTTOGALATTOGRAFIA] MONOLATERALE
87.37.1	MAMMOGRAFIA BILATERALE
87.37.2	MAMMOGRAFIA MONOLATERALE

87.44.1	RX DEL TORACE. Radiografia standard del torace in 2 proiezioni posteroanteriore e laterolaterale
88.73.1	ECOGRAFIA BILATERALE DELLA MAMMELLA. Incluso ecografia del cavo ascellare ed eventuale integrazione Colordoppler. Incluso: eventuale valutazione clinica della mammella
88.73.2	ECOGRAFIA MONOLATERALE DELLA MAMMELLA. Incluso: ecografia del cavo ascellare ed eventuale integrazione Colordoppler
88.92.9	RM MAMMARIA MONO E/O BILATERALE SENZA E CON MDC
89.52	ELETTROCARDIOGRAMMA
40.11.1	BIOPSIA INCISIONALE DI STRUTTURE LINFATICHE. Biopsia di linfonodi cervicali superficiali, sopraclaveari o prescalenici. Biopsia di linfonodi ascellari o inguinali
40.11.2	BIOPSIA ESCISSORIALE DI SINGOLO LINFONODO ASCELLARE O INGUINALE

Tabella n. 12b. Analisi cliniche e istopatologiche secondo Nomenclatore Nazionale.

Codice	Prestazione
90.62.2	EMOCROMO: ESAME EMOCROMOCITOMETRICO E CONTEGGIO LEUCOCITARIO DIFFERENZIALE Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND, DERIV. Compreso eventuale controllo microscopico
90.64.6	FIBRINOGENO CLAUS
90.65.5	FIBRINOGENO IMMUNOLOGICO
90.75.4	TEMPO DI PROTROMBINA (PT)
90.76.1	TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE ATTIVATA (APTT)
91.49.2	PRELIEVO DI SANGUE VENOSO
90.16.3	CREATININA. Non associabile a 90.16.4
90.27.1	GLUCOSIO
91.39.G	ESAME CITOLOGICO DA AGOASPIRATO DI ALTRI ORGANI O SEDI. Incluso: eventuali analisi supplementari istochimiche e/o immunoistochimiche necessarie al completamento della diagnosi
91.46.8	ES. ISTOPATOLOGICO DELLA MAMMELLA. BIOPSIA VACUUM ASSISTED. Incluso: eventuali analisi supplementari istochimiche e/o immunoistochimiche necessarie al completamento della diagnosi. Per almeno 8 campioni
91.46.A	ES. ISTOPATOLOGICO DELLA MAMMELLA. Biopsia semplice. Incluso: eventuali analisi supplementari istochimiche e/o immunoistochimiche necessarie al completamento della diagnosi. Per campione
91.47.8	PANNELLO DI IMMUNOFENOTIPIZZAZIONE DI FATTORI PROGNOSTICI E PREDITTIVI PER PATOLOGIA TUMORALE MALIGNA DELLA MAMMELLA. Almeno 4 campioni

Per gli aspetti amministrativi, si rimanda al documento Tecnico; "Disposizioni attuative L.R. n. 20/2006. Organizzazione e funzionamento dei Pacchetti Ambulatoriali Complessi" ex DGR 595/2018.

9.CARCINOMA EREDO - FAMILIARE DELLA MAMMELLA: VALUTAZIONE DEL RISCHIO E STRATEGIE DI PREVENZIONE.

La maggior parte dei tumori della mammella è sporadica, circa un 20% di essi possono definirsi come forme familiari mentre il 5-10%. è dovuto ad una predisposizione ereditaria

Dal punto di vista genetico sono circa trenta i geni coinvolti nella predisposizione ereditaria di tali neoplasie, ma i due principalmente interessati sono il gene BRCA1 ed il gene BRCA2.

Le mutazioni a carico di questi geni conferiscono, in accordo all'età, un aumentato rischio di sviluppare un tumore della mammella e/o un tumore dell'ovaio.

I tumori eredo-familiari e lo specifico rischio oncologico richiedono quindi una gestione assistenziale specifica e diversificata rispetto a quella dei tumori sporadici. La possibilità di identificare i portatori di tali mutazioni

genetiche o comunque, in generale, di valutare attentamente il profilo di rischio dei soggetti che presentano familiarità per questo tipo di neoplasie ha avuto importanti ripercussioni sul piano clinico.

È necessario promuovere un'efficace attività di prevenzione dell'insorgenza di tumori della mammella e dell'ovaio attraverso il riconoscimento delle condizioni di predisposizione percorrendo delle tappe:

1. Selezione delle famiglie a rischio sulla base di criteri clinici (familiarità, precocità di insorgenza, molteplicità di neoplasie in uno stesso individuo, etc.);
2. Consulenza genetico-oncologica per la definizione delle famiglie eleggibili;
3. Identificazione dell'alterazione genetica predisponente ai tumori della mammella e dell'ovaio dei geni BRCA1 e BRCA2 mediante strategie di diagnosi molecolare;
4. Pianificazione collegiale di strategie di prevenzione adeguate per ogni singolo caso (sorveglianza diagnostica, interventi chirurgici radicali, adesione a trials di chemioprevenzione).

INVIO A CONSULENZA GENETICA DELLE PAZIENTI CON DIAGNOSI DI CARCINOMA MAMMARIO

Le Raccomandazioni 2019 elaborate da Gruppo di Lavoro AIOM-ANISC- SICO- SIGU - SIBIOC - SIAPECIAP-Fondazione AIOM³ definiscono i criteri di invio a consulenza genetica oncologica del/della paziente con carcinoma mammario. Questi criteri, riassunti nella tabella 13, individuano situazioni associate a una probabilità superiore al 10% di identificare una VP BRCA germinale e rappresentano, quindi, un'indicazione all'esecuzione di un test con accettabile rapporto costo/beneficio.

Il presente percorso è raccomandato ai pazienti che afferiscono al PDTA clinico organizzativo per il trattamento del carcinoma mammario dei Centri di Senologia della rete regionale.

Nell'ambito della pratica clinica, i criteri di riferimento per l'avvio alla consulenza genetica debbono essere adeguatamente contestualizzati, e non utilizzati in maniera acritica, al fine di prendere decisioni su singoli pazienti/famiglie. In particolare, nei casi in cui l'effettuazione del test BRCA sia indispensabile per l'accesso a specifici trattamenti antitumorali, dovrà essere presa in considerazione l'opportunità di eseguirlo anche in pazienti che non rientrano nei criteri di invio alla consulenza genetica oncologica. Questa decisione deve essere condivisa nell'ambito della discussione collegiale del GICO.

