

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA DONNA CON CARCINOMA MAMMARIO

Gruppo di lavoro

Nicola Delli Quadri – Direttore Generale (ASS1) - Coordinatore

Giulia Abram – SC Centro Sociale Oncologico (ASS1)

Zoran Marij Arnež – UCO Chirurgia Plastica e Ricostruttiva (AOUTs); Dip. Scienze Mediche Chirurgiche;

Deborah Bonazza – UCO Anatomia ed Istologia Patologica (AOUTs) Scuola . Specializz. Anatomia Patologica

Marina Bortul – UCO Chirurgia Generale SS Chirurgia Senologica (AOUTs); Dip. Scienze Mediche e .Chir.

Rita Ceccherini – SC Centro Sociale Oncologico (ASS1)

Cristina Cressa – SC Radiologia Ospedale Maggiore (AOUTs)

Carla Dellach – SC Centro Sociale Oncologico (ASS1)

Andrea Dell'Antonio – UCO Chirurgia Generale (AOUTs)

Franca Dore – SC Medicina Nucleare (AOUTs)

Luisa Dudine – Ambulatorio Psicologia Ospedaliera - Direzione Sanitaria (AOUTs)

Angela Giovagnoli - SC Riabilitazione Distretto 4 (ASS1)

Fabiola Giudici – UCO Anatomia ed Istologia Patologica Dipartimento Scienze Mediche Università di Trieste

Maria Malagoli – SC Oncologia (AOUTs)

Mariastella Manara – UCO Chirurgia Plastica e Ricostruttiva (AOUTs)

Fulvia Martellani – UCO Anatomia ed Istologia Patologica

Elisa Ober – UCO Anatomia ed Istologia Patologica

Mitja Oblak – UCO Chirurgia Plastica e Ricostruttiva (AOUTs) Scuola. Specializz. Chirurgia Plastica

Milena Pascotto – SC Medicina Riabilitativa (AOUTs)

Giuseppina Pasqua – SC Riabilitazione Distretto 4 (ASS1)

Valentina Pesavento – SC Medicina Riabilitativa(AOUTs)

Nadia Renzi – UCO Chirurgia Plastica e Ricostruttiva (AOUTs)

Clara Rizzardi – UCO Anatomia ed Istologia Patologica (AOUTs)

Bruna Scaggiante – Dip. Scienze della Vita LILT – sez. provinciale di Trieste

Maura Tonutti – UCO Radiologia Ospedale di Cattinara (AOUTs)

Cristiana Vidali – SC Radioterapia (AOUTs)

Fabrizio Zanconati – UCO Anatomia ed Istologia Patologica (AOUTs) Dip. Scienze Mediche e Chirurgiche

Ultima revisione

28 novembre 2014

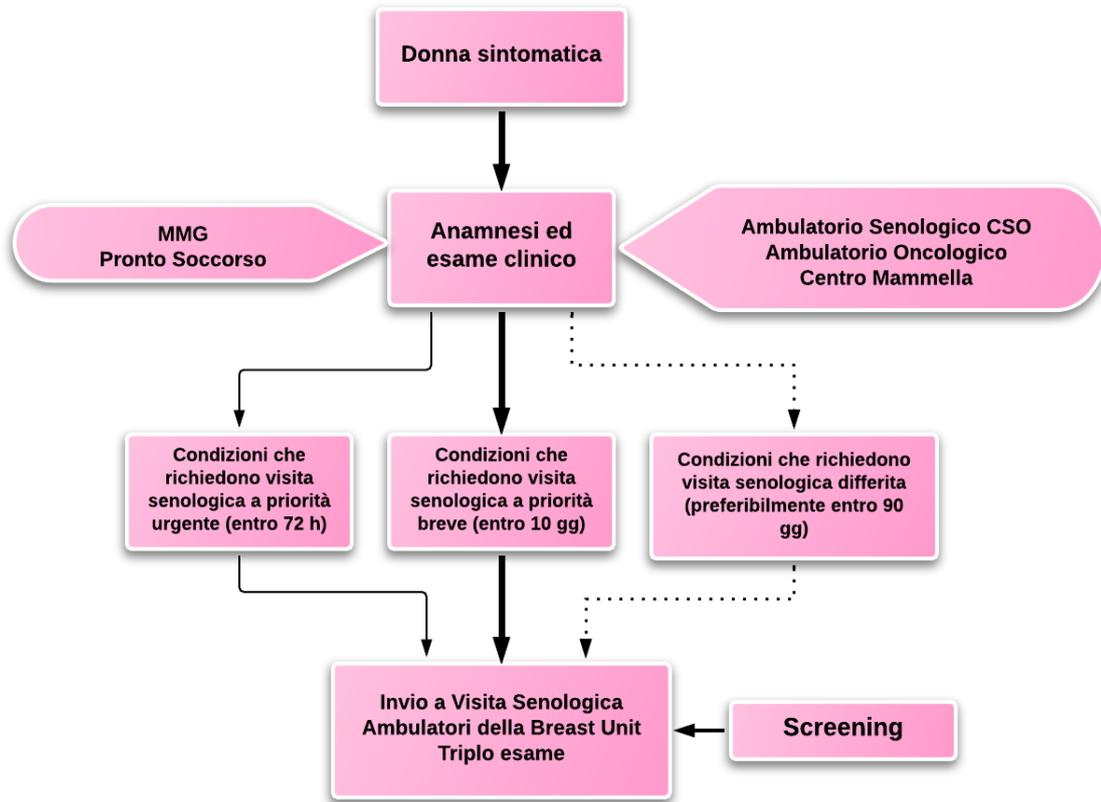


Figura 1 Modalità di accesso alla Breast

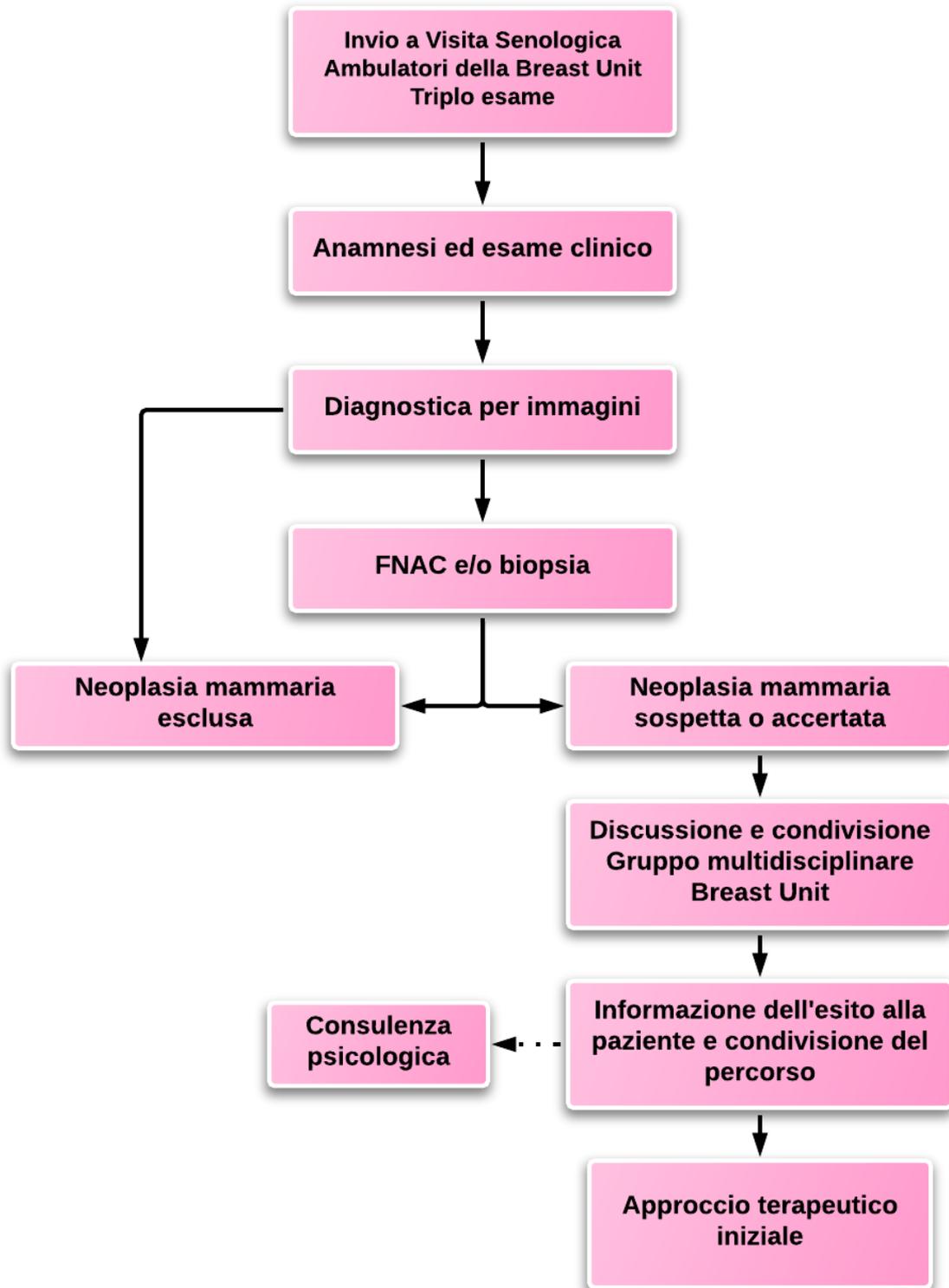


Figura 2 Iter diagnostico

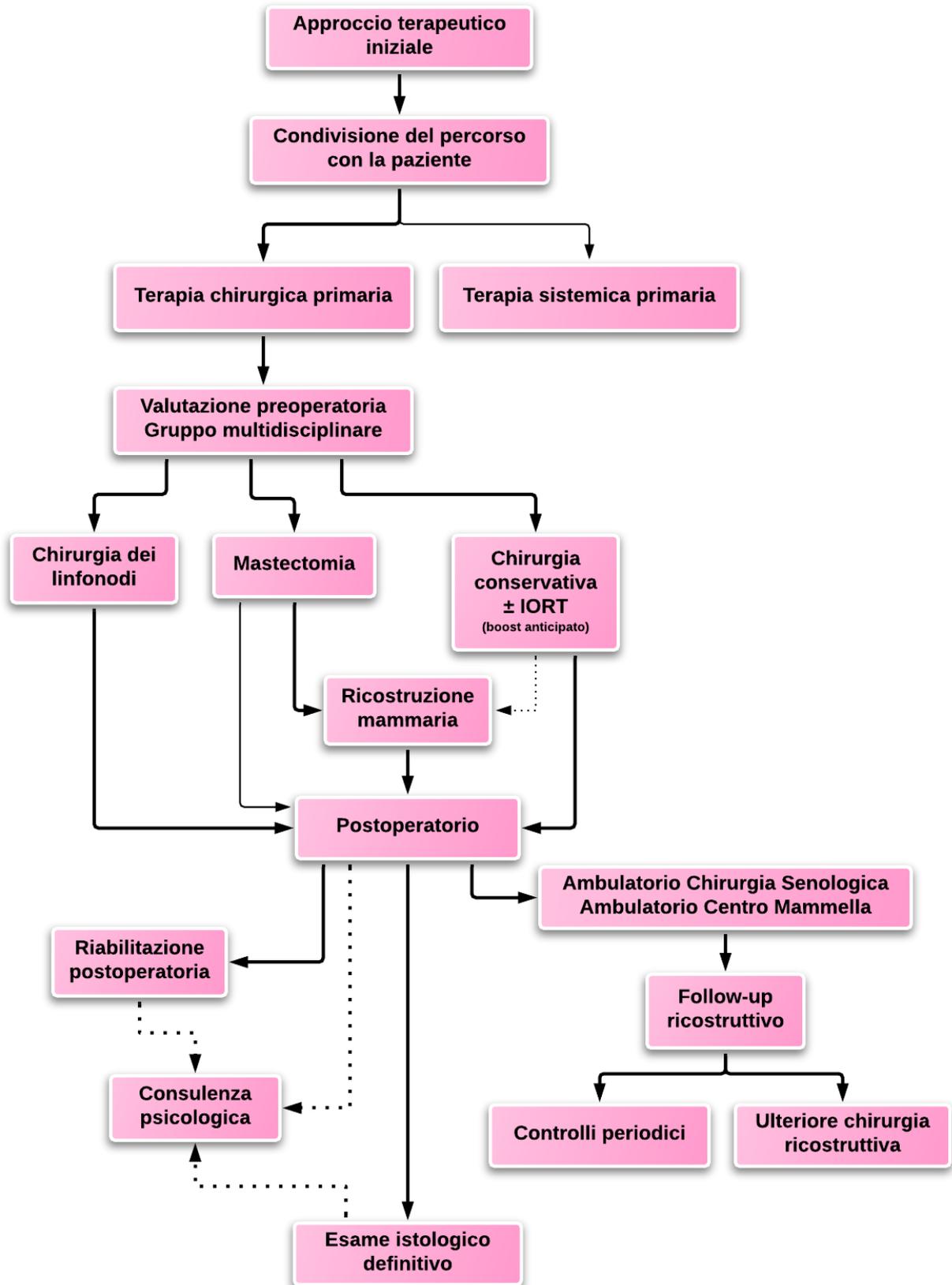


Figura 3 Percorso chirurgico

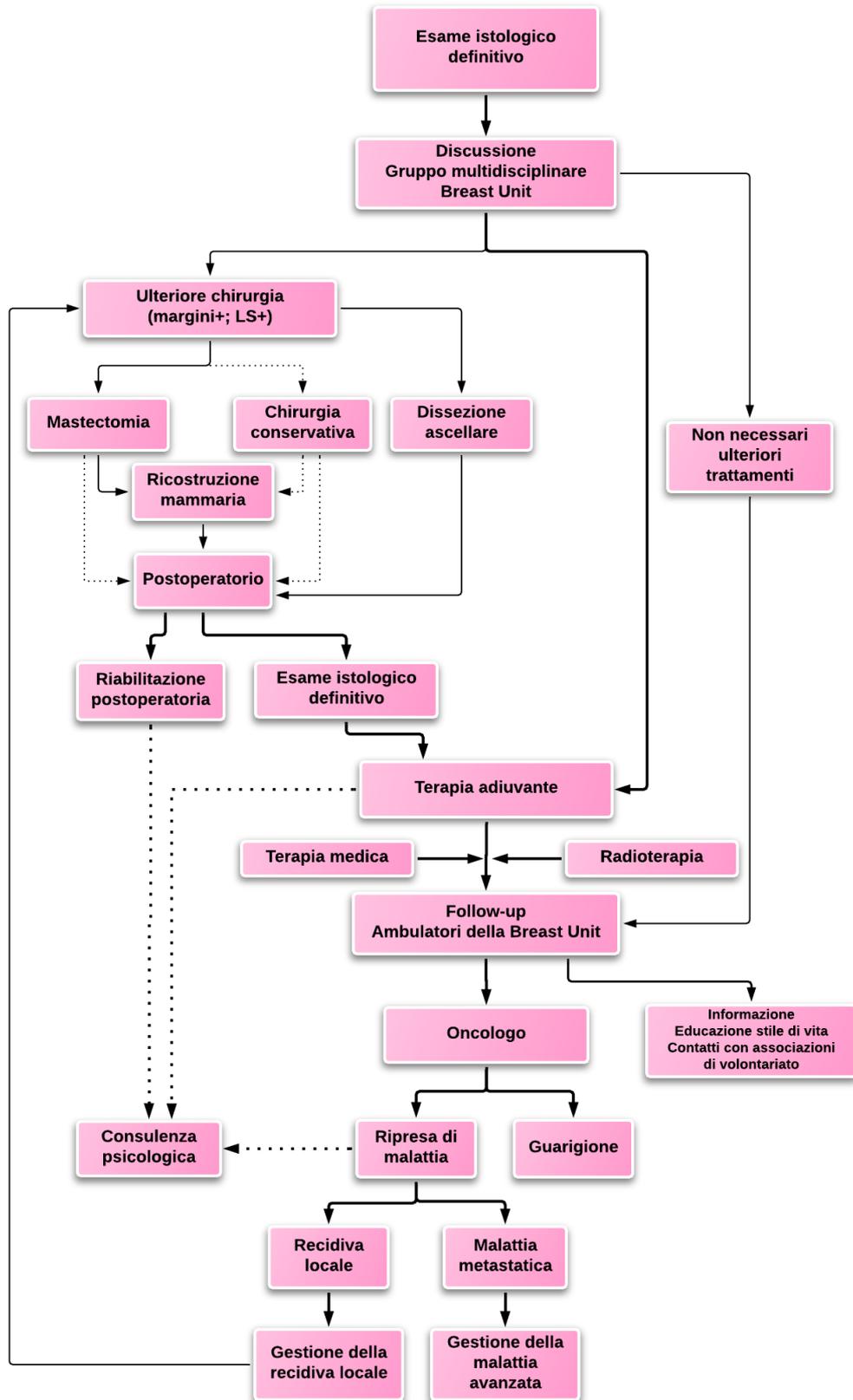


Figura 4 Percorso terapeutico e di follow-up

CARCINOMA MAMMARIO

INFORMAZIONI DI BASE

Definizione

- Carcinoma mammario early (suddiviso in due categorie principali):
 - o carcinoma duttale in situ (DCIS)
 - spesso rilevato da microcalcificazioni alla mammografia;
 - comunemente non palpabile;
 - non si diffonde al di fuori dei confini delle strutture della mammilla.
- Carcinoma invasivo
 - o infiltrazione del tumore nello stroma della mammella;
 - o si può diffondere negli spazi linfo-vascolari e può dare metastasi.
- Carcinoma mammario avanzato – carcinoma diffuso nei tessuti limitrofi alla mammella.
- Malattia di Paget:
 - si presenta comunemente come una lesione simil-eczematosa del capezzolo;
 - origina nei dotti sotto il capezzolo;
 - definita dal riscontro di cellule maligne nell'epidermide del capezzolo;
 - ha il potenziale di metastatizzare in altre parti del seno o in altre parti del corpo.

Incidenza

- In Friuli Venezia Giulia il tasso di incidenza per carcinoma mammario nel 2007 era di circa 130/100.000 donne (tasso standardizzato sulla popolazione europea);
- il carcinoma della mammella è il tumore più comune nel sesso femminile, rende conto di circa il 29% dei tumori nelle donne e del 16% dei decessi per cancro;
- il rischio *life-time* di sviluppare un carcinoma mammario è nel corso della vita del 12.5% della popolazione femminile (1 donna su 8 sviluppa un carcinoma mammario);
- la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è pari all'85% (AIRTUM) mentre in FVG è pari al 79%;
- 5-15 % delle donne con carcinoma al seno hanno una storia familiare della stessa malattia;
 - carcinoma mammario avanzato::
 - o circa il 7% delle donne e degli uomini con diagnosi di carcinoma della mammella presentano metastasi al momento della diagnosi;
 - o 25-30% dei pazienti sviluppa metastasi nei successivi 10 anni dalla diagnosi;
 - o circa un terzo dei pazienti sviluppa una recidiva.

Fattori di rischio/protettivi

- Età/sesso;
- precedente storia personale di carcinoma mammario;
- precursori di carcinoma mammario invasivo (ad esempio iperplasia atipica, carcinoma lobulare in situ, carcinoma duttale in situ);

- storia familiare di carcinoma mammario e/o carcinoma ovarico;
- aumento della densità della mammella;
- radiazioni ionizzanti (soprattutto prima dei 30 anni);
- nulliparità;
- menarca precoce (prima dei 12 anni);
- menopausa tardiva (55 anni o più);
- sovrappeso;
- consumo di alcol;
- fumo;
- assenza di allattamento;
- terapia ormonale sostitutiva (HRT);
- età avanzata al primo figlio.

GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE (GLM)

Gli incontri del gruppo di lavoro multidisciplinare (GLM):

- sono tenuti su base settimanale;
- la decisione diagnostico-terapeutica del GLM viene verbalizzata, inserita in cartella clinica e comunicata alla paziente.

Il core team del GLM include:

- radiologo senologo;
- anatomopatologo;
- chirurgo senologo dedicato → casistica chirurgica individuale di almeno 50 casi/anno;
- chirurgo plastico;
- oncologo;
- radioterapista;
- infermiere (case manager);
- data manager.

Il GLM mantiene stretti contatti con:

- medico nucleare;
- team di specialisti di cure palliative;
- fisiatra e fisioterapista;
- psicologo-psicoterapeuta con esperienza in ambito oncologico;
- assistente sociale;
- genetista clinico/psicologo clinico con esperienza in ambito oncologico;
- ginecologo;
- medico ortopedico;

- neurochirurgo;
- dermatologo;
- odontoiatra;
- medici di medicina generale;
- associazioni di volontariato.