³ Raccomandazioni 2019 per l'implementazione del test BRCA nelle pazienti con carcinoma mammario e nei familiari a rischio elevato di neoplasia.

Tabella n. 13. Criteri per l'invio alla consulenza genetica oncologica del/della paziente con carcinoma mammario.

Storia personale di:	
1.	Carcinoma mammario maschile
2.	Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico;
3.	Donna con carcinoma mammario < 36 anni
4.	Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni;
5.	Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni;
Storia personale di carcinoma mammario < 50 anni e familiarità di primo grado* per:	
-	Carcinoma mammario < 50 anni;
-	Carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età;
-	Carcinoma mammario bilaterale;
-	Carcinoma mammario maschile;
Storia personale di carcinoma mammario > 50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico in 2 o più parenti in primo grado* tra loro (di cui uno in primo grado con lei*)	
Storia familiare di: Variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare	

* parenti di primo grado = genitori, fratelli/sorelle e figli.
Per il lato paterno della famiglia, considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zia)

Il test genetico BRCA1 e BRCA2 può essere eseguito da tutti i pazienti su indicazione del genetista medico, dell'oncologo o di altro specialista del SSN, successivamente alla consulenza genetica e alla firma di appositi consensi presso le strutture del SSR accreditate in base alla normativa vigente e le linee guida delle società scientifiche sui test di oncogenetica.

In assenza di uno dei criteri precedenti è possibile eseguire la valutazione sottostante.

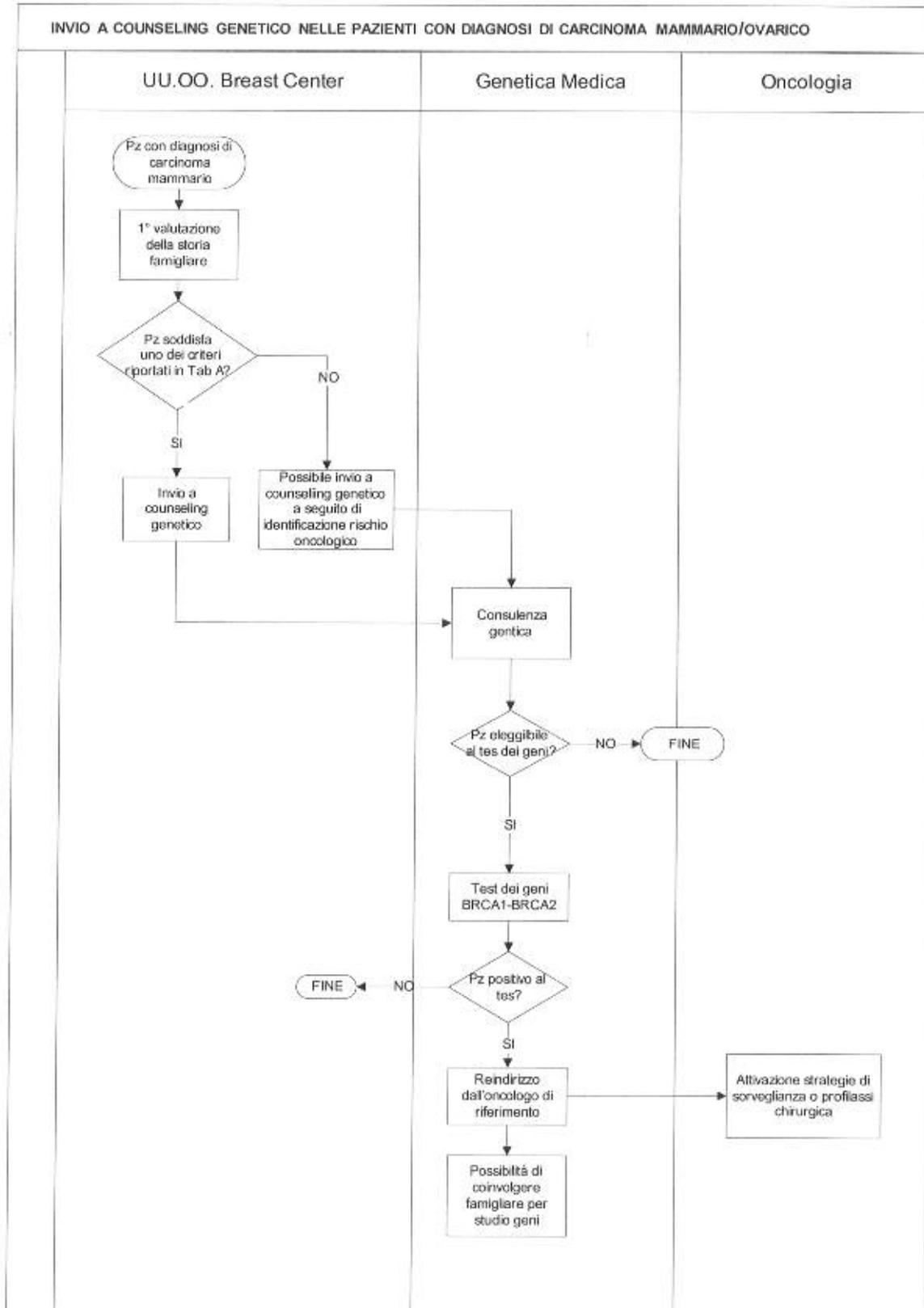
Tabella n. 14. Storia personale e familiare di tumore (Cerchiare i punteggi relativi ai casi riferiti e sommarli).

Età d'insorgenza	Carcinoma mammario					Carcinoma ovarico qualunque
	<40 anni	40-49 anni		50-59 anni	≥60 anni	
		Bilaterale*	Monolaterale			
Madre	2	2	1	1	0	1
Sorella 1	2	2	1	1	0	1
Sorella 2	2	2	1	1	0	1
Figlia 1	2	2	1	1	0	1
Figlia 2	2	2	1	1	0	1
Nonna paterna	2	2	1	1	0	1
Zia paterna 1	2	2	1	1	0	1
Zia paterna 2	2	2	1	1	0	1
Nonna materna	1	1	1	0	0	1
Zia materna 1	1	1	1	0	0	1
Zia materna 2	1	1	1	0	0	1
Padre	2	2	2	2	2	-
Fratello	2	2	2	2	2	-
Cugina	0	0	0	0	0	0
Nipote	1	1	1	0	0	1

Somma:

- < 2 Rischio è assimilabile a quello della popolazione generale
- >= 2 Invio alla consulenza genetica

PERCORSO DELLE PAZIENTI CON DIAGNOSI DI CARCINOMA MAMMARIO



Una prima valutazione della storia familiare delle pazienti viene effettuata dallo specialista di una delle U.O. dei Centri di Senologia, secondo i criteri riassunti nella Tabella 13 ed eventuale Tabella 14.