PRESENTAZIONE CLINICA

Sospetto di tumore alla mammella localizzato o localmente avanzato:

- tumefazione mammaria e/o ascellare;
- ulcerazione;
- noduli cutanei;
- retrazione della cute;
- eczema del capezzolo;
- retrazione o distorsione del capezzolo di recente comparsa;
- secrezione ematica unilaterale dal capezzolo.

Sospetto di malattia di Paget:

- area sul capezzolo di aspetto crostoso, ispessita, arrossata;
- secrezione ematica dal capezzolo;
- ulcerazione.

Sospetto di carcinoma mammario infiammatorio:

- tumefazione della mammella;
- arrossamento della cute mammaria;
- mastodinia;
- edema o mammella di volume aumentato.

ANAMNESI ED ESAME CLINICO

Compilazione scheda anamnestica e degli stili di vita (*Vedi Allegato 1*)

Valutazione clinica di eventuali:

- tumefazioni mammarie, toraciche ed ascellari
 - verificare come le tumefazioni sono state rilevate
 - incidentalmente;
 - a seguito di auto-esame del seno;
 - nel corso di un esame clinico senologico o mammografia di screening;
- altri sintomi mammari, quali
 - dolore;
 - arrossamento;
 - secrezione;
 - alterazioni cutanee;
 - alterazioni del capezzolo;
- storia personale di neoplasia mammaria;
- storia familiare di carcinoma mammario e/o ovarico
 - presenza di mutazioni genetiche all'interno della famiglia;
 - insorgenza in età precoce ed eventuale bilateralità;
 - oppure storia familiare di altri carcinomi (prostata...);
- anamnesi farmacologica
 - terapia ormonale sostitutiva (HRT);
 - uso di contraccettivi orali;
- anamnesi relativa ad interventi chirurgici pregressi alla mammella
 - iperplasia duttale atipica;
 - iperplasia lobulare atipica;
 - carcinoma lobulare in situ;
- pregressi traumi alla mammella;
- età;
- età al menarca;
- parità;

- stato menopausale (pre-, post- o peri-menopausa e l'età in cui si è manifestata la menopausa*).

ESAME CLINICO

Comprende:

- ispezione della mammella
 - o tumefazione;
 - o retrazione cutanea e aderenze al piano muscolare;
 - o cute a buccia d'arancia;
 - o edema;
 - o secrezione dal capezzolo;
 - o eritema, eczema, ulcerazioni del capezzolo;
 - o retrazione/distorsione del capezzolo;
- esame clinico della tumefazione
 - o consistenza;
 - o fissità;
 - o limiti;
 - o superficie;
- cambiamenti nell'aspetto della mammella, quali
 - o alterazioni del capezzolo;
 - o retrazione della cute;
 - o prurito;
 - o arrossamento;
- esame di eventuale secrezione dal capezzolo
 - o secrezione in grado di macchiare gli abiti;
 - o secrezione ematica/siero-ematica/sierosa/lattescente;
 - o secrezione spontanea o dopo spremitura;
 - o secrezione da uno o più orifici ghiandolari;
 - o secrezione persistente o intermittente.

CONDIZIONI CHE RICHIEDONO UN INTERVENTO DIAGNOSTICO URGENTE

(prestazione garantita entro 72 ore dalla prescrizione)

- Neoformazione di nuova comparsa o aumento volumetrico di neoformazione se già presente;
- retrazione della cute anche senza tumefazione sottostante;
- retrazione del capezzolo di recente comparsa;
- secrezione ematica dal capezzolo;

- erosione/ulcerazione del capezzolo;
- ulcerazione della cute;
- linfadenopatia ascellare palpabile ritenuta clinicamente metastatica.

CONDIZIONI CHE RICHIEDONO UN INTERVENTO DIAGNOSTICO PRIORITARIO

(entro 10 giorni dalla prescrizione)

- Infiammazione localizzata o diffusa, al di fuori del periodo dell'allattamento, che non regredisce con un ciclo di antinfiammatori/antibiotici;
- secrezione sierosa o siero ematica mono-orifiziale (indicazione a mammografia e galattografia);
- cisti che una volta svuotata con ago aspirazione si riforma dopo 24-48 ore;
- cisti a contenuto ematico;
- neoformazione mammaria nel sesso maschile;
- pazienti con rilievo ecografico di dubbia interpretazione.

CONDIZIONI CHE NON RICHIEDONO NÉ INTERVENTI URGENTI NÉ PRIORITARI

(entro 90 giorni dalla prescrizione)

- Mastodinia mono e/o bilaterale non associata ad alcun altro rilievo clinico;
- secrezioni bilaterali pluriorifiziali non ematiche o siero ematiche.

Per le donne tra i 40 e i 49 anni, non sintomatiche, né a rischio eredo-familiare o che presentano le condizioni di cui sopra, l'accesso alla prima mammografia dovrà essere garantito entro 90 giorni dalla richiesta.

Le donne tra i 50 e i 74 anni che non aderiscono al programma di screening che si presentano con una richiesta di esame mammografico, se non sintomatiche (comprese le condizioni di cui sopra), né a rischio eredo-familiare, saranno comunque prese in carico dai centri di radiologia secondo modalità programmate che garantiscano il primo accesso entro 90 giorni dalla richiesta.

SCREENING MAMMOGRAFICO

Per le donne senza alcuna sintomatologia clinica, prive di condizioni di rischio aumentato per fattori eredo-familiari e che siano nella fascia di età 50-74 anni, è fortemente raccomandato aderire al programma di screening ed eseguire la mammografia secondo gli intervalli di tempo previsti dal programma, a cadenza biennale tra i 50 e i 74 anni.

TRIPLO ESAME

La diagnosi di carcinoma mammario in fase precoce è costituito da una triplice valutazione che include:

- valutazione clinica/obiettiva;
- mammografia e/o ecografia;
- citologia agoaspirativa (FNAC) e/o agobiopsia.

I risultati del *triplo esame* dovrebbero essere comunicati alla paziente entro 30 giorni. Lo scopo del *triplo esame* è quello di evitare, per quanto possibile, biopsie chirurgiche su lesioni benigne e di far giungere la maggior parte dei carcinomi all'intervento con una diagnosi sufficientemente certa da poter pianificare nel modo migliore l'approccio terapeutico.

IMAGING

L'esame di riferimento per la diagnostica per immagini in senologia è la **mammografia** che ha valore sia di esame per la diagnosi precoce in pazienti asintomatiche, sia di studio in pazienti sintomatiche.

La valutazione preoperatoria delle dimensioni ed estensione del tumore è essenziale per determinare l'appropriato trattamento chirurgico.

L'indagine di **risonanza magnetica (RM)**, non è utilizzata di routine per la valutazione preoperatoria delle pazienti con carcinoma mammario invasivo o carcinoma duttale in situ. Per le indicazioni all'impiego della risonanza magnetica in fase preoperatoria si rimanda alle linee guida dell'EUSOMA (EJC 46, 2010) e suoi aggiornamenti

(<http://www.eusoma.org/doc/guideline.recommendations.eusoma.working.group.pdf>):

- pazienti con diagnosi di carcinoma lobulare invasivo in particolare se viene considerata la chirurgia conservativa;
- pazienti con età inferiore a 60 anni e discrepanza di un centimetro o più tra indagine mammografica ed ecografica con possibile impatto su trattamento chirurgico;
- pazienti eleggibili a partial breast irradiation (PBI) sulla base delle indagini di imaging convenzionale;
- donne ad alto rischio per carcinoma della mammella.

Esistono inoltre indicazioni all'impiego della risonanza magnetica pre-operatoria, che ancora necessitano di essere confermate da studi clinici controllati e riguardano:

- le pazienti con seno denso;
- pazienti con margini positivi o close dopo chirurgia conservativa;
- pazienti con malattia multifocale, multicentrica o bilaterale (invasiva o in situ), già dimostrata con le indagini convenzionali e con cito-istologia;
- pazienti con carcinoma duttale in situ puro, unilaterale unifocale alle indagini convenzionali (per escludere malattia sincrona ipsilaterale o carcinoma invasivo controlaterale);
- pazienti con malattia di Paget;
- pazienti con cup syndrome;
- paziente candidate a mastectomia skin/nipple sparing (per la valutazione del complesso areola capezzolo);
- pazienti in gravidanza;
- pazienti con lesione B3 all'agobiopsia.

Tra le raccomandazioni del gruppo EUSOMA merita ricordare ancora che:

- indipendentemente dal fatto che il team clinico usi routinariamente o meno l'indagine

di risonanza magnetica in fase pre-operatoria, le pazienti con nuova diagnosi di carcinoma della mammella devono essere sempre informate dei potenziali rischi e dei benefici di un'indagine di risonanza;

- i risultati dell'indagine di risonanza devono essere interpretati tenendo conto dell'esame clinico e dei risultati dell'imaging convenzionale (mammografia ed ecografia); eventuale risultati dell'indagine di risonanza che possono avere un impatto sul trattamento chirurgico della paziente devono essere verificati mediante agobiopsia ogni volta che sia possibile;
- le lesioni visibili con la sola indagine di risonanza devono essere sottoposte ad agobiopsia RM guidata e se necessario a localizzazione pre-chirurgica RM guidata; ciò implica la disponibilità di esecuzione di biopsie RM guidate e personale dedicato;
- il ritardo nel piano terapeutico della paziente dovuto all'esecuzione dell'indagine di risonanza ed eventuali approfondimenti non deve essere superiore a un mese;
- eventuali modifiche nel piano terapeutico della paziente derivanti dai risultati dell'indagine di risonanza devono essere concordate in ambito di team multidisciplinare costituito da oncologo, patologo, radioterapista, radiologo e chirurgo.

Ecografia

- Fornisce informazioni aggiuntive rispetto alla mammografia (studio dei seni densi e definizione di natura liquido/solida della lesione).
- Primo esame nella paziente sintomatica con età inferiore ai 35 anni, nelle donne in gravidanza ed in allattamento.
- Utilizzata per:
 - o biopsia ecoguidata della lesione mammaria;
 - o valutazione pre-operatoria del cavo ascellare con eventuale prelievo ecoguidato di linfonodi alterati.

FNAC e/o Biopsia

Le metodiche disponibili sono l'**esame citologico** (denominato anche Fine Needle Aspiration Cytology: FNAC), la **microbiopsia** (denominata anche Needle Core Biopsy: NCB) e la **microbiopsia con retro-aspirazione** (denominata anche Vacuum Assisted Needle Core Biopsy: VANCB). Il prelievo con ago può essere effettuato con guida ecografica, oppure in casi selezionati con guida stereotassica o RM) ed ogni sede di prelievo effettuato deve essere indicata sulla apposita scheda radiologica (*Vedi Allegato 1*).

Le donne con sospetta neoplasia mammaria devono giungere all'intervento con una diagnosi cito/istologica.

- La metodica di prima istanza è il **prelievo con ago sottile** (FNAC):
 - o in caso di campione citologico inadeguato (C1) deve essere considerata la ripetizione del prelievo;
 - o in caso di negatività (C2), ma in presenza di elevato sospetto clinico-radiologico, e/o in caso di citologia dubbia (C3 o C4) è consigliata una rivalutazione del caso

prima dell'invio ad eventuale biopsia.

- In tutte le lesioni (palpabili e non) è indicata la guida ecografica per il prelievo, limitando il ricorso alla stereotassi mammografica o alla RM per i casi senza un evidente reperto ecografico.
- Per il prelievo di lesioni apprezzabili solo con mammografia (in primo luogo, le **microcalcificazioni**), per le quali è ovviamente necessaria la guida stereotassica, la FNAC non appare indicata. In queste evenienze si può fare utilmente ricorso sia alla VANCB.
 - o I frustoli prelevati da focolai di microcalcificazioni vanno sottoposti a controllo radiografico per verificare la presenza di elementi calcifici nel loro contesto.
- La **VANCB** è indicata in particolare nei casi in cui la FNAC o la NCB abbiano dato luogo a:
 - o risultato cito/istologico normale/inadeguato (C1/B1);
 - o microcalcificazioni assenti alla radiografia dei frustoli, con risultato istologico di benignità (B2).
- I vantaggi della microbiopsia sono rappresentati dalla possibilità di determinare in fase preoperatoria le caratteristiche biologiche (ER, PgR, ki-67 ed HER2) della neoplasia su frammenti tissutali qualora sia necessario procedere ad una **terapia neoadiuvante**. La determinazione del profilo recettoriale e delle caratteristiche biologiche è ottenibile pure su citoincluso.

Per quanto riguarda:

- o *la richiesta di esame citologico o istologico;*
- o *la descrizione macroscopica del referto citologico o istologico;*
- o *il referto citologico o istologico. Si rimanda alle Raccomandazioni GIPaM 2013*

http://www.siapec.it/content/file/3325/2013_Documento_DEFINITIVO_GIPaM_3_.pdf

FASE CHIRURGICA

Preso in carico della paziente in fase ambulatoriale

Il chirurgo:

- visita la paziente e prende visione degli eventuali accertamenti eseguiti;
- illustra alla paziente le possibili opzioni terapeutiche fornendo le spiegazioni relative all'intervento programmato sulla base di quanto proposto dal gruppo multidisciplinare;
- concorda la possibile data dell'intervento illustrando le modalità di ricovero;
- fornisce la disponibilità di un supporto psicologico qualora richiesto dalla paziente;
- se paziente possibile candidata a terapia neoadiuvante avvia all'oncologo per consulto;
- rilascia una relazione clinica per il medico curante con il programma chirurgico;
- inserisce la paziente nella programmazione:
 - o degli esami preoperatori;
 - o degli eventuali approfondimenti diagnostici (**NB**);
 - o specificando il tipo di intervento, la necessità di marcatura per le lesioni non palpa-

- o bili (**NB1**) e Rx del pezzo operatorio;
- o programma con il Medico Nucleare la linfoscintigrafia preoperatoria in caso di biopsia del linfonodo sentinella;
- o nei casi in cui sia prevista una ricostruzione programma la visita con il chirurgo plastico;
- o se indicato il boost di IORT programma la visita con il radioterapista;
- provvede alla prenotazione del ricovero con priorità A.

NB: *Per ciò che riguarda lo staging pre-operatorio, esso non è raccomandato in assenza di sintomi o segni clinici laddove nelle pazienti con documentata positività del linfonodo ascellare (L5) può essere indicata esecuzione di ecografia epatica e pelvica e scintigrafia ossea rientrando la radiografia del torace negli esami pre-operatori*

NB1: Identificazione lesioni non palpabili. *La localizzazione preoperatoria va effettuata in tutte le lesioni non palpabili da sottoporre ad intervento chirurgico. Tutte le metodiche di localizzazione attualmente in uso sono da ritenersi valide (filo metallico, sospensione di carbone posizionato sotto guida ecografica o stereotassica, Roll (radioguided occult lesion localization)).*

Per ciò che riguarda la ROLL essa ha il vantaggio di ottenere una precisa localizzazione per-operatoria e un'exeresi con la lesione al centro del pezzo chirurgico utilizzando la medesima sonda per l'identificazione del linfonodo sentinella.

È una tecnica principalmente indicata per le lesioni unifocali, al pari della soluzione di carbone sterile, ossia nei cluster di microcalcificazioni, nelle singole distorsioni od opacità.

Non è indicata nei casi di lesioni diffuse o multicentriche con interessamento di un ampio settore ghiandolare o nelle microcalcificazioni in prossimità della cute, in cui è preferibile ricorrere alla marcatura cutanea.

Il radioisotopo utilizzato è il ^{99m}Tc coniugato con macroaggregati di albumina umana (MAA), ossia particelle più grosse e meno mobili rispetto a quelle iniettate per localizzare il linfonodo sentinella e iniettati sotto guida stereotassica mammografica in sede di microcalcificazioni sospette o sotto guida ecografica, all'interno della lesione, nel caso di noduli (vedi anche Allegato 2).

Opzioni chirurgiche

Le opzioni chirurgiche comprendono:

- a livello di ghiandola mammaria
 - o chirurgia conservativa (quadrantectomia) con eventuale rimodellamento contro laterale immediato o differito;
 - o mastectomia (totale, skin sparing, skin reducing, nipple sparing) alla quale associare la ricostruzione immediata o differita con possibilità di opzione tra tessuti autologhi o espansore/protesi o protesi;
- a livello ascellare:
 - o biopsia del linfonodo sentinella;
 - o dissezione ascellare;

Nel corso della visita le pazienti devono essere informate:

- dei rischi e benefici di ogni procedura;

- dell'eventuale necessità di un ulteriore intervento chirurgico se i margini di exeresi dopo chirurgia conservativa sono positivi all'esame istologico definitivo.

Chirurgia conservativa

Essa può essere proposta

- nel carcinoma duttale in situ di estensione non superiore ai 3 cm e nei carcinomi invasivi T1 o T2 <3 cm valutando il rapporto tra diametro della lesione e volume mammario al fine di garantire un risultato cosmetico adeguato
- nel caso di lesione superiore ai 3 cm previa discussione multidisciplinare del caso, può essere proposta una terapia neoadiuvante allo scopo di ridurre il tumore primitivo e consentire una chirurgia conservativa.
- È necessario in questi casi marcare la lesione prima del trattamento neoadiuvante poiché un eventuale down staging tumorale post neoadiuvante potrebbe alterare i punti di reperi iniziali analizzando inoltre nei dettagli l'imaging dopo terapia.

L'intervento conservativo è controindicato in caso di:

- sfavorevole rapporto tra dimensione del tumore (T) e volume mammario;
- multicentricità della lesione;
- microcalcificazioni estese e documentate;
- controindicazioni alla radioterapia p.o. quali precedente radioterapia sulla mammella, malattie del tessuto connettivo, malattia polmonare e cardiaca grave, gravidanza (I-II trimestre).

Si consideri un intervento conservativo della mammella per la malattia di Paget con rimozione del complesso capezzolo-areola (quadrantectomia centrale) in caso di malattia localizzata. In tal caso si consideri la riparazione oncoplastica per migliorare la cosmesi.

Alle pazienti candidate ad un intervento conservativo della mammella deve essere offerta sempre l'irradiazione postoperatoria ed eventualmente discussa l'opportunità del trattamento intraoperatorio (IORT).

In sala operatoria, il chirurgo dopo aver asportato il pezzo chirurgico, adeguatamente orientato, lo invia all'anatomopatologo al fine di eseguire una valutazione macroscopica dei margini di exeresi eseguita, ove necessario, in associazione alla radiografia del pezzo operatorio stesso.

L'exeresi deve includere la neoplasia ed un margine di tessuto ritenuto sano di almeno un cm; il patologo indicherà il margine più vicino alla neoplasia permettendo così, ove necessario, il suo ampliamento.

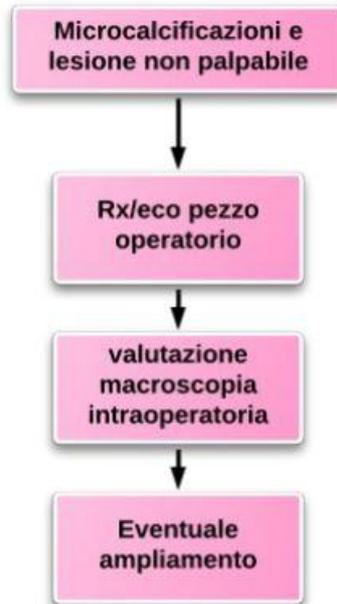


Figura 5 Gestione chirurgica delle neoplasie non palpabili

Non appena disponibile l'esame istologico definitivo assume particolare importanza la valutazione dei margini tenuto conto che per margine indenne va considerata l'assenza di cellule tumorali sul margine chinato.

Nel caso di un carcinoma duttale in situ se l'ampiezza dei margini è inferiore a 2 mm, considerare prima della recentazione nell'ambito della riunione multidisciplinare:

- età;
- istologia;
- grading;
- distanza dal margine più prossimo al tumore;
- estensione del carcinoma prossimo al margine.