Se la paziente soddisfa uno dei criteri riportati nella Tabella 13 viene inviata direttamente a counseling genetico.

Percorso test pre-operatorio

Nel caso in cui alla biopsia diagnostica in donne con età < 60, il patologo individui pattern G3 o sospetti, ed effettui l'immunoistochimica diagnosticando un tumore triplo negativo, la paziente viene inviata alla consulenza genetica dal chirurgo. Lo stesso chirurgo può inviare alla consulenza genetica donne con biopsia positiva per carcinoma della mammella con età < 40 aa.

Se il test risulta positivo il chirurgo propone le possibili opzioni terapeutiche.

Altri casi da inviare a counseling genetico preoperatorio rimangono a discrezione del chirurgo in base ai criteri della Tabella 13.

Se la paziente non soddisfa uno dei criteri riportati in Tabella 13, allora le potrà essere sottoposta la scheda con i criteri della Tabella 14, per l'identificazione del rischio oncologico entro cui la donna si trova:

Livello di rischio oncologico equivalente a quello della popolazione generale, da non inviare a consulenza genetica (punteggio <2);

Livello di rischio oncologico superiore a quello della popolazione generale, da inviare a consulenza genetica (punteggio > 2).

La consulenza genetica potrà identificare:

Soggetti eleggibili al test dei geni poiché positivi al software di stima della probabilità di mutazione BRCA. Ai pazienti che non raggiungono lo score minimo per poter essere sottoposti al test genetico, verrà rilasciata un'attestazione nella quale il genetista certifica che la persona non rientra nei criteri di studio dei geni BRCA1 e BRCA2.

Soggetti eleggibili al test a prescindere dal software adottato, poiché rientrano nei requisiti riportati in Tabella 13.

A tutti i soggetti eleggibili all'analisi dei geni BRCA1 BRCA2 viene richiesta la firma del consenso.

Il soggetto a cui è stato effettuato il test, verrà riconvocato per una consulenza genetica post-test durante la quale il genetista spiega i risultati ottenuti. Alla paziente è inoltre consegnata una lettera in cui viene interpretato il dato genetico e spiegato il rischio familiare.

Dall'analisi dei geni è possibile ottenere un risultato informativo (la presenza di una mutazione nei due geni analizzati BRCA1 BRCA2 è stata identificata), oppure un risultato non informativo (la mutazione predisponente non è stata identificata, ma non si può escludere che altri geni siano coinvolti nella genesi dei carcinomi della mammella e dell'ovaio).

Le pazienti con diagnosi di carcinoma in cui è stata identificata una mutazione verranno reindirizzate all'oncologo di riferimento che si farà carico di attivare le diverse strategie di sorveglianza o di profilassi chirurgica.

Ai soggetti positivi al test genetico verrà inoltre data la possibilità di coinvolgere i familiari di età > 18 aa in uno screening genetico e di discutere dunque sui rischi che hanno di sviluppare il tumore della mammella, dell'ovaio o altro.

Nota: il test genetico BRCA1/2 per le sue caratteristiche di complessità interpretativa, viene effettuato esclusivamente su probandi affetti da carcinoma. I soggetti ad alto rischio familiare in cui non è possibile effettuare il test su un collaterale affetto, saranno inviati ad un programma di sorveglianza senologica come riportato successivamente per il profilo 2 alto rischio senza mutazione genetica accertata.

Nei casi in cui l'analisi dei geni BRCA1 e BRCA2 non evidenzia la presenza di mutazioni di questi geni, sarà possibile procedere, previa consulenza genetica, con l'approfondimento diagnostico mediante analisi di pannelli multigenici che comprendano geni a bassa penetranza noti per essere collegati ad una aumentata suscettibilità al carcinoma mammario (es. PALB2, CHECK, BARD1, PTEN, CDH1 ecc.) o per essere responsabili di sindromi genetiche caratterizzate primariamente da aumentata suscettibilità ad altri tumori ma potenzialmente responsabili anche di cancro mammario (es. Sindrome di Lynch, Poliposi Adenomatosa Familiare, Sindrome Li Fraumeni ecc.).

Tale approfondimento, previsto dai nuovi LEA sotto la dizione di **"Carcinoma mammario e ovarico ereditario approfondimento diagnostico"**, potrà essere richiesto, a seguito dell'esito di un test negativo per mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2, dai diversi specialisti sulla base di specifici dati clinici o quadri anatomopatologici, oppure sulla base della presenza di una evidente familiarità per neoplasie, con presenza di tumori anche diversi dal carcinoma mammario noti per possedere una componente ereditaria ed effettuato nelle strutture accreditate del SSR previa consulenza genetica oppure oncogenetica.

INVIO A CONSULENZA GENETICA DEI SOGGETTI SANI O AD ALTO RISCHIO FAMILIARE

L'offerta del test genetico ai soggetti sani va valutata caso per caso, considerando due criteri di eleggibilità:

1. **Parenti sani dei portatori di varianti patogenetiche nei geni di suscettibilità ai tumori.** In questo caso viene offerto un test genetico mirato o "test a cascata" in grado di identificare la mutazione specifica del caso indice che può essere esteso a tutti i membri a rischio della famiglia di età superiore o uguale a 18 anni. Due soli tipi di risultato possono essere ottenuti dalla applicazione del seguente test:
 - Presenza della variante patogenetica familiare ("test positivo"): il soggetto sano ha un rischio aumentato di sviluppare tumori nel corso della vita e pertanto deve essere indirizzato ad un programma di sorveglianza clinico-strumentale personalizzato
 - Assenza della variante patogenetica familiare ("test negativo"): non viene identificata la specifica variante precedentemente riscontrata nel probando e in questo caso il soggetto sano presenta un rischio oncologico equivalente a quello della popolazione generale.
2. **Soggetti sani ad alto rischio oncologico sulla base della storia familiare, per i quali non sia disponibile un familiare affetto vivente da analizzare in prima battuta, in presenza di almeno:**
 - due parenti di primo grado con tumore della mammella insorto prima dei 50 anni;

- due parenti di primo grado, uno con tumore della mammella insorto prima dei 50 anni e l'altro con tumore dell'ovaio, insorto a qualsiasi età
- due parenti di primo grado con tumore dell'ovaio, insorto a qualsiasi età;
- casi di tumore della mammella maschile;
- due o più parenti di primo grado con tumore della mammella bilaterale insorto prima dei 60 anni;
- casi di neoplasie multiple (melanomi, carcinoma pancreatico, carcinoma epatico e tumore del colon-retto).