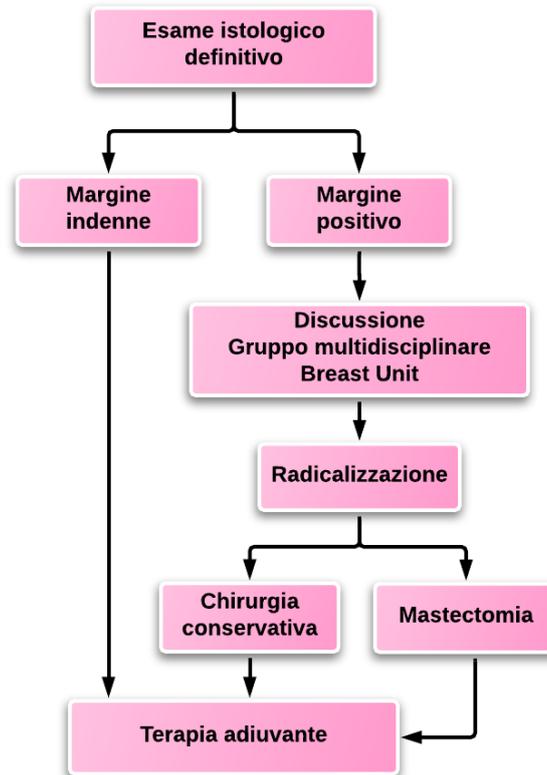


Figura 6 Gestione post chirurgica alla luce dell'esame istopatologico

Mastectomia con o senza ricostruzione

La paziente candidata a mastectomia deve essere informata sulla possibilità di ricostruzione mammaria e sulle eventuali diverse opzioni. Se la ricostruzione del seno non è effettuabile, le ragioni di tale opzione devono essere documentate e chiaramente esplicitate alla paziente.

La mastectomia trova la sua indicazione nelle seguenti condizioni:

- malattia di Paget, se sfavorevole il rapporto tra volume della mammella ed estensione del tumore;
 - o carcinoma duttale in situ esteso (DCIS) (maggiore di 30-40 millimetri di diametro);
 - o carcinoma multicentrico (documentato con esame citologico o istologico);
- carcinoma invasivo qualora la chirurgia conservativa non sia possibile e dopo aver considerato l'opportunità della chemioterapia primaria; in tal caso considerare sempre la ricostruzione immediata;
- scelta personale della paziente;
- carcinoma localmente avanzato o infiammatorio, laddove la chemioterapia primaria integrata ad intervento chirurgico e/o radioterapia può permettere un controllo a lungo termine.
- Ove possibile è preferibile l'esecuzione di una mastectomia skin sparing o skin reducing che prevede la ricostruzione immediata con il chirurgo plastico.
- Laddove la distanza della neoplasia dal complesso areola capezzolo sia superiore ai 2

cm è proponibile una mastectomia nipple sparing: in tal caso è necessario provvedere all'esame istologico (intraoperatorio o definitivo) della rondella di ghiandola retroareolare. Il chirurgo dovrà inviare separatamente il frammento discoidale prelevato direttamente dal pezzo operatorio con diametro corrispondente al diametro dell'areola di spessore pari a 0,5-1 cm marcandolo sul versante del capezzolo con filo di reperi.

Note sull'esame istologico del pezzo operatorio

- Il chirurgo deve fornire una descrizione dettagliata del tipo di intervento e del materiale che viene inviato al Laboratorio di Anatomia Patologica.
- Il materiale deve essere inviato correttamente orientato nel più breve tempo possibile, senza fissativo, al Laboratorio di Anatomia Patologica. Qualora questo non sia possibile, il materiale da inviare al patologo dovrà essere fissato in formalina neutra tamponata (pH intorno a 7) al 10% in rapporto minimo di 1:2.
- Nel caso di lesione non palpabile (p.e. microcalcificazioni) è raccomandabile allegare sempre le stampe delle radiografie del pezzo operatorio per facilitarne l'orientamento e guidarne il campionamento.
- Il corretto invio del materiale chirurgico al Laboratorio di Anatomia Patologica è il presupposto per un accurato studio dei margini di sezione e un'accurata valutazione morfobiologica; l'applicazione di punti di reperi in sedi prefissate è requisito indispensabile al corretto orientamento dell'ampia exeresi e/o quadrantectomia e/o rondella retroareolare (nel caso di mastectomia nipple sparing): in presenza di losanga cutanea porre uno o più reperi che ne consentano l'orientamento, in assenza di losanga cutanea porre almeno due o più reperi per l'orientamento. In caso di mastectomia semplice o skin sparing mastectomy senza dissezione ascellare, porre almeno un reperi verso l'ascella. Per dettagli vedi anche raccomandazioni **GIPaM 2013**

http://www.siapec.it/content/file/3325/2013_Documento_DEFINITIVO_GIPaM_3_.pdf

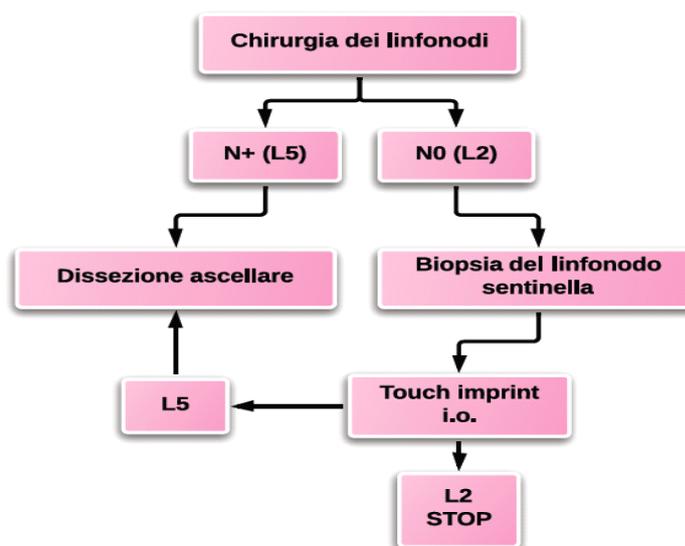


Figura Gestione chirurgica dell'ascella 7

La gestione del cavo ascellare

La valutazione del cavo ascellare: deve essere eseguita in tutte le pazienti con carcinoma mammario invasivo e in alcuni casi di carcinoma duttale in situ al fine di definire lo stadio di malattia ed il trattamento successivo.

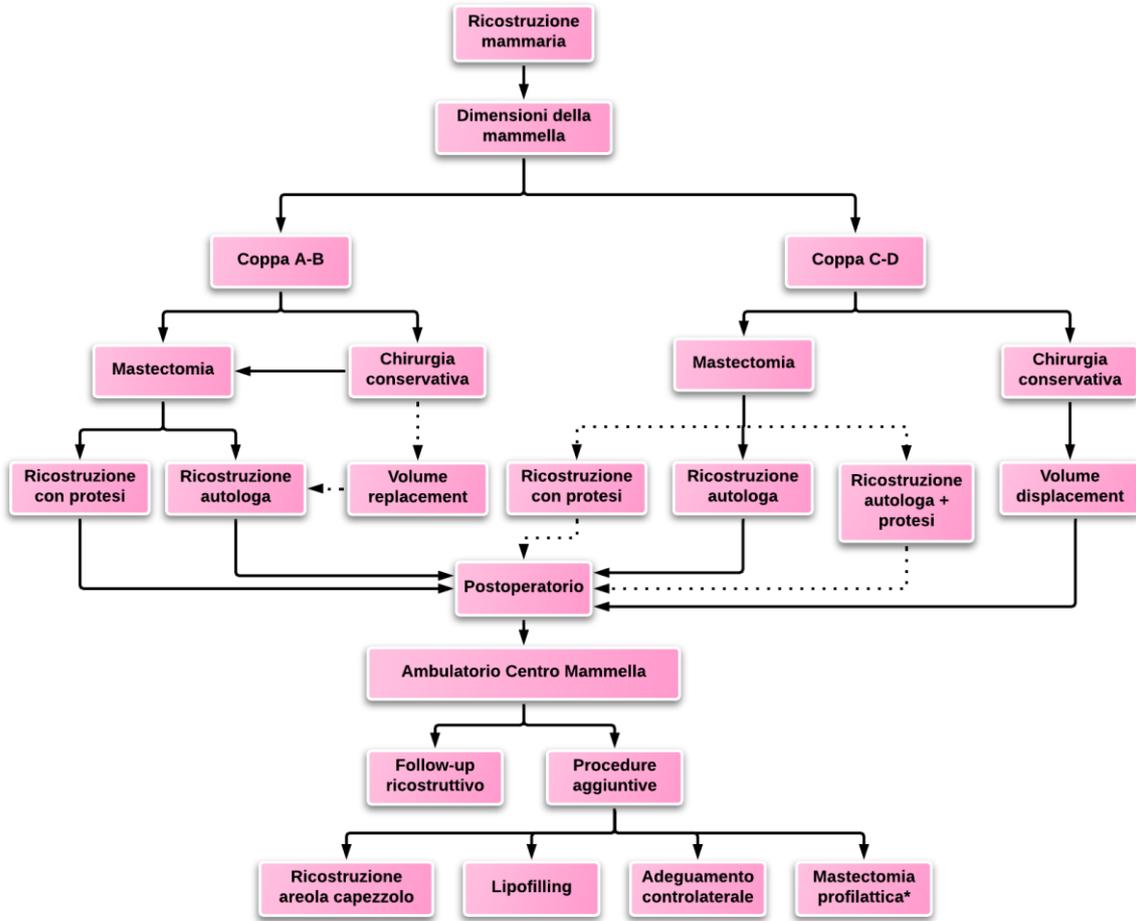
Le procedure includono:

- biopsia del linfonodo sentinella:
 - o carcinoma infiltrante N0 clinico e strumentale (ecografia \pm esame citologico)
 - T1-2
 - T3-4 previa discussione multidisciplinare
 - Tumori multicentrici tenuto conto che il tasso di positività linfonodale è più elevato rispetto ai tumori uni centrici di uguale dimensione
 - Prima della chemioterapia neoadiuvante se N0 e dopo discussione multidisciplinare del caso
 - Pregressa biopsia del linfonodo sentinella: previa discussione multidisciplinare
 - Carcinoma duttale in situ: CID alto grado, comedonecrosi, dimensioni >3 cm e comunque in tutti i casi nei quali sia programmata una mastectomia
 - Controindicazioni: carcinoma infiammatorio
 - o deve prevedere l'informazione della paziente sui rischi connessi all'insuccesso della metodica o di risultati falsamente negativi
 - o l'inoculo del radio tracciante deve essere eseguito da 2 a 24 ore prima dell'intervento (*Vedi Allegato 3*)
 - o nel corso dell'intervento devono essere asportati tutti i linfonodi caldi con un conteggio superiore al 10% del linfonodo sentinella con misurazione dei conteggi all'esterno, in vivo, ex vivo e nel campo operatorio residuo
 - o prevede la valutazione intraoperatoria con esame touch imprint o con l'analisi immunoistochimica o molecolare (OSNA); in caso di positività permette di eseguire la contestuale dissezione ascellare
 - o è raccomandata una dettagliata valutazione istologica per l'individuazione di foci metastatici che preveda lo studio dell'intero linfonodo con sezioni seriate ad almeno 200 micron fino ad esaurimento dell'intero linfonodo.
 - o in presenza di macrometastasi si rende tuttora necessario il completamento della dissezione ascellare laddove per le micrometastasi tale opzione deve essere valutata caso per caso.

- dissezione linfonodale ascellare

Tutte le pazienti sottoposte a dissezione ascellare o, su specifica indicazione del curante, a biopsia del/i linfonodo/i sentinella sono sottoposte nel postoperatorio a visita fisiatrica nel corso della quale viene valutata la motilità dell'arto superiore al fine di insegnare una serie di esercizi per prevenire la *congelatio* della spalla dopo l'intervento chirurgico (*Vedi Allegato 4*).

PDTA della donna con carcinoma mammario



*Vedi Allegato 5

Figura 8 Percorso della ricostruzione e del rimodellamento

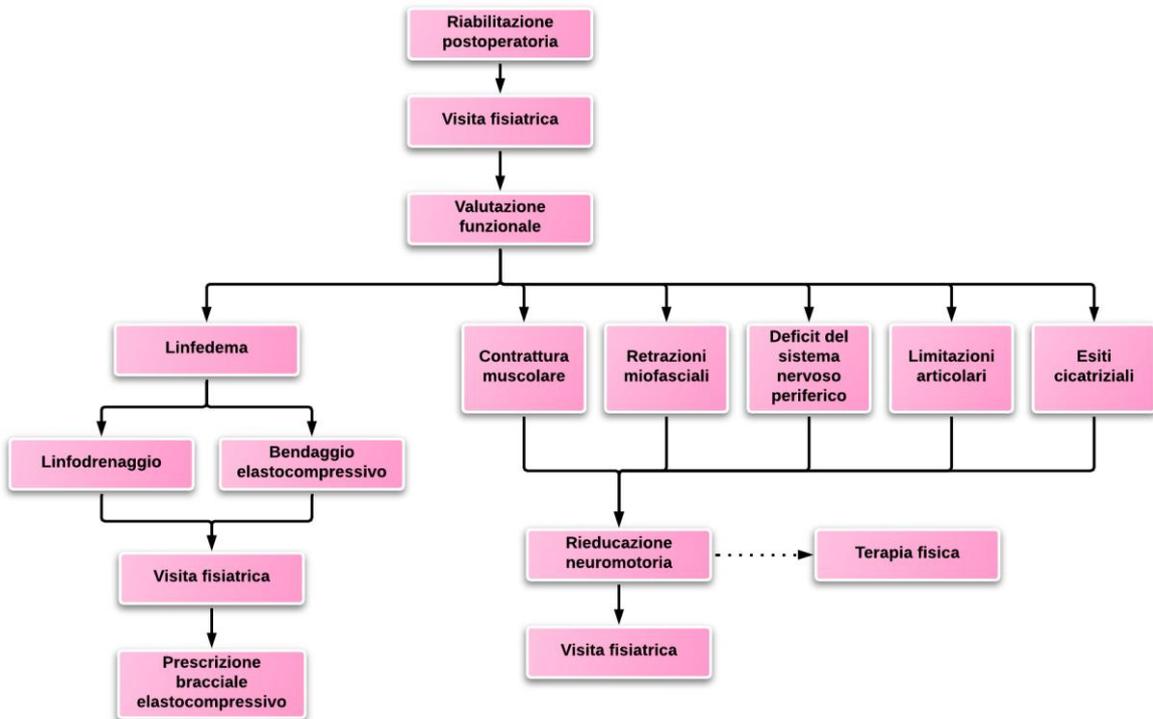


Figura 9 Percorso riabilitativo

RICOSTRUZIONE MAMMARIA

Tutte le pazienti con carcinoma mammario candidate a trattamento chirurgico, sia conservativo che mastectomia, devono essere informate preoperatoriamente sulle possibilità ricostruttive.

La ricostruzione mammaria può essere immediata o differita.

Ricostruzione immediata: contestuale all'intervento chirurgico demolitivo

Ricostruzione differita: a distanza di tempo dall'intervento chirurgico demolitivo

Ricostruzione dopo chirurgia conservativa

Si possono utilizzare tecniche di rimodellamento dei tessuti residui (volume displacement) contestualmente all'atto demolitivo o si possono utilizzare dei tessuti autologhi per il ripristino di volume e forma del cono mammario (volume replacement).

Il rimodellamento dei tessuti residui (volume displacement) non è più possibile dopo trattamento radioterapico.

Ricostruzione dopo mastectomia

Nelle pazienti sottoposte a mastectomia le mammelle possono essere ricostruite mediante materiale protesico, autologo o con una combinazione dei due.

Generalmente la ricostruzione protesica avviene in due tempi chirurgici mediante il posizionamento di un espansore sottomuscolare, che viene successivamente espanso ambulatorialmente fino al raggiungimento di un volume tale da consentire il posizionamento di una protesi definitiva con una seconda procedura chirurgica.

In casi selezionati (mammelle piccole e non ptosiche; su esplicita richiesta della paziente), la ricostruzione protesica può essere effettuata in un unico tempo chirurgico mediante il posizionamento immediato di una protesi definitiva contestualmente alla demolizione.

Può essere necessario l'utilizzo di sostituti dermici a rinforzo del polo inferiore della mammella qualora le dimensioni dell'impianto non ne permettano il completo posizionamento sottomuscolare.

La ricostruzione mediante tessuto autologo prevede il prelievo di tessuti della paziente stessa da sedi donatrici come l'addome, la schiena, la regione glutea e l'interno coscia.

Il trasferimento di tessuto autologo può avvenire da sedi vicine alla mammella da ricostruire (lombi pedunculati) o da sedi a distanza (lombi liberi trasferiti con tecnica microchirurgica)

In alcuni casi può essere necessario l'utilizzo di entrambe le tecniche (tessuto autologo + impianto protesico)

Al termine delle eventuali terapie oncologiche la paziente può essere sottoposta a procedure aggiuntive per migliorare il risultato estetico e la simmetria tra le due mammelle, quali l'adeguamento controlaterale mediante mastopessi, mastoplastica riduttiva, e, in casi selezionati, mastoplastica additiva, il lipofilling e la ricostruzione del complesso areola-capezzolo.

La scelta della tecnica ricostruttiva viene concordata con la paziente in base alle caratteristiche della neoplasia e al trattamento adiuvante previsto, all'entità della demolizione, alle caratteristiche fisiche, locali (mammarie) e generali della paziente (disponibilità di tessuto au-

tologo della paziente), alle condizioni di salute (eventuali comorbidità) e alla volontà della stessa.

Il trattamento è individualizzato caso per caso.

Per ulteriori dettagli si rimanda all'Allegato 5.

TERAPIA MEDICA PRIMARIA - NEOADIUVANTE

Chemioterapia

Prima di qualsiasi terapia sistemica primaria è raccomandata una biopsia percutanea del carcinoma primitivo per la determinazione di istotipo, grado istologico, stato recettoriale (ER e PgR), Ki67/MIB-1 e stato di HER2. In presenza di linfonodi superficiali palpabili e clinicamente sospetti (ascellari e/o sovraclaveari) è opportuno effettuare un agoaspirato a scopo diagnostico. È necessario il posizionamento di repere prima dell'inizio del trattamento; valutazione istologica iniziale comprensiva di caratteristiche biologiche (istotipo, Grading, ER/PgR, Ki 67, stato HER2).

Obiettivi della terapia primaria

- **Tumori operabili (Stadio IIA; IIB e T3 N1 M0)** (valutazione RM per escludere multifocalità entro 2 settimane dall'inizio trattamento): incremento della possibilità di chirurgia conservativa (Necessaria valutazione della sede tumorale ed eventuale posizionamento di repere; Ecografia ascellare per valutazione stato linfonodale; se sospetti FNA e successiva rimozione chirurgica post chemioterapia; se negativi può essere considerata la BLS prechemioterapia, il che permette di evitare la linfadenectomia se negativo confermato).
- **Tumori localmente avanzati non operabili** (IIIB, IIIC e carcinoma infiammatorio): con finalità di consentire successiva chirurgia. In questa indicazione la chirurgia è costituita dalla mastectomia associata a dissezione ascellare omolaterale (sempre nella mastite carcinomatosa; nel III stadio in casi selezionati può essere presa in considerazione una chirurgia conservativa per le pazienti che ottengono una ottima risposta dopo il trattamento primario).
- **Rivalutazione** clinica ogni ciclo, valutazione radiologica entro 2 settimane dall'inizio del trattamento: MX, eco, RM (da ripetere dopo 3-4 e 6-8 cicli).

Per schemi di trattamento chemioterapico ed endocrino Vedi Allegato 6.

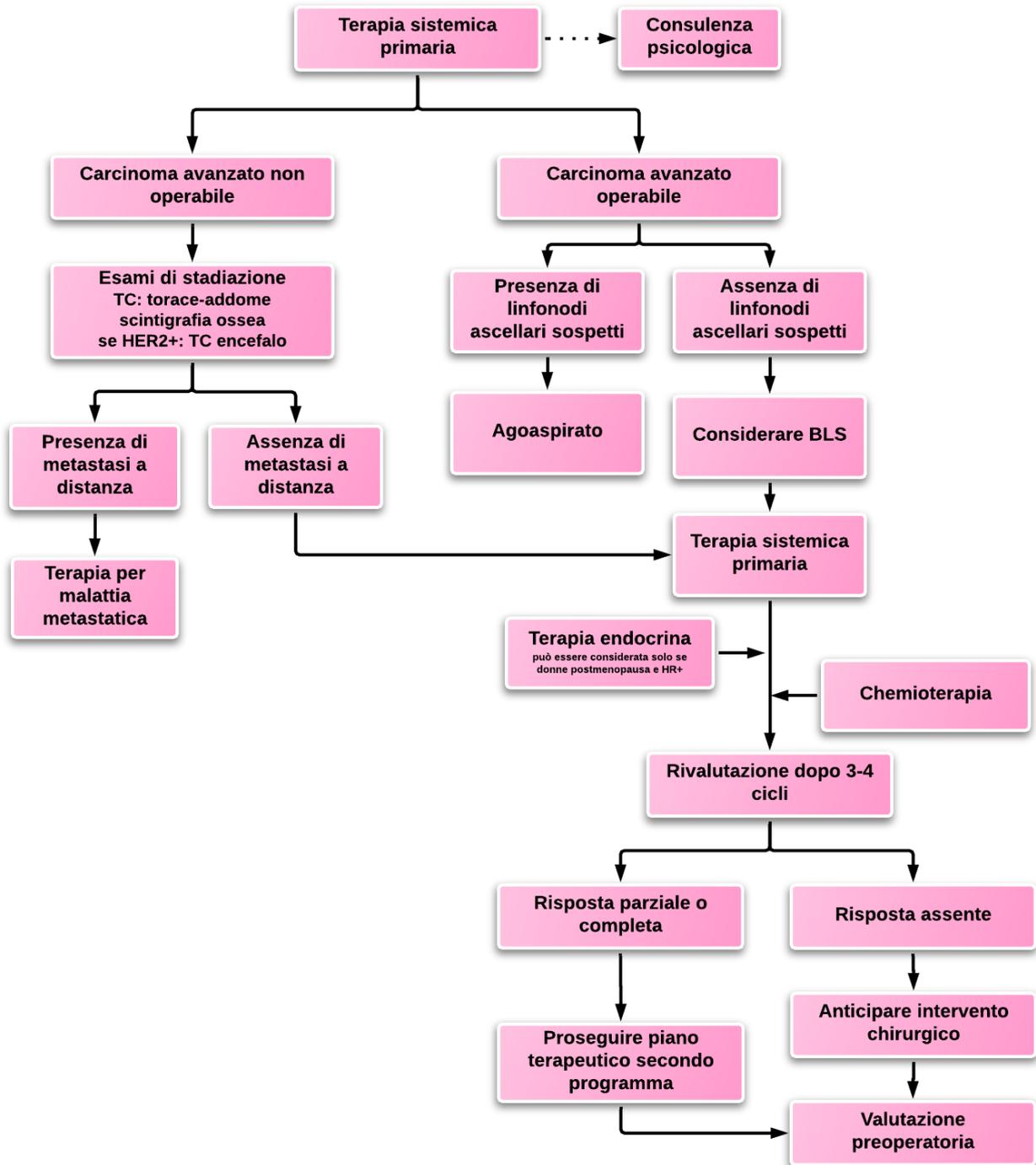


Figura 10 Percorso della terapia medica primaria e neoadiuvante

TERAPIA ADIUVANTE

La decisione di effettuare terapia adiuvante e il tipo di trattamento devono essere valutati in relazione ai fattori di rischio individuale di ripresa di malattia (fattori prognostici) e alla probabile sensibilità a precisi trattamenti (fattori predittivi)

La scelta del trattamento deve tenere in considerazione i potenziali benefici (entità della riduzione del rischio) e i potenziali costi (tossicità dei trattamenti) e deve essere considerata dopo adeguata discussione con la paziente

Fattori prognostici tradizionali: (determinano l'entità del rischio di ripresa di malattia):

- Dimensioni della neoplasia (pT)
- Interessamento linfonodale(modalità di diffusione e numero di linfonodi) (pN)
- Grado di differenziazione della neoplasia (G)
- Invasione vascolare ematica/linfatica peritumorale (PVI)
- Attività proliferativa della neoplasia (Ki-67)
- Età della paziente (<35 anni: prognosi peggiore)

Fattori predittivi di risposta ai trattamenti (chemioterapia, terapia ormonale, terapia biologica):

- L'espressione dei recettori ormonali per gli estrogeni ER e/o PgR
- L'overespressione/amplificazione di HER2-

Tramite i profili di espressione genica sono stati distinti 5 sottogruppi di carcinoma mammario a cui si associano diversi profili di rischio e per ognuno dei quali ci sono indicazioni a trattamenti diversi

Questi profili corrispondono a **profili biologici definibili grazie alla valutazione immunohistochimica (valutazione ER/PgR, HER2, Ki-67)**

Possono quindi essere distinti i seguenti sottogruppi (con le relative indicazioni a trattamento sistemico adiuvante)

- **Luminali A: HR+, HER2 -, Ki-67 basso (<20%)** (*Vedi figure 11-12*)
 - o Indicazione a terapia adiuvante ormonale; considerare chemioterapia solo in presenza di altri fattori di rischio (elevato tumor burden: T3 o >3 N+, G3);
- **Luminali B (HER2 negativi): HR+, HER2-, Ki-67 elevato (>20%)** (*Vedi Diagrammi 11-12*)
 - o Indicazione a terapia ormonale e chemioterapia nella maggior parte dei casi (salvo specifiche controindicazioni)
- **Luminali B (HER2 positivi): HR+, HER2 overespresso o amplificato, Ki-67 indifferente** (vedi Diagramma 13)
 - o Indicazione a chemioterapia + trastuzumab e terapia ormonale
- **HER2-positivi (non luminali): HER2 sovraespresso o amplificato; HR negativi** (*Vedi Figura 14*)
 - o Indicazione a chemioterapia + Trastuzumab;
- **Tripli negativi: HR negativi, HER2 negativo** (*Vedi Figura 15*)
 - o Indicazione a chemioterapia

Per schemi chemioterapia adiuvante ed endocrinoterapia adiuvante Vedi Allegato 7.

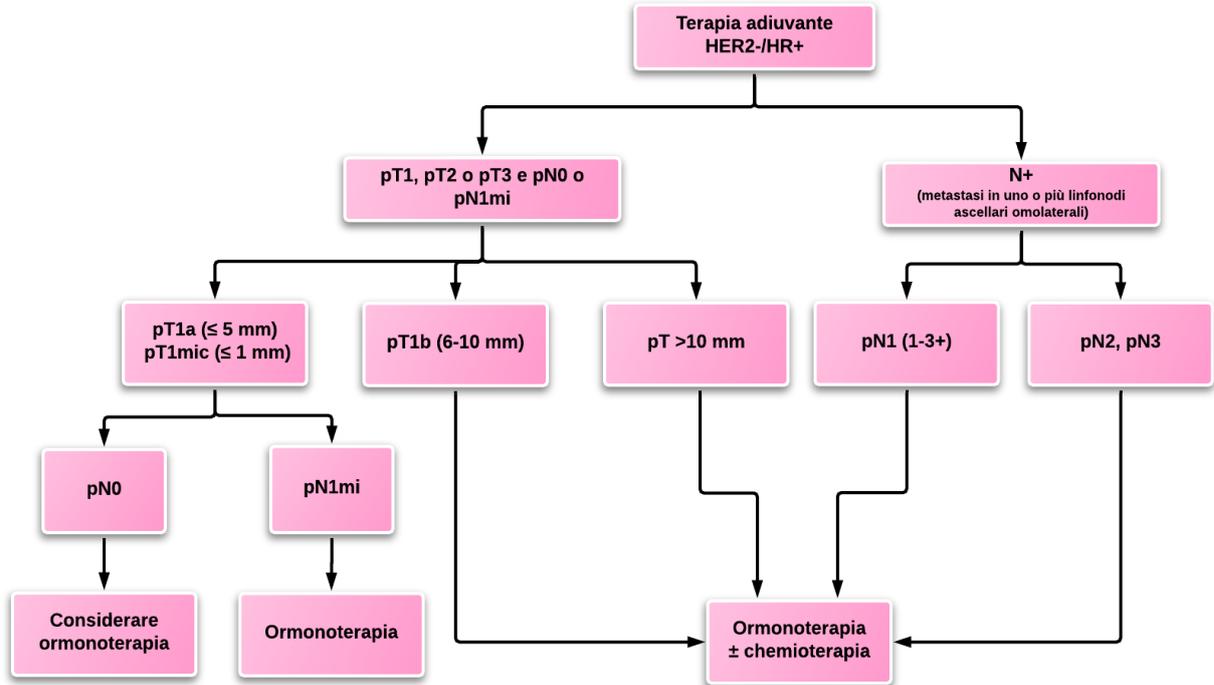


Figura 11 Gestione oncologica dei casi HER-2-/Recettori positivi

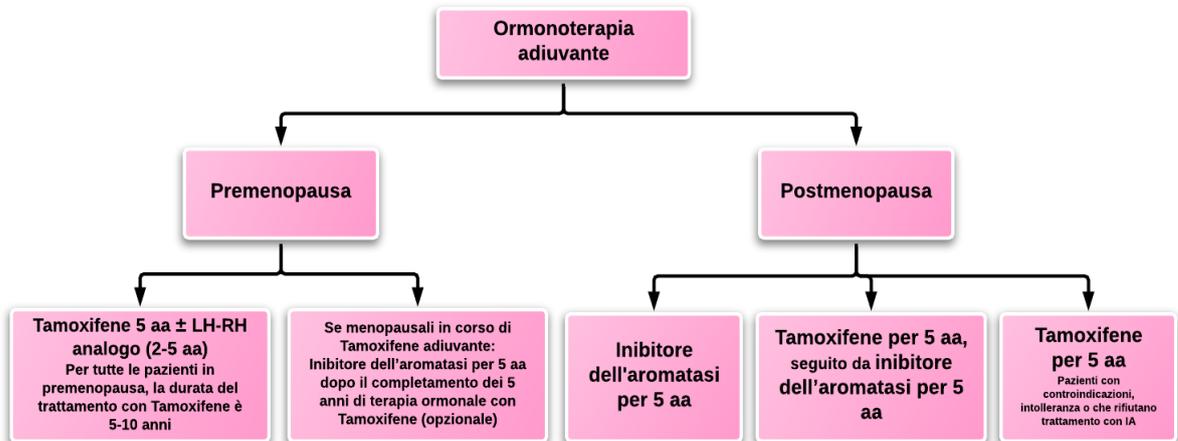


Figura 12 Trattamento ormonale adiuvante

PDTA della donna con carcinoma mammario

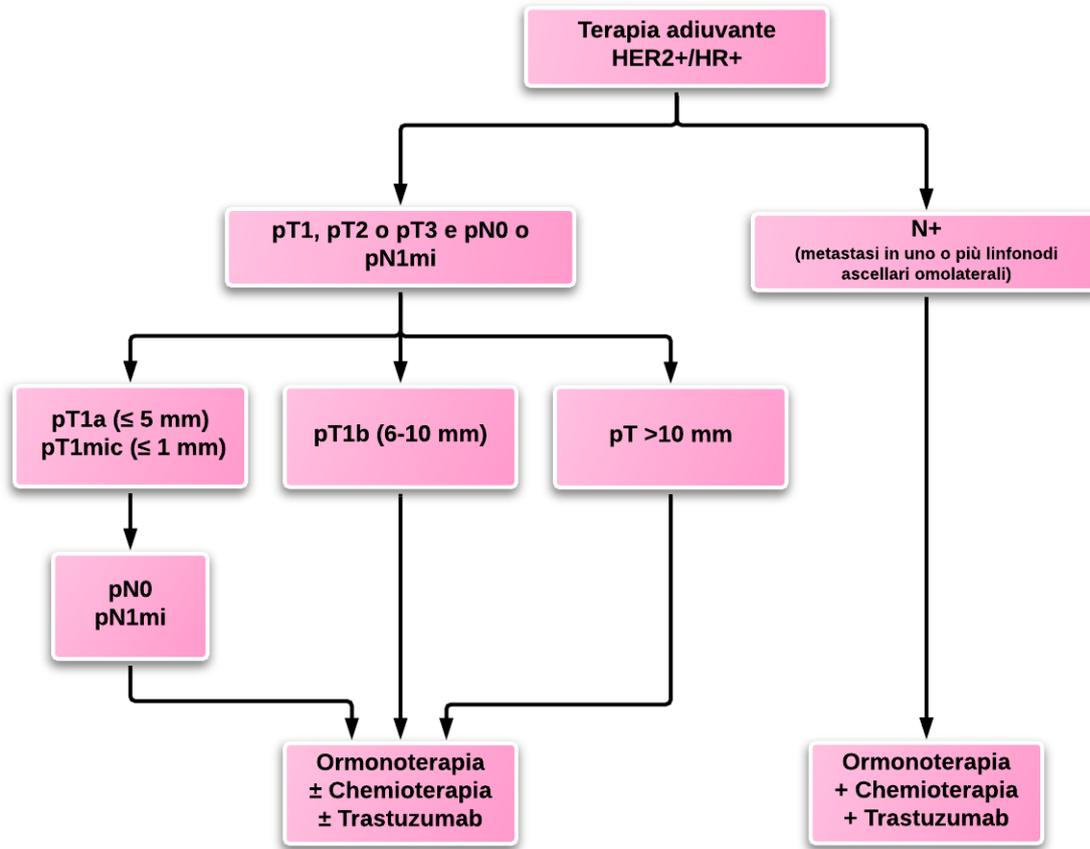


Figura 13 Gestione oncologica dei casi HER-2+/Recettori positivi

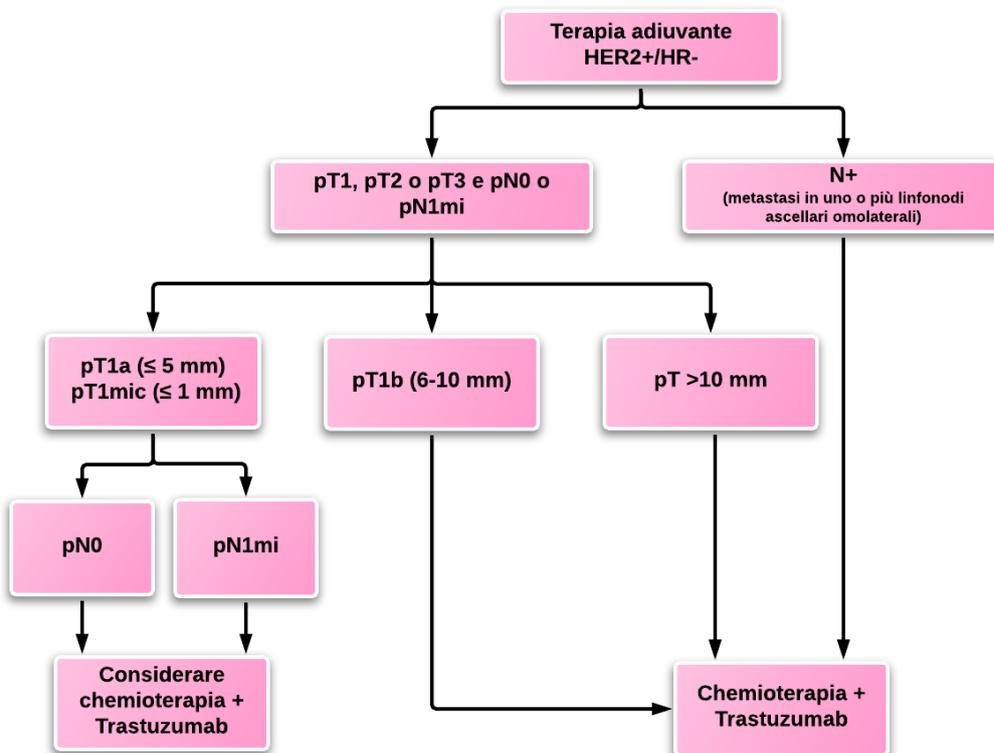


Figura 14 Gestione oncologica dei casi HER-2 positivi/Recettori negativi

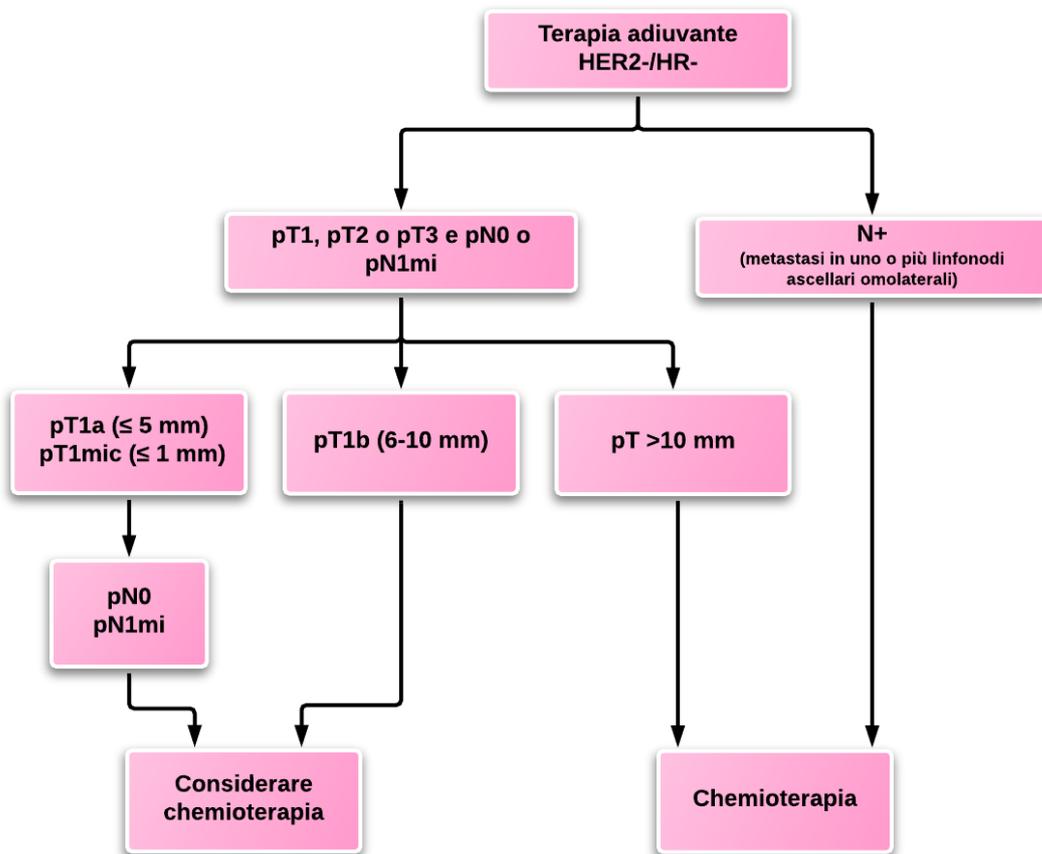


Figura 15 Gestione oncologica dei casi HER-2 negativi/Recettori Negativi (*Tripli negativi*)

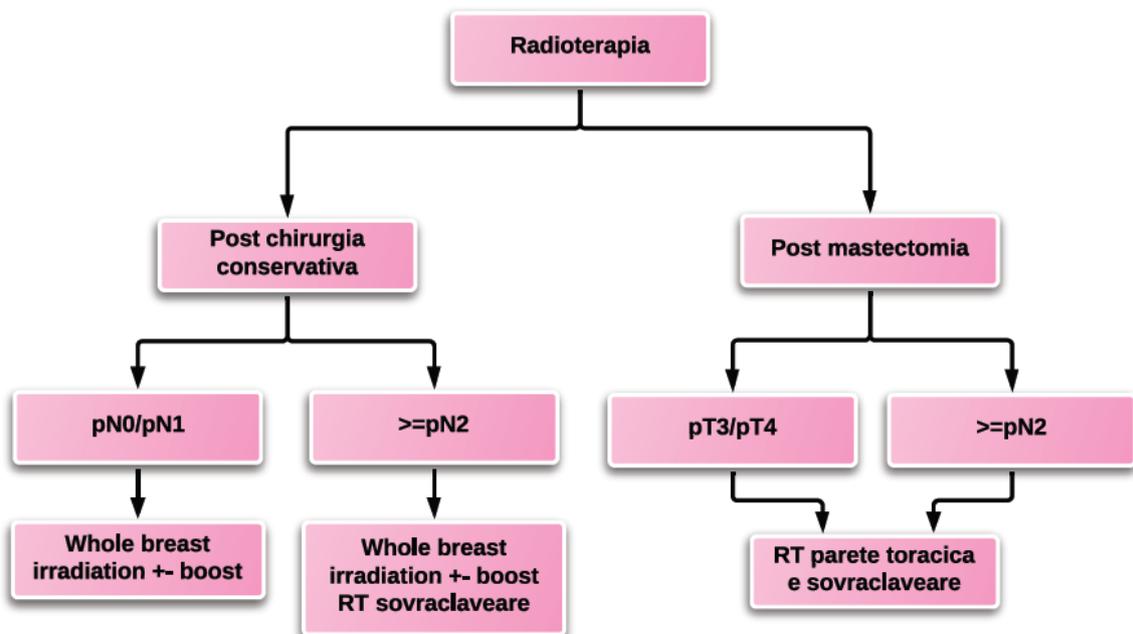


Figura 16 Gestione della Radioterapia

RADIOTERAPIA (RT) COMPLEMENTARE

RT dopo mastectomia

Il suo impiego sulla parete toracica dopo mastectomia è suggerito nei seguenti casi:

- tumore superiore a 5 cm nella sua dimensione massima indipendentemente dallo stato linfonodale.
- tumore di qualsiasi dimensione con estensione alla parete toracica, al muscolo pettorale, alla cute, indipendentemente dallo stato linfonodale
- metastasi di linfonodi ascellari in numero uguale o superiore a 4

Per quanto riguarda la RT post-operatoria sulle stazioni linfonodali si devono tenere in considerazione le seguenti raccomandazioni:

- linfonodi ascellari: la RT non è indicata nelle pazienti sottoposte ad adeguata dissezione, a meno che non vi sia presenza di malattia residua
- linfonodi infra-sopraclaveari: è indicata la RT nelle pazienti con interessamento dei linfonodi stessi, nei T3 – T4 indipendentemente dallo stato linfonodale* e nei T1 – T2 con 4 o più linfonodi ascellari positivi
- linfonodi mammari interni: non esiste attualmente indicazione alla radioterapia in assenza di malattia clinica o patologica

La ricostruzione immediata con espansore tessutale o protesi non è di per sé una controindicazione al trattamento radiante. Le complicanze tardive sono tra il 30 e il 70% con estrusione della protesi tra il 25 e 35%.