Il test genetico che viene offerto è un test completo BRCA e il risultato è considerato informativo solo se viene identificata una variante a significato patogenetico. Nel caso in cui, invece, non venga identificata alcuna variante, il risultato potrebbe essere "non informativo" in quanto non è possibile escludere nel familiare affetto non testato la presenza di varianti in geni diversi da BRCA1 e BRCA2.

Programma di identificazione delle donne ad alto rischio

Il reclutamento delle donne sane ad alto rischio genetico prevede la partecipazione dei Medici di Medicina Generale (MMG), dei Centri di screening mammografico delle ASL e dei genetisti medici e degli onco-genetisti coinvolti direttamente nella campagna di informazione sui tumori ereditari. Una prima valutazione dei profili di rischio sarà effettuata dal MMG e dal Centro di screening attraverso la compilazione, da parte della donna, di un semplice questionario di anamnesi familiare (Allegato F). Tale questionario è in grado di valutare se il soggetto in esame ha un rischio basso, assimilabile alla popolazione generale, o aumentato. In quest'ultimo caso la donna sarà inviata a consulenza genetica.

Il programma di reclutamento prevede un percorso con due passaggi di selezione:

1) Fascia d'età compresa fra i 20 e i 49 anni

I MMG e una campagna di sensibilizzazione da parte dei genetisti medici e il programma di screening per il cervicocarcinoma, svolgeranno un ruolo importante per il reclutamento delle giovani donne con familiarità per carcinoma mammario e ovarico. Il questionario di valutazione potrà essere somministrato dai MMG o inviato unitamente alle convocazioni per la Fase di invito allo screening del cervicocarcinoma. Tutti i questionari saranno valutati dal genetista per indentificare la categoria del rischio.

2) Fascia d'età compresa fra i 50 e i 69 anni

In questa fascia di età il programma di screening senologico/mammografico e i MMG sono gli attori principali. Insieme alla lettera di invito allo screening, la donna riceverà il questionario che, una volta auto-compilato, sarà restituito il giorno dello screening mammografico al centro di radiologia (Allegato G).

Anche in questo caso i questionari saranno valutati dal genetista per indentificare la categoria del rischio.

Classificazione del rischio

Il questionario di anamnesi familiare è uno strumento di selezionare per una prima valutazione del profilo di rischio eredo- familiare per il carcinoma mammario e/o ovarico.

Interpretazione del questionario:

	CARCINOMA MAMMARIO		CARCINOMA OVARICO	ALTRI TUMORI (melanomi, carcinoma pancreatico, carcinoma epatico, carcinoma gastrico e tumore del colon – retto)
	Prima dei 50 anni	Prima dei 60 anni	A qualsiasi età	Prima dei 65 anni
Nonna materna	1	1	2	1
Nonno Materno	2	2	0	2
Nonna paterna	1	1	2	1
Nonno paterno	2	2	0	2
Madre	1	1	2	1
Padre	2	2	2	2
Figlia 1	1	1	2	1
Figlia 2	1	1	2	1
Figlio1	2	2	0	2
Figlio2	2	2	0	2
Sorella 1	1	1	2	1
Sorella 2	1	1	2	1
Fratello1	2	2	0	2
Fratello2	2	2	0	2

Somma:

< 2 Rischio è assimilabile a quello della popolazione generale

>= 2 Invio alla consulenza genetica

In presenza di almeno due criteri elencati nel questionario, valutati dai sanitari degli screening, è previsto l'invio della donna alla consulenza genetica pre-test.

Sulla base del punteggio ottenuto dopo compilazione del questionario si possono distinguere 2 livelli di rischio (cut off \geq a 2) (Allegato2):

- 1) **Livello di rischio basso** (punteggio <2) equivalente a quello della popolazione generale, da non inviare a consulenza genetica;
- 2) **Livello di rischio alto**, (punteggio \geq 2) superiore a quello della popolazione generale, da inviare a consulenza genetica.

Il test genetico BRCA1 e BRCA2, e gli altri eventuali approfondimenti genetico molecolari indicati, potranno essere eseguiti da tutti i pazienti su indicazione del genetista medico e/o dell'oncologo successivamente alla consulenza genetica e alla firma di appositi consensi presso le strutture del SSR accreditate o convenzionate in base alla normativa vigente e secondo le linee guida delle società scientifiche. Determinante sarà fornire alla paziente oltre al risultato del test molecolare una spiegazione dettagliata dei risultati e l'interpretazione clinica e famigliare in un percorso di consulenza genetica dedicato e concordato con i colleghi all'interno delle singole strutture.

I soggetti sani portatori di mutazione BRCA1/BRCA2 e i soggetti ad alto rischio NON portatori di mutazione BRCA1/BRCA2 vengono inviati alla consulenza di Oncogenetica⁴, che, ove necessario, indirizza i suddetti soggetti a figure di riferimento specialistiche. A questi soggetti andrebbero garantiti percorsi dedicati che coinvolgano: radiologo, ginecologo (sorveglianza ginecologica e ovariectomia profilattica), urologo (carcinoma della prostata), chirurgo addominale (carcinoma del pancreas) e dermatologo (melanoma).

Tutto il percorso sarà supportato da uno psico-oncologo dedicato. Lo psico-oncologo affianca il medico genetista e i soggetti portatori di mutazioni o ad alto rischio durante i counseling, durante la sorveglianza clinico-radiologica e durante il percorso di valutazione di chirurgia preventiva. La presenza dello psico-oncologo facilita sia la comunicazione medico-consultante, sia quella tra consultante e familiari.

L'approccio psiconcologico nel counseling genetico

Un intervento integrato medico-psicologico-genetico rappresenta l'approccio più consono all'interno di un processo di consulenza genetica.

Il rischio di sviluppare un tumore o di essere portatori di mutazione genetica può produrre in un soggetto reazioni emotive e comportamentali che necessitano di un supporto psicologico appropriato. Tale supporto, inoltre permette al paziente di sviluppare strategie cognitive utili a sostenere in modo efficace le informazioni ottenute e le scelte che dovrà affrontare evitando, quindi, che la situazione diventi paralizzante e controproducente.

La consulenza psicologica nell'ambito del counseling genetico sarà effettuata da uno psico-oncologo formato e dedicato all'interno di un setting riservato rivolto al paziente, all'eventuale coppia ed ai familiari.

Il concetto della conservazione degli ovociti, comunicata dal medico, deve essere rafforzato dallo psiconcologo per vagliare l'esistenza o meno di una progettualità futura sia in presenza di figli che in loro assenza.