L'irradiazione dopo ricostruzione con tessuti autologhi/con retto addominale (TRAM) dà minori complicanze.

RT dopo chirurgia conservativa

Il trattamento radiante dopo chirurgia conservativa sull'intera mammella residua (WBI: whole breast irradiation) trova indicazione al fine di ridurre l'incidenza della recidiva mammaria di circa il 75%, rispetto alla sola chirurgia.

La recidiva intramammaria a 5 anni non dovrebbe superare l'8%.

Un approccio conservativo senza radioterapia deve a tutt'oggi essere considerato del tutto eccezionale. Le pazienti che non eseguono chemioterapia adiuvante dovrebbero iniziare la radioterapia entro le 20 settimane, soprattutto nei casi ad alto rischio di recidiva quali, ad esempio, donne giovani con margini positivi. L'importanza dei fattori clinici e biologici deve essere considerata nella pianificazione del trattamento. Quelle che eseguono chemioterapia adiuvante dovrebbero iniziare la radioterapia entro 4 settimane dall'ultimo ciclo.

Una notevole riduzione dell'incidenza delle recidive locali è stata evidenziata utilizzando il **boost** (o sovradosaggio) **sul letto tumorale**, con un vantaggio maggiore nelle donne più giovani, di età ≤ 40 anni. La considerazione che la maggior parte delle recidive si manifesti in corrispondenza o in vicinanza del letto operatorio, che il sovradosaggio di fatto non aggravi la tossicità al trattamento, e che se correttamente eseguito abbia un modesto impatto sul risultato estetico, giustifica il largo ricorso a questo trattamento nella pratica quotidiana.

Il volume-bersaglio del boost è valutato in rapporto alla mammografia preoperatoria, al tipo di terapia chirurgica impiegata e all'estensione dell'asportazione (quadrantectomia, ampia escissione o tumorectomia). Importante inoltre la presenza di clip metalliche posizionate in corso di intervento dal chirurgo a delimitare il letto tumorale, il tipo istologico e la situazione microscopica dei margini.

Il boost può essere somministrato mediante irradiazione esterna, con fotoni o elettroni, come più frequentemente avviene; con la brachiterapia o con la IORT (boost anticipato). Il boost mediante irradiazione esterna può essere erogato contemporaneamente all'irradiazione giornaliera somministrata all'intera mammella (boost concomitante).

I dati attualmente disponibili indicano che non vi sono differenze in termini di controllo locale, sopravvivenza libera da malattia e di morbilità in funzione della tecnica di somministrazione del sovradosaggio. Risultati estetici lievemente inferiori sono stati osservati nelle pazienti sottoposte a brachiterapia.

La radioterapia è controindicata in gravidanza e se la paziente è incapace a mantenere la posizione del trattamento. Sono controindicazioni relative alcune malattie del collagene (lupus, sclerodermia, dermatomiosite), un volume mammario eccessivo e la pregressa irradiazione degli stessi volumi.

Recentemente sono stati introdotti schemi con un numero minore di frazioni rispetto a quelle convenzionali (6 settimane), allo scopo di ridurre il tempo complessivo della radioterapia senza ridurne l'efficacia biologica, e controllando la tossicità cutanea. Attualmente la **RT ipofrazionata** può essere considerato una valida alternativa al *frazionamento convenzionale* in termini di efficacia, tolleranza e risultati cosmetici, in sottogruppi di pazienti candidabili alla irradiazione mammaria postoperatoria dopo chirurgia conservativa, cui questi schemi devono essere riservati.

Nell'ambito della radioterapia dopo chirurgia conservativa sono al momento in studio alternative alla whole breast irradiation (WBI) con tecniche di **accelerated partial breast irradiation (APBI)**.

La radioterapia parziale della mammella non rappresenta ad oggi uno standard terapeutico e dovrebbe essere preferibilmente impiegata in studi clinici controllati, in attesa di un'adeguata definizione di sottogruppi di pazienti passibili di APBI; attualmente esistono raccomandazioni delle Società Scientifiche radioterapiche europee (GEC-ESTRO) e americane (ASTRO), le quali, benché non basate su evidenze di livello A, hanno definito i criteri di inclusione al di fuori di trial clinici.

Per l'irradiazione parziale possono essere utilizzate diverse tecniche: la brachiterapia interstiziale o endocavitaria con Mammosite®, la RT intraoperatoria (IORT) con elettroni o fotoni di bassa energia, la RT a fasci esterni. Tutte le tecniche risultano valide purché adeguatamente selezionate. Deve essere considerata la sede della neoplasia, il volume mammario nella sua interezza e il rapporto tra volume ghiandolare e volume del tumore. L'esperienza e le disponibilità tecniche del singolo centro orientano la scelta del trattamento.

MALATTIA METASTATICA

Solo circa 7% dei carcinomi mammari è metastatico alla diagnosi; nei rimanenti casi la malattia metastatica viene diagnosticata in pazienti precedentemente già trattate per carcinoma mammario.

Valutazione iniziale

- Esame obiettivo + esami ematochimici (marcatori tumorali basali; valore clinico non provato ma possibile utilità per monitorare la risposta al trattamento soprattutto se malattia non misurabile).
- Esami radiologici: TC torace (bassa sensibilità RX): eco addome (preferenziale) - scintigrafia ossea con conferma Rx in sedi critiche. PET/TC indicata solo se reperti dubbi: sono limitate le evidenze dell'utilità della PET/TC per la definizione della strategia terapeutica (può essere utile per confermare l'unicità della lesione se ipotizzabile strategia terapeutica multidisciplinare in caso di malattia oligometastatica). Pazienti con malattia HER2 + hanno 20% probabilità M1 cerebrali (non supportata però da evidenze cliniche l'utilità di RM cerebrale in ogni caso per ricerca lesioni occulte in pazienti asintomatiche. Da valutare in relazione alla situazione clinica).
- Biopsia della lesione metastatica in caso di recidiva. Utilità della biopsia: riportata variazione dello stato dei recettori ormonali nel 30% ed HER 2 nel 6% dei casi (segnalate variazioni della condotta terapeutica nel 15% dei casi). Per giudicare l'opportunità di una biopsia devono essere tenuti in considerazione:
 - o storia naturale della malattia (intervallo di tempo e tipo di presentazione compatibili con biologia tumore primitivo);
 - o biologia del tumore primitivo e risposta ai trattamenti effettuati;
 - o sede della metastasi (facilità di accesso);
 - o condizioni cliniche della paziente.

Obiettivi del trattamento

- Ottenere risposte obiettive.
- Controllare sintomi.
- Prolungare sopravvivenza (OS: PFS + SPP).
- Migliorare o mantenere la qualità di vita.
- Ottenere la guarigione (in casi selezionati).

Principi generali

- La terapia sistemica della malattia metastatica può prolungare la sopravvivenza e migliorare la qualità della vita ma nella quasi totalità dei casi non porta a guarigione (eccetto rari casi prima segnalati malattia oligometastatica in pazienti selezionate), di conseguenza devono essere privilegiati i trattamenti associati ai minori livelli di tossicità;
- la presa in carico della paziente deve coinvolgere fino dall'inizio il team multidisciplinare (oncologo medico, radioterapista, chirurgo, radiologo, medico nucleare, palliativista, psiconcologo);

- gli obiettivi realistici del trattamento devono essere discussi con la paziente e con i suoi caregivers fino dall'inizio;
- l'uso della terapia endocrina, quando possibile, è preferibile all'impiego della chemioterapia;
- nelle pazienti ormonosensibili la terapia ormonale è in grado di ottenere sopravvivenze analoghe a quelle ottenibili con la chemioterapia (seppure in presenza di minori risposte obiettive) e deve sempre essere considerata la prima scelta in assenza di malattia aggressiva;
- prima di abbandonare la terapia ormonale dovrebbero essere eseguite almeno 3 linee di trattamento nel caso in cui si siano documentate risposte nei trattamenti precedenti;
- nei tumori HER2 positivi il trattamento anti HER2 deve essere considerato la prima scelta, per lo più in associazione a chemioterapia. Nei tumori con espressione dei recettori ormonali e in presenza di malattia non aggressiva una combinazione di un agente anti HER 2 (lapatinib o trastuzumab) con terapia ormonale ;
- nei tumori triple negative la chemioterapia è attualmente l'unica opzione;
- per la maggior parte delle pazienti, i risultati in termini di sopravvivenza derivati dall'uso di un singolo agente citotossico risultano essere equivalenti a quelli ottenibili con la chemioterapia di combinazione;
- la scelta tra le due opzioni (agente singolo o terapia di combinazione) deve essere fatta in relazione alla necessità di una risposta rapida. Per le pazienti in cui la malattia non è life-threatening o pesantemente sintomatica, il trattamento monochemioterapico è il trattamento preferibile.
- Il numero di linee di trattamento deve essere valutato in relazione alla situazione clinica della singola paziente
- il fallimento di 3 linee di chemioterapia senza evidenze intermedie di risposta clinica dovrebbe indurre a considerare l'avvio di best supportive care (per mancanza di risposta si intende l'assenza di qualsiasi beneficio anche marginale. La progressione dopo una risposta non è considerato fallimento della terapia)
- la pratica clinica standard sarebbe quella di continuare il trattamento fino a progressione della malattia. In realtà spesso il trattamento viene interrotto prima della comparsa di progressione della malattia per la presenza di effetti collaterali
- I dati che depongono per un vantaggio in termini di PFS con la continuazione del trattamento sono molto limitati e vista la mancanza di vantaggio dimostrabile in termini di OS, l'uso di schemi di terapia più brevi deve essere valutato anche in relazione al possibile effetto detrimentalmente sulla QoL di schemi prolungati
- nella malattia HR positiva HER2 negativa il trattamento endocrino è la scelta preferenziale indipendentemente dal sito metastatico, a meno che non sia necessaria una risposta rapida (metastasi viscerali limitate non costituiscono una controindicazione alla terapia endocrina
- terapia endocrina e chemioterapia non possono essere somministrate contemporaneamente

mente

- in relazione alla bassa tossicità, la terapia endocrina di mantenimento dovrebbe essere considerata
- nella malattia HER positiva devono sempre essere impiegati agenti anti HER 2 salvo che non esistano specifiche controindicazioni

Elementi che condizionano la decisione terapeutica

- Valutazione malattia (aggressività, carico di malattia, valutazione dei parametri biologici (istologia, stato recettoriale stato HER2, Ki-67);
- valutazione delle terapie precedenti e responsività ad esse;
- valutazione della paziente (funzionalità d'organo, età, PS, comorbidità, motivazione);
- preferenze della paziente.

Nella definizione di malattia *indolente* e malattia *aggressiva* rimane fondamentale il giudizio clinico; si può fare comunque riferimento ai seguenti parametri (linee guida AIOM 2013):

- (a) malattia indolente o carattere endocrinosensibilità:** lungo intervallo libero da malattia, precedente risposta ad ormonoterapia, età >35 anni, presenza di localizzazioni ossee e/o tessuti molli, basso carico tumorale, elevata espressione recettori ormonali, basso Ki-67;
- (b) malattia aggressiva o carattere di endocrinoresistenza:** breve intervallo libero da malattia dopo chirurgia, grave sintomatologia, assenza di risposta a precedente trattamento ormonale, bassa espressione recettoriale, Ki 67 elevato, importante coinvolgimento viscerale (>30% di coinvolgimento d'organo).

Indicazioni alla chirurgia

- Mastectomia;
 - o bonifica di lesione ulcerata della mammella;
 - o terapia di elezione in casi selezionati (recente studio che dimostrerebbe vantaggio sopravvivenza se i margini sono negativi e se M1 sono ossee);
 - o In ogni caso chirurgia del tumore primitivo solo casi selezionatissimi e ovviamente nel caso in cui il sito metastatico non comporti imminente rischio di vita;
- metastasi vertebrali con compressione spinale;
- metastasi viscerale singola (fegato - polmone – oligometastatic disease);
- fratture patologiche;
- versamenti pleurici o pericardici.

Indicazioni alla radioterapia

- Tumore primitivo sintomatico non operabile;
- metastasi ossee dolorose o litiche a rischio di frattura;
- metastasi cerebrali sintomatiche;
- compressione midollare metastatica;
- consolidamento dopo intervento per decompressione vertebrale;
- consolidamento dopo fissazione di fratture patologiche;

- sindrome mediastinica.

Indicazioni alla terapia radiometabolica palliativa

Il trattamento dei pazienti con dolore da metastasi scheletriche deve essere multidisciplinare, dato che può includere (in sequenza o, talora, in associazione fra alcune delle opzioni terapeutiche) radioterapia, chirurgia, chemioterapia, trattamento ormonale, analgesia, bisfosfonati, e terapia radiometabolica. L'analgesia con antiinfiammatori non steroidei (ma poi con progressiva introduzione di farmaci più potenti, fino agli oppioidi) rappresenta di solito il primo approccio terapeutico, mentre la chirurgia e la radioterapia possono essere impiegate in casi di malattia metastatica localizzata. In pazienti con interessamento metastatico a carico di segmenti multipli dello scheletro, i radiofarmaci osteotropi rappresentano invece un'importante strategia per la palliazione del dolore. In virtù del loro meccanismo di localizzazione (del tutto analogo a quello dei corrispondenti radiofarmaci diagnostici, come il ^{99m}Tc -MDP), i radiofarmaci osteotropi (^{153}Sm -EDTMP, ^{186}Re -HEDP, ^{89}Sr -cloruro e, più recentemente, $^{223}\text{RaCl}_2$, che sta per entrare in commercio anche in Italia) trovano impiego ottimale nella palliazione del dolore da metastasi di tipo osteoblastico, caratterizzate da aumentata attività osteoblastica e sclerosi causate da reazione ossea alla lesione metastatica (come tipicamente osservato nelle metastasi da carcinoma prostatico). Un quadro misto di tipo osteoblastico/osteolitico è comunque comunemente osservato nella maggior parte delle lesioni metastatiche da altre neoplasie (come, ad esempio, il carcinoma mammario). (*Vedi Allegato 8*).

Localizzazioni ossee

La loro presenza deve essere sempre considerata al momento della pianificazione dell'iter terapeutico perché devono comunque avere un trattamento specifico.

- Trattamento con difosfonati (pamidronato, zelodronato) o con denosumab, un anticorpo monoclonale umano diretto contro RANK, mediatore della funzione osteoclastica. Nessuno di questi farmaci ha dimostrato di determinare vantaggi in termini di OS.

Obiettivo: Prevenzione degli eventi scheletrici: SREs (fratture, dolore che richieda RT, compressione spinale, ipercalcemia) Indicazione: metastasi ossee litiche, aspettativa di vita >6 mesi, creatinina sierica <3mg/dle.

- Conferma delle lesioni mediante RX, TC, RM.
- Valutazione iniziale di calcemia, creatinina, fosforo e magnesio e controlli ad ogni somministrazione.
- Supplemento di Calcio (1200/1500 mg/die) e Vitamina D (400-800UI).
- Rischio ONJ: prima del trattamento è necessaria una valutazione stomatologica e devono essere evitati interventi a livello del cavo orale durante la somministrazione (fattori di rischio aggiuntivi sono la chemioterapia e il trattamento con corticosteroidi).
- I trials clinici supportano l'uso dei difosfonati fino a 2 anni (non supportato da trials confirmatori ulteriore durata).
- Recenti dati indicherebbero non inferiorità nel trattamento ogni 3 mesi vs ogni mese dopo la somministrazione mensile di 1 anno.

- Radioterapia per lesioni dolorose o rischio di frattura e/o complicazioni neurologiche.
- Chirurgia palliativa per prevenire o stabilizzare fratture patologiche, rimuovere masse a livello dei tessuti molli o ridurre compressioni che determinino difetti neurologici.

Non tutte le sedi ossee sono sintomatiche e non tutte sono a rischio di evento avverso-

Il trattamento con difosfonati deve essere preso in considerazione:

- in caso di dimostrazione di metastasi ossee litiche o miste che necessitano di trattamento per la riduzione del rischio di eventi scheletrici avversi;
- in caso di ipercalcemia.

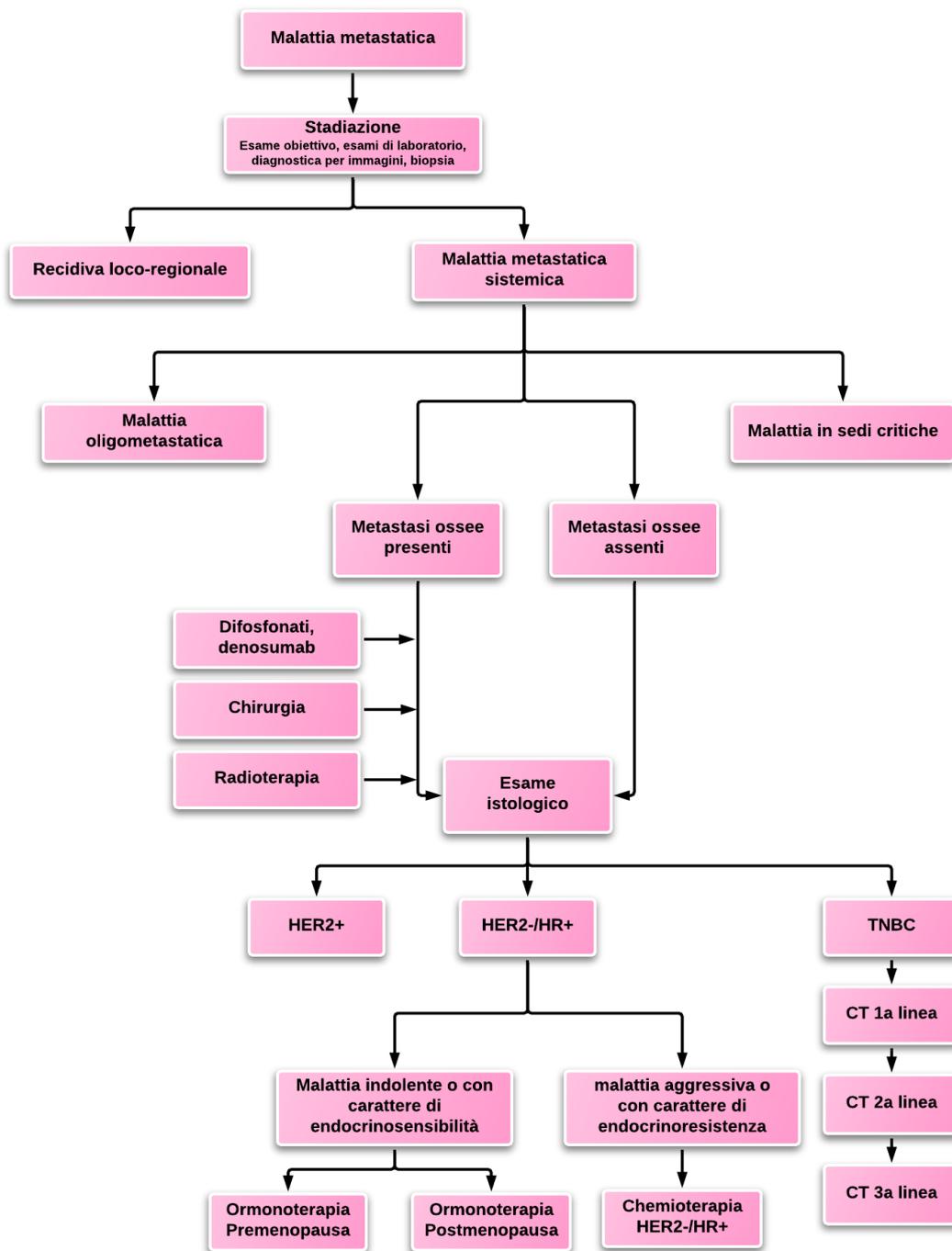


Figura 17 Gestione della paziente con malattia metastatica

Recidiva locoregionale

Recidiva locale: parete toracica dopo mastectomia o mammella dopo quadrantectomia

Recidiva regionale: linfonodi ascellari, sovraclaveari, mammari interni

La recidiva locoregionale, se possibile, dovrebbe essere trattata con intento curativo e quindi, se fattibile, dovrebbe essere effettuata escissione completa della lesione.