Tale intervento si svolgerà con le seguenti modalità:

- 1) Una seduta da effettuare prima del counseling genetico comporta:
 - a. Compilazione della cartella psicologica;

⁴ Il Centro di Senologia deve poter fruire della consulenza di un medico genetista con esperienza nel settore dei tumori ereditari della mammella/ovaio anche in convenzione con una istituzione ove è disponibile un professionista con esperienza specifica e dove sia possibile eseguire i test genetici specifici.

- b. Disamina dei vissuti del paziente;
 - c. Stile di coping;
 - d. Rete sociale e familiare estesa.
- 2) Una seduta da effettuare durante l'attesa dell'esito del test genetico finalizzata:
 - a. supporto psicologico per il contenimento dell'ansia;
 - b. Fantasie guidate;
 - c. Tecniche di rilassamento.
- 3) Due sedute da effettuare dopo la comunicazione dell'esito del test genetico.

Nella prima seduta si incentra l'intervento psicologico sulla valutazione chirurgica preventiva e/o sulla sorveglianza clinica radiologica. In caso di intervento chirurgico è necessario un lavoro in equipe multidisciplinare.

Nella seconda seduta si lavora sulla progettualità futura che dipende dall'esito del test genetico.
- 4) eventuali altre sedute psicologiche avverranno su richiesta del paziente.

In conclusione, le finalità di un sostegno psicologico nell'ambito della consulenza genetica sono:

- Costruzione di un'alleanza terapeutica con il paziente che possa agevolare la comprensione corretta delle informazioni sui tumori, le misure di gestione del rischio, conoscenza degli stili di vita del paziente, dei suoi stili di coping, della fase del ciclo di vita del soggetto e della famiglia, delle risorse familiari;
- Supporto al paziente nella decisione di effettuare il test con diminuzione del distress psico-emotivo;
- Gestione dei risultati del test, supporto psicologico, sostegno alla comunicazione paziente-curanti; diminuzione inferenze di vissuti e pregiudizi con sostegno alla decisionalità e alla progettualità;
- Sostegno al paziente nella ricerca di strumenti e strategie di problem-solving che siano utili al momento e in previsione di un possibile sviluppo della malattia con riduzione del rischio di sviluppo di ansia e depressione.

PERCORSO DI PREVENZIONE

Sorveglianza senologica

Le procedure diagnostiche utilizzabili sono la visita senologica, la mammografia, l'ecografia, la Risonanza Magnetica, cambiando peraltro, in relazione alla progressione della età, la tempistica di effettuazione e la loro reciproca combinazione. È possibile identificare due categorie di rischio:

a) **Profilo 2 alto rischio senza mutazione genetica accertata:**

- 25-34 aa: visita + ecografia semestrale +RM annuale;
- 35-59 aa: visita + ecografia semestrale + mammografia annuale (ecografia a giudizio del radiologo) + RM annuale;

- 60-69 aa: visita + mammografia annuale (ecografia a giudizio del radiologo) + RM annuale;
- 70-74 aa: mammografia biennale.

b) Profilo 2 alto rischio con mutazione genetica (BRCA1/2) accertata:

La complessità della presa in carico dei portatori di mutazione nei geni BRCA1/2 deriva dalla necessità di gestire un "rischio multiorgano" durante un lungo periodo di tempo. Le Linee guida internazionali NCCN (National Comprehensive Cancer Network), hanno negli ultimi anni rivolto l'attenzione alla corretta gestione delle strategie di sorveglianza e/o di riduzione del rischio oncologico. In base alle conoscenze attuali, le strategie disponibili sono sia di tipo strumentale che di tipo chirurgico, e vanno discusse con il paziente all'interno di un percorso di counseling oncogenetico. La presenza di una mutazione patogenetica nel gene BRCA richiede per i soggetti portatori l'instaurarsi di un percorso di prevenzione, anche nel caso in cui tali soggetti abbiano sviluppato una prima neoplasia. Nello specifico, in base alle linee guida NCCN e AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica) è suggerito alle donne portatrici di mutazione BRCA1/2 il seguente protocollo di prevenzione (tabella 15):

- < 25 aa: visita + ecografia semestrale
- 25-34 aa: visita + ecografia semestrale + RM annuale
- 35-74 aa: visita + ecografia semestrale + mammografia annuale + RM annuale
- >74 aa: mammografia biennale o secondo valutazione specialistica

Sorveglianza ginecologica

Pur in assenza di chiare evidenze scientifiche in proposito, per quanto riguarda l'efficacia delle seguenti proposte in termini di diagnosi precoce, per le donne portatrici di mutazione BRCA1/2, la sorveglianza intensiva dell'apparato genitale prevede, a partire dall'età di 30 aa (tab 15):

- Visita ginecologica bimanuale ogni 6 mesi;
- Ecografia pelvica transvaginale ogni 6 mesi;
- Dosaggio ematico CA125 ogni 6 mesi.

Qualunque lesione ovarica sospetta deve essere caratterizzata.

Sorveglianza uomini sani portatori di mutazione BRCA1/2:

A partire dall'età di 35 anni

- Autopalpazione mensile;
- Esame clinico ogni 12 mesi;
- Screening per il carcinoma della prostata mediante dosaggio PSA >>> da effettuare anche negli uomini con carcinoma della mammella BRCA mutato.

Inoltre è importante specificare che in presenza di mutazioni di altri geni di suscettibilità al cancro identificate mediante approfondimento diagnostico, il percorso di prevenzione seguirà le specifiche indicazioni previste per il tipo di mutazione e per il gene interessato.

Raccomandazioni:

1. La sorveglianza deve iniziare entro l'età di 25 anni ed in ogni caso 10 anni prima dell'età d'insorgenza del carcinoma mammario ad esordio più precoce nella famiglia (e comunque non prima dei 18 anni);
2. La mammografia deve essere effettuata con tecnica digitale possibilmente con tomosintesi;
3. Le indagini strumentali a cadenza annuale possono essere eseguite preferibilmente sfasate di 6 mesi.

Le tabelle seguenti riassumono i protocolli di prevenzione come sopra descritti.