Se era stata effettuata una chirurgia conservativa dovrà essere effettuata mastectomia

Se la zona non era stata irradiata è opportuna RT, se precedente RT possono essere re-irradiate alcune zone limitate (considerando l'intervallo dalla precedente RT, gli effetti tardivi da RT e il rischio di recidiva)

Per lesioni non operabili valutare se possibile terapia sistemica primaria (riduzione volume per possibilità intervento)

Trattamento «adiuvante» post-escissione locale se malattia ER/PGR + e trattamento anti HER2 se HER2 + specialmente se non precedente terapia antiHER2

Discussa l'utilità di chemio pseudo adjuvante: metanalisi 2002 Cochrane non conferma: Studio CALOR IBSG27-02, NSABP B-37 BIG 01: vantaggio

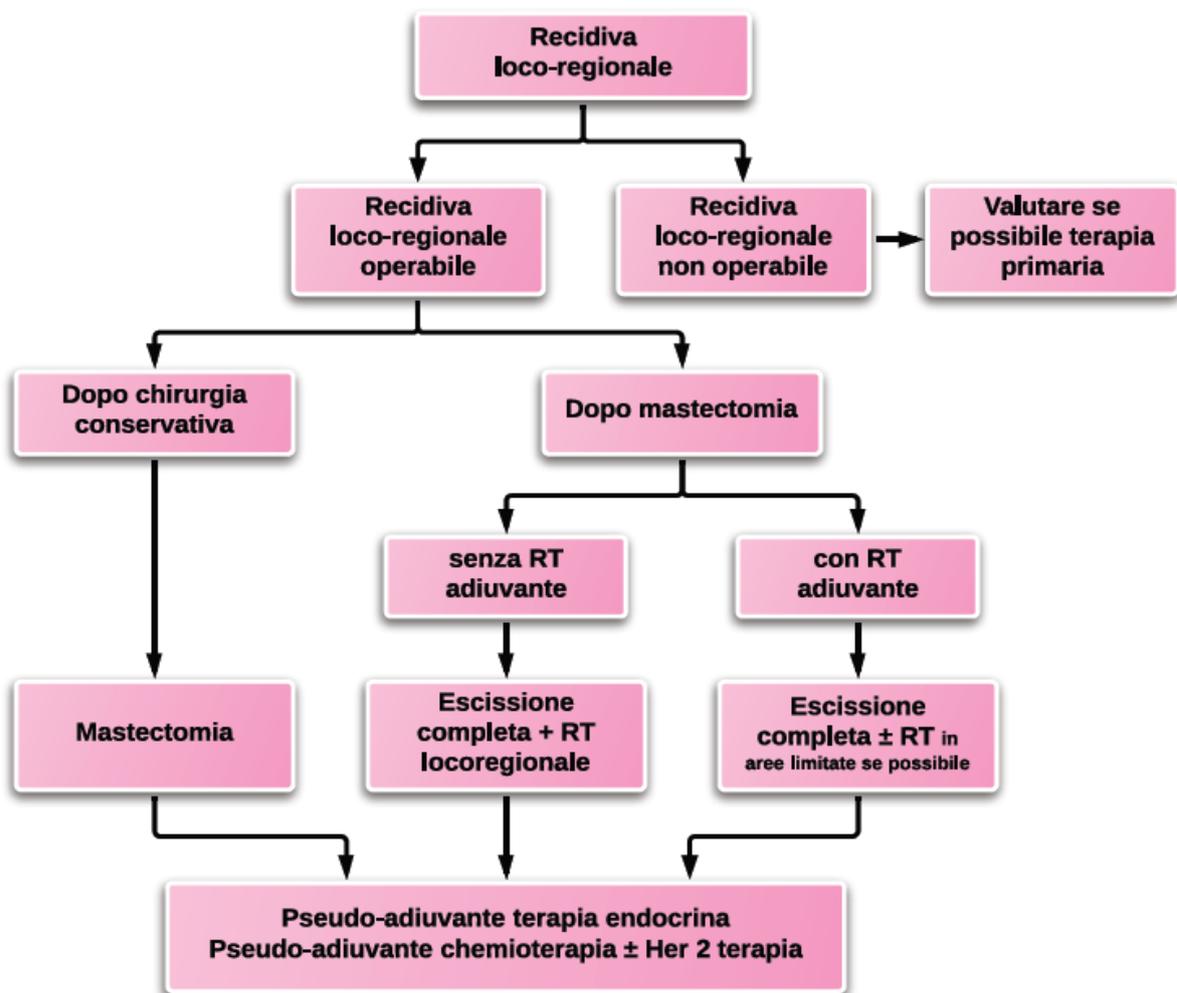


Figura 18 Gestione della paziente con recidiva locale

Malattia oligometastatica

ESO-MBC task force consensus Pagani et al: J Nat Cancer Inst 2010;102,:456-463

Rari casi in cui la malattia è potenzialmente guaribile e può essere opportuna strategia aggressiva multidisciplinare per pazienti selezionate (con le seguenti caratteristiche):

- unica sede metastatica;
- età giovane;
- performance status eccellente, assenza di comorbidità;
- non precedente chemioterapia adiuvante.

In casi selezionati è possibile anche chirurgia delle metastasi.

Malattia in sedi critiche

Metastasi ossee a rischio di frattura o di complicanze neurologiche (chirurgia ± radioterapia).

Metastasi cerebrali (WBRT se lesioni diffuse, radiochirurgia stereotassica se lesioni di basso numero o unica, chirurgia per sede singola)

Chirurgia per prevenire o stabilizzare fratture patologiche, rimuovere masse a livello dei tessuti molli o ridurre compressioni che possono determinare danni neurologici, controllo di lesioni locali sanguinanti.

Per indicazioni terapeutiche della malattia metastatica Vedi Allegato 9 ed Allegato 10.

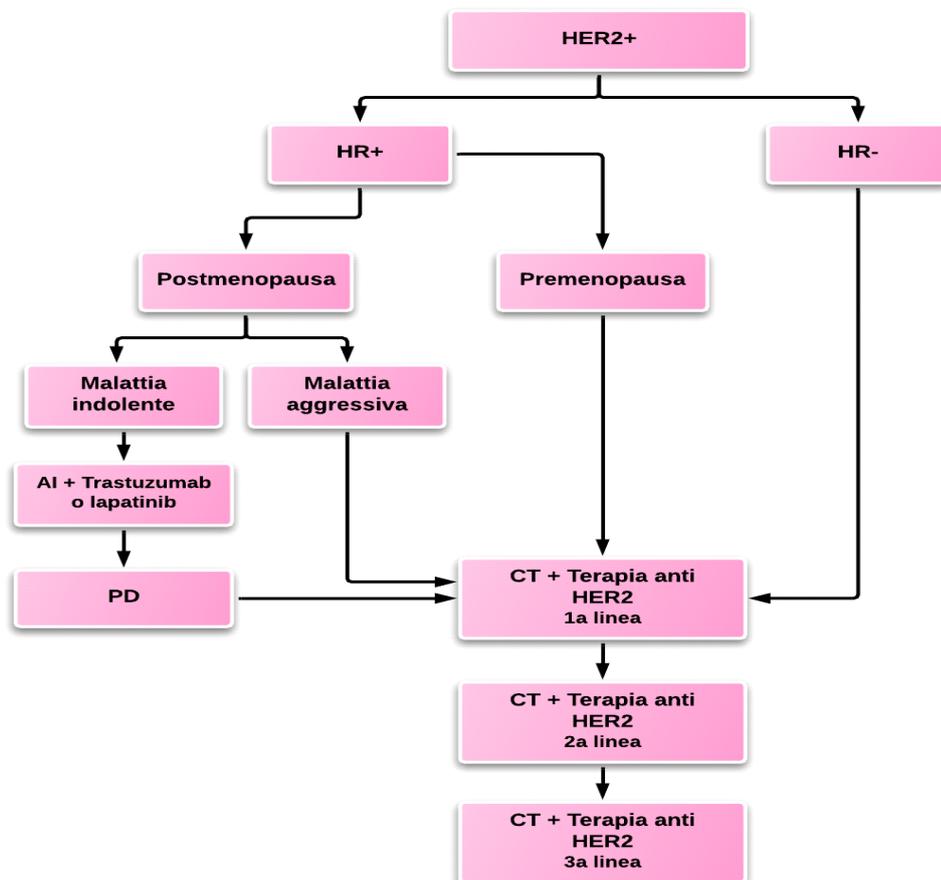


Figura 19: Algoritmo di trattamento della malattia metastatica HER2 positiva

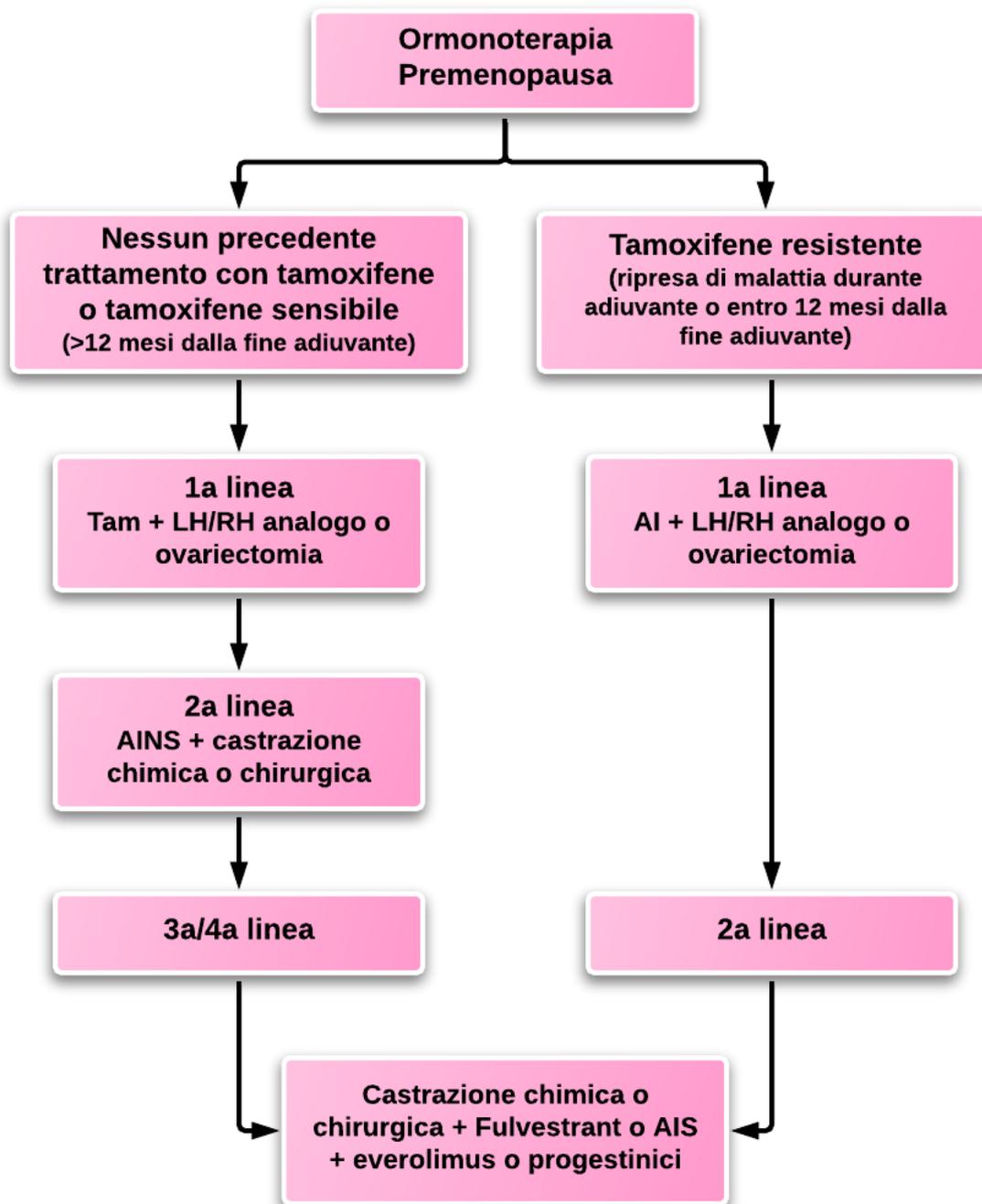


Figura 20: Algoritmo di trattamento della malattia metastatica HER2 negativa, recettori ormonali positivi: premenopausa

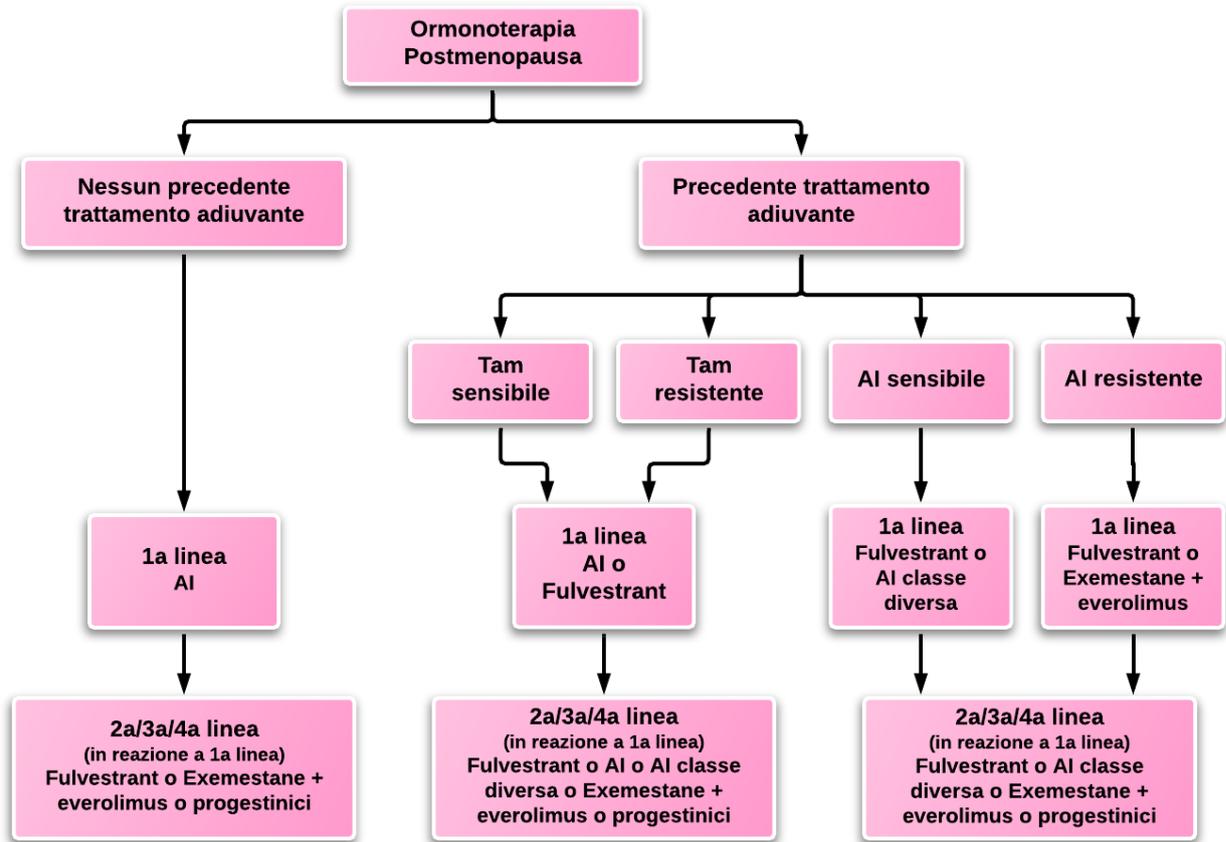


Figura 21: Algoritmo di trattamento della malattia metastatica HER2 negativa, recettori ormonali positivi: premenopausa

STADIAZIONE - RISTADIAZIONE

Esami di stadiazione

Esame obiettivo, emocromo e profilo biochimico completo (comprensivo di funzionalità epatica + fosfatasi alcalina).

Counselling genetico se paziente a rischio per carcinoma mammario ereditario.

Counselling preservazione fertilità se premenopausa.

STADIO I e II A-B: (T1 N1; T2 N0; T2 N1; T3 N0)

- non raccomandata stadiazione con esami strumentali in assenza di segni/sintomi

Stadio III (A: T1 N2 T2N2 T3 N1 T3 N2; B: T4: N0-1-2; C: ogni T con N3) o segni clinici o di laboratorio sospetti

- raccomandata stadiazione strumentale

- o TC torace, ecografia addome, scintigrafia ossea;
- o FDG PET/TAC non indicata come esame di routine. Può essere utilizzata come approfondimento in tutte le situazioni in cui gli esami di stadiazione standard risultino equivoci o sospetti:

Follow up

L'obiettivi del follow up dopo trattamento radicale:

- riconoscimento precoce delle recidive suscettibili potenzialmente di trattamento radicale;
- monitoraggio e gestione degli effetti collaterali delle terapie;
- sorveglianza per il rischio aumentato di secondi tumori;
- controllo e motivazione della donna alla continuazione del trattamento ormonale;
- supporto psicosociale e informativo per il completo reinserimento nella vita normale e per il sostegno della paziente per il miglioramento della qualità della vita dopo il carcinoma mammario.

I cardini di un corretto follow up indicati da tutte le linee guida (AIOM, ESMO, ASCO NCCN 2014) sono:

- accurata visita medica e dettagliata raccolta anamnestica semestrale per i primi 5 anni e poi annuale
- mammografia (+eventuale ecografia) annuale (la prima dopo 6 mesi circa dal completamento del trattamento postchirurgico)
- RM mammaria annuale nelle donne portatrici di mutazione BRCA1/2
- Esame ginecologico basale e annuale se utero presente in donne in terapia con tamoxifene e rapida valutazione in presenza di sanguinamento vaginale anomalo (per indicazioni sorveglianza ginecologica *Vedi Allegato 11*)
- MOC al basale nelle donne in trattamento con farmaci inibitori dell'aromatasi o con menopausa precoce indotta dal trattamento. Monitoraggio regolare (12-18mesi). N.B: attualmente MOC non PRESCRIVIBILE CON ESENZIONE 048 (*Vedi Allegato 12*)
- Controllo cardiologico semestrale per i primi tre anni e poi annuale fino al 5° anno per le pazienti trattate con trastuzumab
- Educazione ad un corretto stile di vita (stimolo al mantenimento di uno stile di vita attivo e con peso corporeo ideale -BMI 20-25)
- Supporto con inserimento nella rete di solidarietà per il miglioramento della qualità della vita (*Vedi Allegato 13*).

Non ci sono indicazioni cliniche che supportino l'uso di esami ematici, markers tumorali, indagini radiologiche (RX torace, ecografia addominale, TC, RM, PET) in pazienti asintomatiche: la loro esecuzione non migliora i risultati del successivo trattamento e non migliora la sopravvivenza e pertanto sono da considerare non appropriati.

Ruolo della Medicina Nucleare nella stadiazione – ristadiatione:

Scintigrafia ossea per le pazienti con stadio patologico III e/o con sintomi/segni sospetti per la presenza di localizzazioni secondarie.

PET-CT Mammella:

- nei carcinomi localmente avanzati può essere indicata la PET/TC;
- ristadiatione in presenza di metastasi unica potenzialmente operabile;
- ristadiatione in pazienti con sospetto biochimico e/o imaging dubbi o negativi.

La FDG PET/TC può essere utilizzata come approfondimento in tutte le situazioni in cui

gli esami di stadiazione standard risultino equivoci e sospetti.

Ruolo della Medicina Nucleare nel Follow-up

1. In fase di follow-up, la PET con [18F]FDG non è tipicamente raccomandata come esame routinario di sorveglianza, se non nel sospetto di recidiva loco-regionale o a distanza (ad esempio, verifica di un sospetto clinico derivante da un aumento dei marcatori tumorali o da reperti dubbi dell'imaging radiologico convenzionale).
2. La [18F]FDG- PET costituisce una delle metodiche di imaging più utili nell'individuazione di recidiva locale in pazienti nelle quali è stata effettuata una ricostruzione mammaria, e per evidenziare la recidiva a livello della parete toracica o della regione del plesso brachiale; infine, l'esame PET è particolarmente utile per rilevare metastasi linfonodali e a distanza.
3. Un interessante e importante ambito di applicazione clinica della PET con [18F]FDG è la valutazione della risposta al trattamento chemioterapico neoadiuvante.