Tabella 15. Donne portatrici di mutazione BRCA1/2

ETA'	SORVEGLIANZA CLINICO STRUMENTALE PER LA MAMMELLA E OVAIO	FREQUENZA
25-34 anni	Visita senologica + RMN mammaria con contrasto Ecografia mammaria	Annuale Semestrale
35-74 anni	Visita senologica + Mammografia + RMN mammaria con contrasto Ecografia mammaria	Annuale Semestrale
Dai 30 anni	Visita ginecologica, ecografia transvaginale e dosaggio del CA-125	Semestrale

Tabella 16. Uomini portatori di mutazione nel gene BRCA1/2

ETA'	SORVEGLIANZA CLINICO STRUMENTALE PER LA MAMMELLA E PROSTATA	FREQUENZA
35-74 anni	Visita senologica ed ecografia mammaria	Annuale
Dai 40 anni	Visita urologica e dosaggio del PSA	Annuale

Tabella 17. Test di sorveglianza consigliati per entrambi i sessi portatori di mutazione nei geni BRCA1/2

ETA'	SORVEGLIANZA CLINICO STRUMENTALE PER COLON, PANCREAS E RISCHIO DI MELANOMI	FREQUENZA
Dai 35 anni	Visita gastroenterologica e colonscopia	Quinquennale
Dai 45 anni	Ecografia addominale ed eventualmente risonanza magnetica	Valutata caso per caso
Dai 25 -60 anni	Visita dermatologica e oculistica per rischio di melanomi cutanei, congiuntivali e uveali (in particolare per i carrier BRCA2)	Annuale

Farmacoprevenzione

Al momento attuale l'evidenza non consente ancora di offrire, alle donne ad alto rischio e BRCA mutate, in maniera sistematica l'impiego di farmaci anche per la presenza di importanti effetti collaterali né vi è alcun farmaco registrato con questa indicazione.

D'altra parte le donne con familiarità dovrebbero essere informate:

- 1) Del fatto che il consumo di alcol può aumentare, se pur lievemente, il rischio di carcinoma mammario. Tale dato deve essere tuttavia valutato considerando e ponderando i potenziali benefici di un moderato consumo di alcol su altre condizioni cliniche (come le patologie cardiovascolari) e gli effetti dannosi derivanti da un suo eccessivo consumo;
- 2) Dell'aumentato rischio di carcinoma mammario post-menopausale legato al sovrappeso e all'obesità;
- 3) Dei potenziali benefici dell'attività fisica sul rischio di ammalarsi di tumore al seno.

Chirurgia di riduzione del rischio oncologico

Tra le strategie di chirurgia profilattica è possibile prospettare alle portatrici di mutazioni BRCA1 la combinazione di mastectomia bilaterale e salpingo-ooforectomia bilaterale tra i 35-40 anni, tra i 40-45 anni per le donne portatrici di mutazioni BRCA 2 o la sola mastectomia bilaterale a partire dai 25 anni per tutte le carrier BRCA1/2. Nelle donne che esprimono il desiderio di effettuare un tale tipo di intervento le linee guida internazionali prevedono un appropriato percorso di counseling psicologico pre-chirurgico che aiuti la persona nel processo decisionale. Il gruppo di lavoro deve essere necessariamente multidisciplinare poiché il counseling psicologico deve integrarsi nel counseling chirurgico dove il chirurgo generale e il chirurgo plastico devono esporre alla donna tutte le opzioni ricostruttive disponibili, per quanto riguarda la mastectomia profilattica, e nel counseling chirurgico ginecologico nel caso della salpingo-ovariectomia profilattica. La decisione di effettuare chirurgia profilattica deve prevedere:

1. Consulenza genetica ed esecuzione preliminare del test genetico;
2. Consulenza multidisciplinare (genetista, oncologo, radiologo, chirurgo generale e chirurgo plastico, ginecologo);
3. Consulenza psicologica sia nella fase decisionale che successiva all'intervento;
4. Formulazione di un consenso che contenga una chiara ed esaustiva informazione.

Mastectomia bilaterale profilattica

Nelle donne sane con mutazione BRCA1/2 accertata, può essere indicata, previo colloquio e consulenza psicologica, la mastectomia bilaterale profilattica (skinsparing mastectomy o nipplesparing mastectomy) con ricostruzione immediata. A causa di un rischio aumentato di sviluppare un secondo tumore primitivo, molte pazienti portatrici di mutazione scelgono di sottoporsi ad una mastectomia bilaterale al momento della diagnosi di carcinoma mammario o in fase successiva. La scelta di effettuare una mastectomia profilattica bilaterale al momento dell'intervento chirurgico per la prima neoplasia suggerisce la necessità di eseguire un

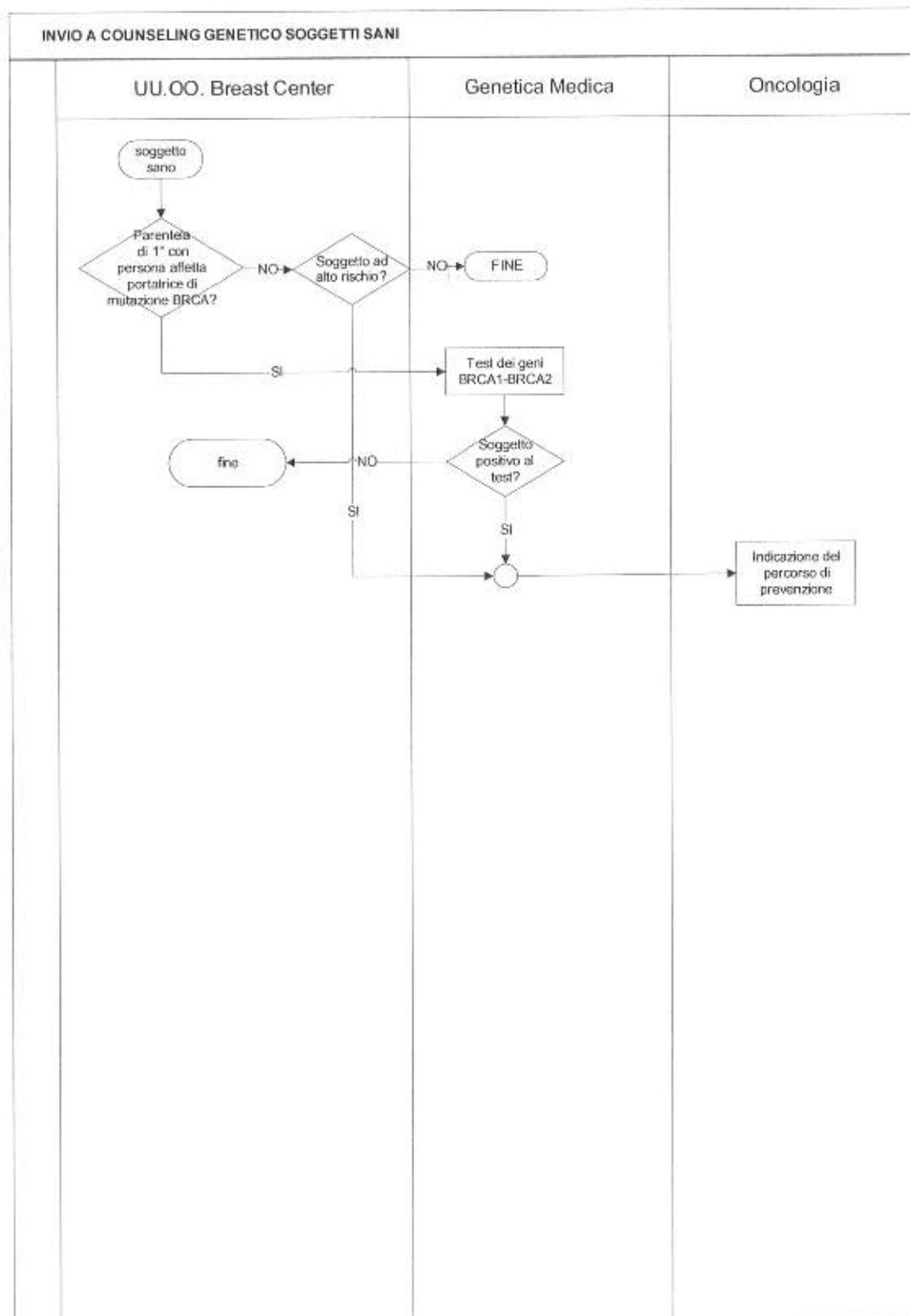
test genetico rapido (entro 4 settimane). Inoltre è ormai dimostrato che l'offerta di una mastectomia bilaterale all'esordio della prima neoplasia è maggiormente accettata rispetto alla proposta di una chirurgia controlaterale ritardata (41,7% vs. 4,7%). Nella mastectomia profilattica non viene eseguita la biopsia del linfonodo sentinella.