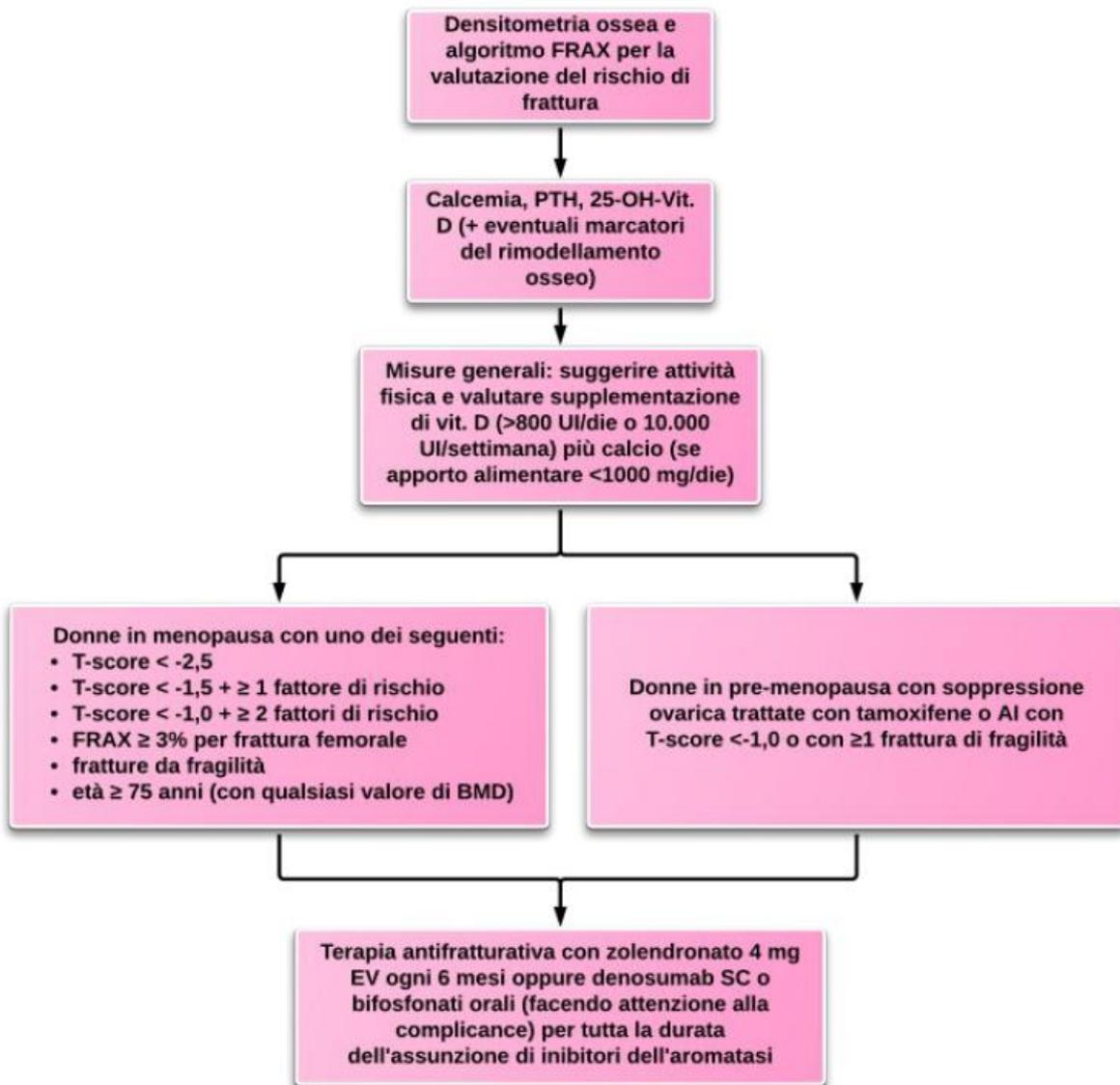


Figura 22 Gestione della prevenzione delle fratture ossee

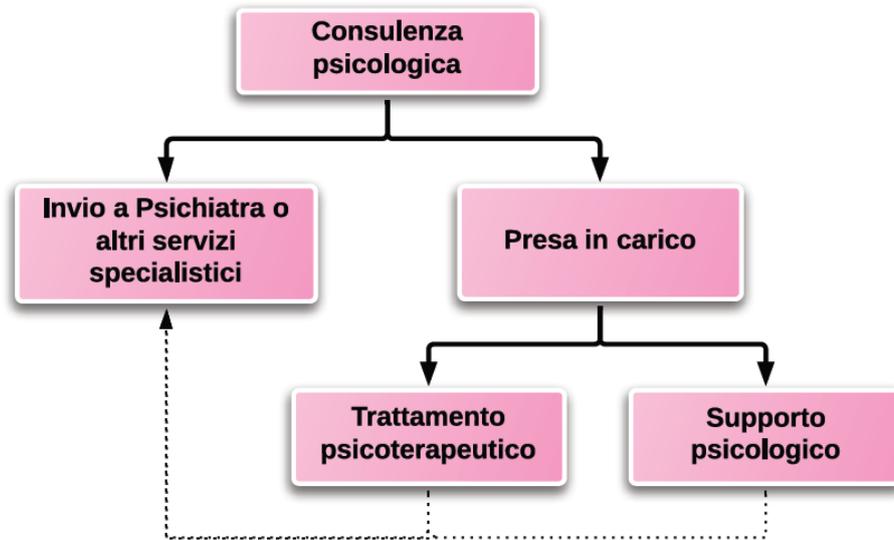


Figura 23 Gestione psicologica

CONSULENZA PSICOLOGICA

La scoperta della malattia, l'iter diagnostico-terapeutico, il convivere con gli esiti della patologia e delle cure si accompagna a intensi vissuti emotivi che sollecitano la capacità di resilienza delle pazienti. In considerazione di questi fattori diventa centrale, e parte integrante del trattamento, offrire uno spazio di ascolto e supporto che consenta alle pazienti, di mobilitare le proprie risorse interne per affrontare la malattia nelle sue diverse fasi. Il fine ultimo dell'intervento psicologico è infatti salvaguardare il benessere psicologico e la qualità di vita della singola donna, contrastare il distress secondario alla patologia e facilitare la relazione terapeutica con l'equipe curante.

Finalità dell'intervento psicologico nelle pazienti con carcinoma mammario

- Individuare segni e sintomi di un disagio emotivo/psicologico;
- valutare i principali fattori d'adattamento al cancro in considerazione anche delle caratteristiche personologiche della singola paziente;
- supportare la paziente, offrendo uno spazio di ascolto e riflessione, in modo da consentirle di esprimere i propri vissuti relativi alle diverse fasi della malattia;
- promuovere la partecipazione consapevole alle cure e ai trattamenti riabilitativi;
- rafforzare le capacità di resilienza della paziente favorendo l'adozione di strategie di coping funzionali al mantenimento del benessere psicofisico;
- facilitare l'accettazione e la gestione delle problematiche (momentanee e/o definitive) connesse alla patologia e/o agli esiti delle cure;
- sostenere e facilitare la paziente nel processo di accettazione e ridefinizione della propria nuova immagine corporea anche in riferimento a tematiche inerenti la sessualità

e/o la gravidanza;

- facilitare la ripresa di una progettualità esistenziale.

Modalità di attivazione dell'intervento psicologico nel PTDA

In tutte le fasi del percorso diagnostico-terapeutico è possibile richiedere il supporto psicologico;

materiali informativi sono disponibili nei diversi ambulatori ove accedono le donne.

Gli interventi psicologici possono essere attivati, se necessario, a partire dall'informazione dell'esito degli accertamenti alla paziente.

La richiesta può essere espressa:

- direttamente dalla persona interessata: per specifici bisogni e/o condivisione dell'esperienza;
- da personale del Gruppo Multidisciplinare della Breast Unit qualora emergano segni/sintomi indicativi di un potenziale disagio psicologico: tali segni vengono rilevati principalmente dai medici durante le visite e/o in base ai punteggi al Termometro del distress, strumento di screening autosomministrato (se attivato tale monitoraggio).

Si è evidenziato che le problematiche psicologiche delle pazienti possono riguardare: l'accettazione della terapia e l'adattamento ad eventuali suoi effetti secondari diretti, la sintomatologia algica, la progressione di malattia, per cui il medico, principalmente l'oncologo, prescrive una consulenza psicologica.

Ulteriori problematiche psicologiche della paziente possono riguardare: gli esiti chirurgici e funzionali post-intervento e/o sulle problematiche psicologiche proprie della fase del recupero/reinserimento (relazionale e socio-lavorativo) per cui il medico fisiatra prescrive la consulenza psicologica. Un ulteriore momento critico, in cui è utile richiedere una consulenza psicologica, quando vi è la definizione e l'avvio di un programma di palliazione ed in fase di malattia avanzata.

La consulenza psicologica si estende anche ai familiari con le stesse modalità di richiesta.

Per caratteristiche interventi psicologici (*Vedi Allegato 14*).

Strategia di prevenzione e trattamento delle donne ad alto rischio

- Mastectomia profilattica
- Salpingo-ovariectomia profilattica
- Protocolli di sorveglianza (*Vedi Allegato 16*)
- Chemioprevenzione
 - o Tamoxifene
 - o Raloxifene
 - o Retinoidi
 - o Inibitori dell'aromatasi
- Azioni per il miglioramento della qualità della vita (*Vedi Allegato 13*).

Elementi essenziali per effettuare chirurgia profilattica (mammaria e/o ginecologica)

- Consulenza genetica ed esecuzione preliminare del test genetico (*Vedi Allegato 15*)
- Consulenza multidisciplinare (genetista, oncologo, chirurgo, radiologo, chirurgo plastico, ginecologo)
- Consulenza psicologica sia nella fase decisionale che successiva all'intervento.
- Formulazione di un consenso che contenga una chiara ed esaustiva informazione
 - o sulle complicazioni associate alla ricostruzione plastica mammaria,
 - o sugli effetti ormonali dell'annessiectomia (HRT successiva)
 - o sull'accettabilità e l'impatto psicologico possibile di entrambi gli interventi

DATA MANAGER

Figura inclusa nel core team del Gruppo Multidisciplinare e fondamentale per il suo funzionamento, è quella del Data Manager (DM), responsabile della gestione informatizzata nel database SQTM (scheda computerizzata sulla qualità del trattamento del carcinoma mammario) dei dati relativi a tutte le tappe del percorso diagnostico-terapeutico (diagnosi, trattamenti, follow up) delle pazienti prese in carico.

La completezza e la correttezza dei dati inseriti è essenziale per il monitoraggio dell'attività dell'Unità Senologica.

Sintesi delle principali funzioni del DM:

- inserisce in tempo reale nel database gestionale informatico (SQTM) i dati relativi al percorso diagnostico terapeutico e al follow up delle pazienti;
- analizza periodicamente i dati inseriti per verificare aderenza agli indicatori minimi standard e comunica/aggiorna gli altri membri del gruppo sulla qualità del lavoro (possibilità di introduzione correttivi in caso di scostamenti);
- effettua data transfer periodici per partecipare alle survey nazionali GISMA (confronto con le altre Unità Senologiche nazionali);
- redige gli audit annuali sull'attività dell'Unità Senologica.

PRINCIPALI INDICATORI DI QUALITÀ PER IL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA MAMMARIO

Indicatori EUSOMA obbligatori per la certificazione della Breast Unit

Indicator	Mandatory	Minimum Standard	Target
1 Preoperative diagnosis (proportion of B5/C5) in cancers	M	80 %	90 %
2 Proportion of invasive cancer cases with primary surgery, for which the following prognostic/predictive parameters have been recorded: Histological type, Grading, ER & PR, Pathological stage (T and N), Size in mm for the invasive component.	M	90%	98%
3 Proportion of non-invasive cancer cases for which the following prognostic/predictive parameters have been recorded: Dominant Histologic pattern, Grading	M	80 %	98%
4 Proportion of patients with invasive cancer and axillary clearance performed with at least 10 lymph nodes examined	M	85%	98%
5 Proportion of patients (invasive cancer Mo) who received postoperative radiotherapy after surgical resection of the primary tumour and appropriate axillary staging/ surgery in the framework of BCT.	M	90 %	95 %
6 Proportion of patients with invasive breast cancer not greater than 3 cm (total size, including DCIS component) who underwent BCT.	M	70 %	80 %
7 Proportion of patients with non invasive breast cancer not greater than 2 cm who underwent BCT	M	70 %	80 %
8 Proportion of patients with DCIS who do not undergo axillary clearance	M	93 %	98%
9 Proportion of patients with endocrine sensitive invasive carcinoma who received hormonotherapy, out of the total number of patients with this diagnosis	M	80 %	90 %
10 Proportion of patients with ER-(T >1cm or Node+) invasive carcinoma, who received adjuvant chemotherapy out of the total number of patient with the same diagnosis	M	80%	90%
11 Proportion of patients (invasive cancers) who received a single (breast) operation for the primary tumour (excluding reconstruction)	M	80%	90%
12 Proportion of patients (DCIS only) who received just one operation	M	70%	90%
13 Proportion of invasive breast cancer patients with pNo who do not undergo axillary clearance	M	80%	90%
14 Specificity of diagnostic procedures (B/M ratio)	M	1:2	1:4

For the complete description of each of the above indicators, please refer to the Eusoma document on "Quality Indicators in Breast Cancer Care" available at <http://www.eusoma.org/Engx/Guidelines/Other/OtherMT.aspx?cont=MT>

Tempi di attesa

(Dal documento Indicatori di qualità per la cura del carcinoma mammario nelle Breast Unit in Italia: una proposta congiunta GISMa-Senonetwork, 2013)

Indicatore	Livello di evidenza	Standard minimo	Standard ottimale
Inizio trattamento entro 30 giorni dalla indicazione terapeutica	IV	≥75%	≥90%
Inizio trattamento entro 42 giorni dal primo esame diagnostico	IV	≥75%	≥90%
Inizio trattamento entro 60 giorni dalla mammografia di screening	IV	≥75%	≥90%
Ulteriori indicatori		Standard minimo	Standard ottimale
Inizio trattamento chemioterapico, se previsto, entro 45 giorni dall'intervento chirurgico		≥80%	≥90%
Inizio trattamento radioterapico entro 20 settimane dall'intervento conservativo nei casi in cui non si effettui una chemioterapia adiuvante (secondo indicazioni e criteri guida AIRO 2013)		≥80%	≥90%

Allegato 1 – Scheda anamnestica, Scheda Rilevazione degli Stili di Vita e Scheda Radiologica

Unità Senologica Provincia di Trieste

SCHEDA ANAMNESTICA

Data: 20..... **Compilata dalla paziente - Intervistatore** : sign/dott/prof.....

Struttura : Radiologia Cattinara – Maggiore –Salus - Sanatorio /Chirurgia /Unità Mobile Screening / Anatomia Patologica/ Oncologia / Ginecologia / Reparto Medico di degenza / Medico di Base / Chirurgia Plastica / Centro Tumori ASS 1 / Burlo/ Studio esterno / Altro

Cognome: **Nome**:

Data di nascita: **Luogo di nascita**: (Prov) **Da quanti anni abita a Trieste?** anni /da sempre

Residenza: Comune di (**Prov**:) **Telefono**: fisso

Altro telefono: cell: **Azienda Sanitaria di provenienza**: ASS n. 1 ASS 2 Altra ASS ... Fuori regione

Altezza in cm: **Peso in kg**: **Gruppo sanguigno**: A, B, O, AB **Rh**: + / - **Razza**: Bianca/ altra etnia (.....)

Misura di reggiseno: I II III IV V VI VII VIII (è la misura del sotto seno) **Misura della coppa**: A, B, C, D, E (è la misura del seno)

A quale età ha avuto la prima mestruazione:, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, Anni

Ha assunto contraccettivi orali: Si in passato/ Si attualmente / MAI **A quale età la prima assunzione**: anni

Durata complessiva di assunzione: (n° anni) : **L'assunzione è stata sospesa da**: ... mesi anni

Quale contraccettivo ha assunto (nomi commerciali di più frequente utilizzo indicare anche più di uno): *Diane/ Minulet / Ginoden/ Yasmin / Fedra / Mercilon / Securgin / Arianna / Harmonet / Kipling / Loette / Miranova / Egogyn /Yasminelle / Belara / Lybella / Milvane / Triminulet / Lucile / Gracial/ Dueva / Cerazette / Levonelle /Evra (cerotto) / Nuvaring (anello) / Klaria (biologico); Spirale medicata / Altro ...*

Ha mai fatto terapie per problemi di sterilità: MAI / è in programma un trattamento nei prossimi mesi / SI

A che tipo di terapie si è sottoposta : FIVET/ ICSI / altro **Quanti cicli di stimolazione ha fatto** : 0; 1; 2; 3; >

Gravidanza in corso: No / SI / programmata **Settimana di gravidanza**: (solo per donne in gravidanza specificare la settimana)

Numero di figli: 0/ 1/ 2 / 3 / 4 / 5 / 6 **Età al primo parto**:

Periodo complessivo di allattamento: No /Si (< 6 m; > 6;>12) **Parti gemellari**: SI/ No/ non noto

Gravidanze abortive: Nessuna / n. Aborti spontanei o IVG prima della 12 settimana / n. Aborti dopo la 12 settimana

Qual è la data dell'ultima mestruazione: giorno e mese(solo per donne non in menopausa)

Menopausa: SI spontanea / Isterectomia con asportazione ovaie / Menopausa farmacologica temporanea / In perimenopausa

Età di insorgenza della menopausa o intervento di isterectomia: anni

Terapia ormonale sostitutiva: Mai/ Si in passato / Si attualmente

Durata di assunzione Terapia ormonale: anni (specificare quanti anni) **Sospensione**: da 1 / 2 / 3 / 4 / 5 > 5 anni >10

Nome del farmaco per terapia ormonale: *Livial, Armonil, Climara, Dermestril, Dermestril Septem, Epiestrol, Esclima, Estraderm, Amsa, Estroclim, Menorest, Femseven 50, System, Activelle, Colprone, Dufaston, Kliogest, Farlutal, Lutenyl, Provera,, Primolut-Nor, Prometrium, Climen, Pausene, Femostom, Filena, Nuvelle, Premelle, Prempak, altra terapia; derivati naturali della soja*

Ha problemi di Diabete: No / SI / ? / assume antidiabetici orali **Se assume insulina da quando ?** : in anni

Assume alcolici: No sono da sempre astemia / Saltuariamente / Si ma in maniera moderata / Eccedo spesso

Che tipo di bevanda preferisce ? : Solo Vino / Solo Birra / Vino o birra / Solo aperitivi poco alcolici / Solo superalcolici / Misto

Ha mai fumato ?: MAI / Si attualmente/ Si in passato / fumo passivo **In media quante sigarette al giorno** : < 5 / <10 / < 20 / > 20

Esposizione al fumo in anni: (< 5; < 10; <15; <20; < 25; > 25) **Sospensione in anni**: <1; <5; < 10; >10

Ha mai subito traumi alla mammella ? : No / Si / non ricordo / Forse ma lieve **Quando è successo ?** anno e mese

Quale mammella ha subito il tramuma ? : DX / SN / entrambe

Gira pagina

Unità Senologica Provincia di Trieste

Ha mai fatto Mammografie in passato : No MAI ; SI 1 anno fa ; SI: 2 anni fa ; SI 3 anni fa ; SI circa 5 anni fa ; SI circa 10 anni fa

Data della precedente mammografia : anno mese: **Esito dell'esame:** Negativo / Benigno / Dubbio / Sospetto

Ha mai fatto Ecografie al seno in passato : NO MAI ; SI 1 anno fa ; SI 2anni fa ; SI 3 anni fa ; SI circa 5 anni fa ; SI 10 anni fa

Data della precedente ecografia : anno Mese **Esito dell'esame:** Negativo / Benigno / Dubbio/ Sospetto

Per quale motivo ha chiesto di fare questo controllo al seno : controllo spontaneo per prevenzione / dolore mammario / secrezione ematica -sierosa dal capezzolo / nodulo al seno trovato con l'autopalpazione / nodulo al seno individuato dal curante / controllo per storia familiare di carcinoma al seno / controlli periodici dopo un intervento per tumore al seno / Adesione chiamata con la lettera alla mammografia del Programma di Screening regionale / controllo richiesto dal ginecologo prima di FIVET/ altri i motivi

Se è presente un nodulo o un sintomo in quale mammella è presente : Destra / Sinistra / disturbo bilaterale / Non ho alcun sintomo

Quale esame al seno le è stato prescritto : Solo la mammografia / Solo l'ecografia / Entrambe / La mammografia ed eventualmente l'ecografia/ la Risonanza Magnetica / solo visita senologica / altro tipo di esame

Ha mai aderito al programma di screening mammografico ?: Questa del 20__ è la mia prima mammografia di screening / SI ho già fatto la mammografia sul camper nel 20__ / Ho ricevuto la lettera di invito ma non ho potuto andare / Ho meno di 50 anni e non ho mai fatto alcun controllo prima / Ho più di 70 anni e non ho mai ricevuto la lettera / Non sono residente in Regione FVG / Faccio i controlli per conto mio/ Sono stata operata al seno e da allora seguo le indicazioni dell'oncologo / Non ho mai ricevuto alcuna lettera e comunque non sono interessata ai programmi di prevenzione / Altre motivazioni.....