A fronte di una sempre crescente richiesta di mastectomia di riduzione del rischio oncologico in donne asintomatiche senza mutazione genetica accertata, il percorso assistenziale deve prevedere una corretta presa in carico psicologica per verificare l'eventuale presenza di cancerofobia e/o altri tratti di fragilità psicologica che possano impedire la persona di prendere decisioni consapevoli per il proprio stato di salute. In caso di sospetto di cancerofobia, un approfondimento psichiatrico dovrebbe essere inserito nel percorso assistenziale.

Salpingo-ovariectomia profilattica

La salpingo-ovariectomia profilattica rappresenta un'opzione di riduzione del rischio a partire dall'età di 35-40aa, e comunque dopo aver completato il desiderio di prole e previo colloquio e consulenza psicologica. La salpingectomia da sola non può essere raccomandata al di fuori di studi clinici. L'uso della pillola contraccettiva ha dimostrato una consistente diminuzione del rischio di sviluppo di carcinoma ovarico del 40%–60%. Le donne con mutazione accertata, che desiderino una gravidanza, su richiesta, verranno inviate a consulenza presso i Centri di procreazione medicalmente assistita per la preservazione del tessuto gonadico o degli ovociti (ex DGR 659/2018). È raccomandato che per questi specifici trattamenti siano previsti dei percorsi ginecologici dedicati.

PERCORSO DEI SOGGETTI SANI O AD ALTO RISCHIO FAMILIARE



10. INDICATORI

Indicatori organizzativi

- Recepimento dell'aggiornamento del PDTA regionale per il carcinoma della mammella: Atto Aziendale entro 30 giorni dalla trasmissione dell'atto deliberativo di G.R. di recepimento.
- Protocollo clinico organizzativo aziendale del carcinoma della mammella entro 60 giorni dalla trasmissione dell'atto deliberativo di G.R. di recepimento.
- Conformità del protocollo aziendale per il carcinoma della mammella al PDTA regionale: 100%.
- N° di eventi formativi aziendali sul PDTA delle pazienti con carcinoma della mammella: almeno 2/anno.

Indicatori di processo

- N° di pazienti con carcinoma della mammella prese in carico dal GICO per anno/Totale pazienti ricoverate con diagnosi principale per carcinoma della mammella (dati ASDO) per anno: $\geq 90\%$.

Indicatori del Piano Nazionale Esiti

- Intervento chirurgico per tumore maligno della mammella: volume di ricoveri per interventi.
- Proporzioni di nuovi interventi di resezione entro 120 giorni da un intervento chirurgico conservativo per tumore maligno della mammella.
- Proporzioni di interventi per tumore maligno della mammella eseguiti in reparti con volume di attività superiore a 135 interventi annui.

Gli indicatori sopra esposti, che verranno monitorati dall'ASR Abruzzo, potranno essere implementati a seconda delle criticità rilevate e delle eventuali proposte che potranno esserci da parte dei professionisti coinvolti nel percorso stesso.

L'ASR Abruzzo, con cadenza annuale, elabora una scheda reportistica che sarà trasmessa al Dipartimento per la Salute e alle ASL e pubblicato sul sito istituzionale.

Nell'allegato E sono riportati i Codici Diagnosi e Interventi per il Tumore maligno della Mammella previsti dal PNE.



PRIMA VISITA SENOLOGICA PRESSO AMBULATORIO DI SENOLOGIA

Classe BREVE:

- Paziente con sospetto ecografico e/o mammografico per patologia oncologica in atto o con sospetto clinico dopo valutazione strumentale non dirimente
- Mastite accertata clinicamente
- Perdita ematica o sierosa dal capezzolo

ALLEGATO B

SCHEDA ISTOPATOLOGICA E IMMUNOMOLECOLARE MAMMARIA

Esame numero MA/

del:

Paziente:

Nata il:

Residenza:

Provenienza: SOP

MATERIALE INVIATO:

Campione da:

Quadrante:

Lato (Dx/Sn):

Peso gr:

Dimensioni campione mm:

LESIONI:

Lesione Benigne:

Lesioni proliferative:

Dimensione Neoplasia mm:

Tipo di crescita:

Lesioni in Situ:

Tipo (pattern):

%Tumore in Situ:

Tumore Invasivo:

Subtipo Immunomolecolare:

Differenziazione (basale/luminale/mista):

∅ tumore Invasivo mm:

∅ tumore in Situ mm:

∅ tumorale totale mm:

Focalità:

Invasione Vascolare:

Calcificazioni:

VALUTAZIONE TILs

TILs stromale:

TILs intraepieliali:

TILs periferico:

Strutture linfoidi terziarie extra-tumorali:

Strutture linfoidi terziarie intra-tumorali:

Plasmacellule:

MARGINI:

Margini: LIBERI

per mm (distanza minima):

STATO LINFONODALE:

N° LNF Sentinella Metastatici:

N° LNF Sentinella esaminati:

pN sentinella:

N° LNF ascellari metastatici:

N° LNF ascellari esaminati:

N° TOTALE LNF Metastatici:
extracapsulare:

N° LNF TOTALI esaminati:

Estensione

CARATTERIZZAZIONE IMMUNOMOLECOLARE

ER:

PgR:

MIB1/Ki67:

CK5:

HER2/neu:

p STAGING & GRADING

pT:

pN:

Grade sec. Elston-Ellis: (Tubuli: Pol. Nucl: Mitosi:)

Riferimenti Cito\Istologici:

NOTE:



MAMIS

SCHEMA ISTOPATOLOGICA E IMMUNOMOLECOLARE MAMMARIA

Esame numero MA/

del:

Paziente:

Nata il:

Residenza:

Provenienza: SOP

MATERIALE INVIATO:Campione da:Quadrante:Lato(Dx/Sn):Peso gr:Dimensioni campione mm:**LESIONI:**Lesione Benigne:Lesioni proliferative:Dimensione Neoplasia mm:Tipo di crescita:Lesioni in Situ:Tipo (pattern):Microinvasione:Tumore Invasivo:Subtipo Immunomolecolare:Differenziazione (basale/luminale/mista):Ø tumore Invasivo mm:Ø tumore in Situ mm:Ø tumorale totale mm:Focalità:Invasione Vascolare:Calcificazioni:**MARGINI:**Margini: LIBERIper mm (distanza minima):**STATO LINFONODALE:**N° LNF Sentinella Metastatici:N° LNF Sentinella esaminati:pN sentinella:N° LNF ascellari metastatici:N° LNF ascellari esaminati:N° TOTALE LNF Metastatici:Estensione extracapsulare:

CARATTERIZZAZIONE IMMUNOMOLECOLARE

ER:

PgR:

MIB1/Ki67:

CK5:

HER2/neu:

p STAGING & GRADING

pT:

pN:

Grade nucleare:

Riferimenti Cito\Istologici:

NOTE:



MAMY

SCHEDA ISTOPATOLOGICA E IMMUNOMOLECOLARE MAMMARIA

Esame numero MA/

del:

Paziente:

Nata il:

Residenza:

Provenienza: SOP

MATERIALE INVIATO:

Campione da:

Quadrante:

Lato (Dx/Sn):

Peso gr:

Dimensioni campione mm:

LESIONI:

Lesione Benigne:

Lesioni proliferative:

Dimensione Neoplasia mm:

Tipo di crescita: NODO

Lesioni in Situ:

Tipo (pattern):

% Tumore in Situ:

Tumore Invasivo:

Subtipo Immunomolecolare:

Differenziazione (basale/luminale/mista):

Ø tumore Invasivo mm:

Ø tumore in Situ mm:

Ø tumorale totale mm:

Focalità:

Invasione Vascolare:

Calcificazioni:

VALUTAZIONE TILs		
<u>TILs stromale:</u>	<u>TILs intraepieliali:</u>	<u>TILs periferico:</u>
<u>Strutture linfoidi terziarie extra-tumorali:</u>	<u>Strutture linfoidi terziarie intra-tumorali:</u>	<u>Plasmacellule:</u>

MARGINI:

Margini: **LIBERI**

per mm (distanza minima):

STATO LINFONODALE:

N° LNF Sentinella Metastatici:

N° LNF Sentinella esaminati:

pN sentinella: **ypN (sn)**

N° LNF ascellari metastatici:

N° LNF ascellari esaminati:

N° TOTALE LNF Metastatici:

N° LNF TOTALI esaminati:

Estensione extracapsulare:

CARATTERIZZAZIONE IMMUNOMOLECOLARE			
<u>ER:</u>	<u>PgR:</u>	<u>MIB1/Ki67:</u>	<u>CK5:</u>
<u>HER2/neu:</u>			

p STAGING & GRADING			
<u>ypT:</u>	<u>ypN:</u>	<u>Grade sec. Elston-Ellis:</u>	<u>(Tubuli: Pol. Nucl: Mitosi:)</u>

VALUTAZIONE DEL GRADO DI RISPOSTA PATOLOGICA sec. PINDER et al.

Riferimenti Cito/Istologici:

NOTE:



ALLEGATO E

Codici Diagnosi e Interventi per il tumore maligno della mammella

Come diagnosi principale o secondaria di tumore maligno della mammella vengono utilizzati i seguenti codici ICD-9-CM: 174, 198.81, 233.0; per gli interventi principali o secondari di quadrantectomia della mammella o mastectomia i codici ICD-9-CM utilizzati sono: 85.2x, 85.33, 85.34, 85.35, 85.36, 85.4.x.

I sopracitati codici vengono utilizzati sia dal PNE che dal monitoraggio regionale dei volumi ed esiti.

ALLEGATO F

QUESTIONARIO PER LA SELEZIONE DELLE DONNE SANE AD ALTO RISCHIO GENETICO (per MMG e Centri di screening)

Io sottoscritta _____, nata a _____ il _____,
 recapito telefonico _____

Età di insorgenza	CARCINOMA MAMMARIO		CARCINOMA OVARICO	ALTRI TUMORI (melanomi, carcinoma pancreatico, carcinoma epatico, carcinoma gastrico e tumore del colon – retto)
	Prima dei 50 anni	Prima dei 60 anni	A qualsiasi età	Prima dei 65 anni
Nonna materna				
Nonno Materno				
Nonna paterna				
Nonno paterno				
Madre				
Padre				
Figlia 1				
Figlia 2				
Figlio1				
Figlio2				
Sorella 1				
Sorella 2				
Fratello 1				
Fratello 2				

ALLEGATO G

QUESTIONARIO PER LA SELEZIONE DELLE DONNE SANE AD ALTO RISCHIO GENETICO (da inviare insieme alla lettera di invito per lo screening mammografico)

Gent.ma Signora,

Le chiediamo di dedicare un po' del suo tempo alla compilazione del presente questionario per verificare se nella sua famiglia ci sono stati casi di tumore mammario femminile, mammario maschile, ovarico oppure familiarità per tumori multipli. Il rapporto di parentela su cui si focalizza l'indagine riguarda i parenti di primo grado (nonni, madre, padre, figli e sorelle).

Il questionario compilato dovrà essere consegnato al Centro di Radiologia il giorno fissato per la mammografia.

Io sottoscritta _____, nata a _____ il _____,
 recapito telefonico _____

Età di insorgenza	CARCINOMA MAMMARIO		CARCINOMA OVARICO	ALTRI TUMORI (melanomi, carcinoma pancreatico, carcinoma epatico, carcinoma gastrico e tumore del colon - retto)
	Prima dei 50 anni	Prima dei 60 anni	A qualsiasi età	Prima dei 65 anni
Nonna materna				
Nonno Materno				
Nonna paterna				
Nonno paterno				
Madre				
Padre				
Figlia 1				
Figlia 2				
Figlio1				
Figlio2				
Sorella 1				
Sorella 2				
Fratello 1				
Fratello 2				