MAMMELLA DESTRA		MAMMELLA SINISTRA	
Precedente biopsia o agoaspirato al seno: Nessuna Solo agoaspirato / Solo agobiopsia esame del secreto del capezzolo		Precedenei biopsia o agoaspirato al seno: Nessuna Solo agoaspirato / Solo agobiopsia esame del secreto del capezzolo	
Se interventi chirurgici al seno o agobiopsie o agoaspirati specificare : Anno: Esito: Benigno / Maligno / Non so Tipo intervento: Nodulesctomia Quadrantectomia Mastectomia Agobiopsia/agoaspirato		Se interventi chirurgici al seno o agobiopsie o agoaspirati specificare: Anno: Esito: Benigno / Maligno / Non so Tipo intervento: Nodulesctomia Quadrantectomia Mastectomia Agobiopsia/agoaspirato	
Si è mai sottoposta ad interventi di chirurgia plastica al seno?: MAI / Si in passato / No ma ho in programmata per il mese di.....			
Che tipo di intervento di Chirurgia plastica al seno ha eseguito/ o ha in programma?: Mastoplastica riduttiva / protesi estetica / protesi oncologica / ricostruzione con lembo / mastopessi / altro tipo			
Data dell' intervento di chirurgia plastica: mese:Anno:		Mammella interessata: DX/ SN/ Destra +Sinistra	
Malattie precedenti per le quali è tuttora in cura o esegue controlli : Nessun malattia rilevante, sono in buona/discreta salute			
Soffro di : Ipertensione arteriosa / Diabete / Cardiopatia / Colesterolo alto / Trigliceridi alti / Glaucoma / Malattie autoimmuni / Flebiti / Trombosi / Osteoporosi / Neoplasie maligne (specificare la sede) / Altre patologie importanti (neurologiche, urologiche, respiratorie /digestive / ortopediche / endocrine / altre,.....)			
Ci sono stati in famiglia casi di tumori alla mammella, all'ovaio, all'utero o alla prostata: No / Si / Non so; (specificare chi):			
1° familiare: Mamma /Sorella/ Papà / Zia materna - paterna /Cugina materna-paterna/ Nonna materna /paterna / Prozia/ altri parenti		Sede della neoplasia del familiare colpito : seno / ovaio / utero / prostata / altre sedi Età alla quale si è ammalato	
2° familiare: Mamma /Sorella/ Papà / Zia materna-paterna /Cugina materna – paterna/ Nonna materna /paterna / Prozia / altri parenti		Sede della neoplasia del familiare colpito : seno / ovaio/ utero / prostata / altre sedi Età alla quale si è ammalato	

Dichiarazione di consenso

Io sottoscritta,
informata sui diritti e sui limiti concernenti il trattamento dei dati personali, ai sensi del Testo unico "Codice in materia di protezione dei dati personali" D.Lgs. n.196 del 27/6/2003, esprimo il mio consenso affinché i dati da me forniti siano acquisiti, registrati, conservati ed elaborati a fini diagnostici, terapeutici, di prevenzione e di ricerca – in quest'ultimo caso resi assolutamente anonimi.

Firma _____

Scheda rilevazione sugli STILI DI VITA

Compilata dalla paziente / Intervistatore _____

CRA _____ Medico Curante _____

Comune di Residenza: Via.....N°

Sede abituale in cui vive: Centro Città / Periferia / campagna-altopiano Carsico / Zona Industriale / Sul mare

Sede abituale in cui lavora: Centro Città / Periferia / Campagna-altopiano Carsico / Zona Industriale / Sul mare

ABITUDINI ALIMENTARI:

Pasti principali: entrambi a casa / pranzo fuori / cena fuori / entrambi fuori / Salto il pranzo

Consumo di oli e grassi: uso solo olio extravergine d'oliva

Consumo altri oli - grassi (spesso si intende 4 volte/settimana; saltuario:1 volta/settimana):

olio extravergine d'oliva (spesso o saltuario) /burro (spesso o saltuario) / margarina (spesso o saltuario)
strutto (spesso o saltuario/ altri olii vegetali indicare quali..... (spesso o saltuario)

Consumo verdura: ogni giorno (indicare quante porzioni/die): 1 porzione/ 2-5 porzioni/ >5porzioni
saltuariamente/ mai

Consumo di crucifere: (cavolfiore, cavolo cappuccio, cavolo verza, cavolo nero, rosso, riccio, cavolini di
Bruxelles, broccoli, cime di rapa, ravanella e rucola): n. ... volte alla settimana o n.... volte al mese

Consumo di Carne Rossa (manzo, cavallo, maiale, ovino): mai / saltuariamente /1volta / 2 volte / 3
volte / più di 3 volte settimana

Consumo di Carne Bianca (pollame, coniglio, oca, anatra, tacchino): mai / saltuariamente /1volta / 2
volte / 3 volte / più di 3 volte settimana

Consumo salumi e insaccati : Mai / saltuariamente /1volta / 2 volte / 3 volte / più di 3 volte settimana

Consuma Uova : Mai / meno di 4 al mese / 1 alla settimana / 2 alla settimana / 3 alla settimana / 6 alla
settimana

Consumo latte: Mai / Sì (quanto alla settimana? ½ litro / 1litro / 1 ½ litro / 2 litri / più di 2 litri)

Consumo latticini e formaggi : Mai / saltuariamente /1volta / 2 volte / 3 volte / più di 3 volte settimana

Consumo yogurt: Mai / saltuariamente /1volta / 2 volte / 3 volte / più di 3 volte settimana

Consumo di Pesce: Mai/saltuariamente / 1 volta settimana / 2 volte alla settimana / 3 volte alla
settimana / più di 3 volte alla settimana

Tipo di pesce più frequentemente consumato (1 sola scelta): pesce azzurro fresco/ pesce bianco
fresco (branzino,orata) /pesce rosso fresco (tonno, pesce spada)/pesce congelato /pesce in scatola
(tonno)

Consumo di frutta: ogni giorno (indicare quante porzioni/die): 1 porzione/ 2-5 porzioni/ >5porzioni
saltuariamente/ mai

Tipo di frutta più frequentemente consumata (1 sola scelta): frutta di stagione / frutta non di stagione
/ frutta esotica o tropicale (incluso ananas e banana).

Frutta secca (noci, nocciole,mandorle, pinoli, datteri, arachidi):

mai/ ogni giorno/n° _____ volte settimana/ n° _____ volte al mese

Assume integratori alimentari? NO/ Sì (indicare quali _____)

Consumo dolci (biscotti, torte, brioche, cioccolata..): Mai/ ogni giorno/ saltuariamente / 1 volta
settimana / 2 volte alla settimana / 3 volte alla settimana / più di 3 volte alla settimana

PDTA della donna con carcinoma mammario - Allegati

Tipo di Zucchero utilizzato preferenzialmente(1 sola scelta): bianco raffinato/ zucchero di canna /miele / fruttosio/non uso lo zucchero **N° cucchiaini al giorno:** 1 / 2 / più di 2 / più di 4
Consumo cibi biologici : MAI / ogni giorno / 1 volta settimana / 2 volte settimana / 3 volte settimana
Controllo etichette dei cibi : Mai/ sempre/ spesso / raramente

Pratica regolarmente attività fisica/sport?: NO; SI (**Se sì, di che tipo escluso camminare**):
corsa/ palestra/ piscina/ bicicletta / tennis / ballo / sci / sport nautici / arti marziali / sport di squadra / altro (specificare.....)

Per quanti giorni alla settimana:; **Per quanti mesi all'anno?**tutto l'anno; / 9 mesi / 6 mesi / 3 mesi / solo in vacanza / altro.....

Per quanto tempo, ogni volta che la pratica?: meno di 1ora/ 1 ora/ da 1 a 2 ore/più di 2 ore

Quanto tempo trascorre camminando al giorno (escluso il tempo in casa)?
Meno di 30 min/ 30 a 60 min/ più di 1 ora/ più di Ore

Ha un lavoro : manuale pesante / manuale leggero / sedentario / vario

Bevande:

Consumo di acqua: acqua di rubinetto / acqua minerale (indicare marca.....):

Quantità al giorno: <1 litro/ 1-1,5 litri / >1,5 litri

Consumo bibite con zucchero: (Succhi di frutta ,Cola, Aranciata, ...):

Mai / saltuariamente /1volta / 2 volte / 3 volte / più di 3 volte settimana

Consumo bibite senza zucchero: (Centrifugati o spremute di frutta Succhi di Frutta non Zuccherati...)

Mai / saltuariamente /1volta / 2 volte / 3 volte / più di 3 volte settimana

Quante tazzine di caffè al giorno beve? : mai / 1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6

Se beve caffè solo saltuariamente indicare: n° tazzine alla settimana

Beve THE?: NO/ o n. Tazze al giorno / o n. tazze alla settimana

Se beve THE verde indicare: tazze al giorno/ o n° tazze alla settimana

Abitudine al Fumo

Se ha fumato in passato o fuma attualmente a che età ha iniziato a fumare?anni

Da quanti anni ha questo peso: 1 / 2 / 3 / 5 / 7 /10anni/ >10

Rispetto al passato è: Dimagrito / Ingrassato / Stazionario

Misura del Girovita: (XS36-38/S 40/42/M 44-46/L 48/50/XL 52-54/ XXL 56-58/ XXXL60-62)

Dichiarazione di consenso

Io Sottoscritto/a,,
informata sui diritti e sui limiti concernenti il trattamento dei dati personali, ai sensi del Testo unico "Codice in materia di protezione dei dati personali" D.Lgs. n.196 del 27/6/2003, **esprimo il mio consenso** affinché i dati da me forniti siano acquisiti, registrati, conservati ed elaborati a fini diagnostici, terapeutici, di prevenzione e di ricerca – in quest'ultimo caso resi assolutamente anonimi.

Firma:.....

Gruppo Senologico Triestino

Scheda di rilevazione radiologica

Tra parentesi quadre viene indicato per alcuni dati il formato di memorizzazione (testo, data, numero intero, numero reale, ecc.) e il numero di caratteri o di cifre accettati.

Per altri dati, invece, vengono elencati in corsivo tutti e soli i valori accettabili durante la fase di raccolta.

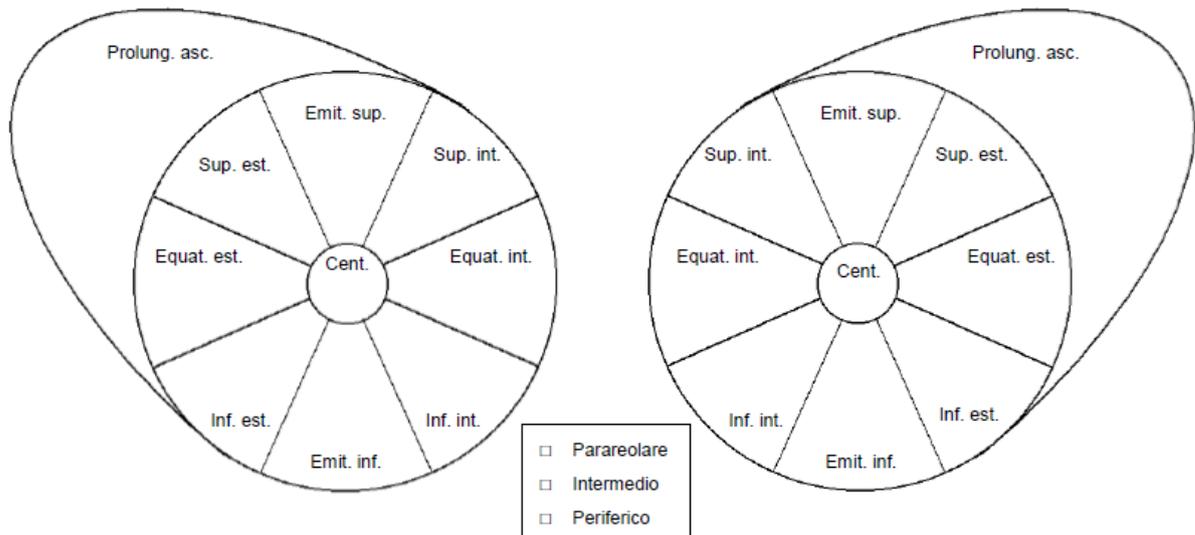
Data di compilazione

Data [gg/mm/aaaa]

Dati anagrafici della paziente

- Cognome [Testo, 27]
- Nome [Testo, 27]
- Data di nascita [gg/mm/aaaa]

Posizione della lesione oggetto di approfondimento



Ore [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]

Distanza dal capezzolo [Reale, 3]

Distanza dalla superficie cutanea [Reale, 3]

Valutazione clinica della lesione oggetto di approfondimento

Data dell'esame [gg/mm/aaaa]

Giudizio clinico [CLx, CL0, CL1, CL2, CL3, CL4, CL5]

Presenza di secrezione [Non presente, Secrezione sierosa monorifiziale, Secrezione sierosa pluriorifiziale, Secrezione lattescente monorifiziale, Secrezione lattescente pluriorifiziale, Secrezione ematica monorifiziale, Secrezione ematica pluriorifiziale]

Presenza di alterazione cutanea [Non nota, Assenza, Cute a buccia di arancia, Arrossamento, Retrazione cutanea, Ulcerazione]

Capezzolo [Non noto, Introflesso fisso, Lesione crostosa, AGGIUNGERE ALTRE VOCI]

Dimensioni della lesione in centimetri [Reale, 2]

Medico esaminatore o struttura di provenienza

Evidenza di ulteriore lesione significativa (RICHIEDE LA COMPILAZIONE DI UN'APPOSITA SCHEDA) [Sì, No]

Valutazione mammografica della lesione

Data dell'esame [gg/mm/aaaa]

Tipo di lesione [*Solo opacità, Solo microcalcificazioni, Distorsione mammaria, Asimmetria di densità, Opacità con microcalcificazioni, Distorsione con microcalcificazioni*]

Giudizio mammografico della lesione [Rx, R0, R1, R2, R3, R4, R5]

Background di densità della mammella [BiRADSx, BiRADS1, BiRADS2, BiRADS3, BiRADS4]

Dimensioni della lesione in millimetri:

- I dimensione [Intero, 2]
- II dimensione [Intero, 2]
- III dimensione [Intero, 2]

Medico esaminatore o struttura di provenienza

Evidenza di ulteriore lesione significativa (RICHIEDE LA COMPILAZIONE DI UN'APPOSITA SCHEDA) [Sì, No]

Valutazione duttogalattografica della lesione

Data dell'esame [gg/mm/aaaa]

Esame duttogalattografia [*Non eseguito, Positivo, Negativo*]

Medico esaminatore o struttura di provenienza

Valutazione ecografica della lesione

Data dell'esame [gg/mm/aaaa]

Tipo di lesione [*Lesione solida, Lesione liquida, Lesione solido-liquida, Solo microcalcificazioni, Microcalcificazioni associate a lesioni focali, Sovvertimento della struttura, Area di assorbimento*]

Giudizio ecografico della lesione [Ex, E0, E1, E2, E3, E4, E5]

Dimensioni della lesione in millimetri:

- I dimensione [Intero, 2]
- II dimensione [Intero, 2]
- III dimensione [Intero, 2]

Medico esaminatore o struttura di provenienza

Evidenza di ulteriore lesione significativa (RICHIEDE LA COMPILAZIONE DI UN'APPOSITA SCHEDA) [Sì, No]

Evidenza di altri reperti non significativi (es. cisti) [Sì, No]

Valutazione in risonanza magnetica della lesione

Data dell'esame [gg/mm/aaaa]

Giudizio in risonanza magnetica della lesione [RMNx, RMN0, RMN1, RMN2, RMN3, RMN4, RMN5]

Dimensioni della lesione in millimetri:

- I dimensione [Intero, 2]
- II dimensione [Intero, 2]
- III dimensione [Intero, 2]

Medico esaminatore o struttura di provenienza

Evidenza di ulteriore lesione significativa (RICHIEDE LA COMPILAZIONE DI UN'APPOSITA SCHEDA) [Sì, No]

Allegato 2 – Lesioni non palpabili: R.O.L.L. Radioguided Occult Lesion Localization

- Ha il vantaggio di ottenere una precisa localizzazione per-operatoria e un'exeresi con la lesione al centro del pezzo chirurgico.
- La sonda per la chirurgia radioguidata è la stessa per l'identificazione del linfonodo sentinella

Indicazioni

È una tecnica principalmente indicata per le lesioni unifocali, al pari della soluzione di carbone sterile, ossia nei cluster di microcalcificazioni, nelle singole distorsioni od opacità.

Non è indicata nei casi di lesioni diffuse o multicentriche con interessamento di un ampio settore ghiandolare o nelle microcalcificazioni in prossimità della cute, in cui è preferibile ricorrere alla marcatura cutanea.

Procedura in Medicina Nucleare

- Il radioisotopo utilizzato è il ^{99m}Tc (tecnezio)
- Vengono usati macroaggregati di albumina umana coniugati con ^{99}Tc , ossia particelle più grosse e meno mobili rispetto a quelle iniettate per localizzare il linfonodo sentinella.

Radiofarmaci utilizzati per la chirurgia radioguidata in patologia mammaria

I macroaggregati di albumina umana (MAA) vengono iniettati sotto guida stereotassica mammografica in sede di microcalcificazioni sospette o sotto guida ecografica, all'interno della lesione, nel caso di noduli.

Dose Attività: 10-37 MBq iniezione intralesionale percutanea ecoguidata

Sotto guida ecografica, s'impiega un comune ago per iniezione da 21G, la cui corretta posizione viene facilmente individuata con l'ecografia per l'ecogenicità dell'ago e per la variazione di ecogenicità del nodo, dopo iniezione di liquido.

- La centratura stereotassica implica un'ulteriore verifica mammografica previa introduzione di una minima quantità di soluzione radio-opaca idrosolubile.
- Subito dopo l'iniezione, si procede all'acquisizione scintigrafica di immagini statiche, in proiezione anteriore e lat (dx o sin), per verificare:
 - l'adeguatezza dell'inoculo, che deve essere puntiforme,
 - la presenza o meno di contaminazioni del tramite di penetrazione dell'ago o della cute, evenienza che, seppur raramente, si può verificare nel caso di lesioni, che presentano un'elevata pressione, per cui vi è un parziale stravasamento del liquido iniettato con possibile contaminazione anche della cute, quest'ultima è comunque facilmente eliminabile con un accurato lavaggio con acqua.

Punti a favore della metodica

La metodica è indubbiamente molto affidabile perché consente di ottenere, diversamente dal metodo del colorante, una precisa localizzazione della lesione indipendentemente dal punto di inoculo; evita i problemi della dislocazione del repere metallico e consente un monitoraggio per-operatorio ottimale che si traduce in una resezione estremamente mirata (in oltre il 97% dei casi la lesione risulta centrale).

Punti a sfavore della metodica:

L'unico svantaggio è costituito dall'accurata programmazione necessaria per coordinare medici nucleari, radiologi e chirurghi.

Allegato 3 – Linfoscintigrafia per ricerca del linfonodo sentinella

I livelli di evidenza presenti nel testo sono tratti da AIOM, Linee-guida per neoplasia della mammella (www.aiom.it/lineeguida).

Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients with Early-Stage Breast Cancer: American of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014; JCO. ASCO GUIDELINE UPDATE

The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013

Indicazioni

- Carcinoma infiltrante, N0 clinico e strumentale (Ecografia±FNAC o NCB) T1, T2 (LdE II, GdR A)
- T3, T4 solo dopo previa discussione multidisciplinare (LdE V, GdR C)
- Tumori multicentrici; N.B. il tasso di positività linfonodale nei multicentrici è più elevato rispetto a tumori unicentrici di analoghe dimensioni (LdE III, GdR A)
- Prima della chemioterapia neoadiuvante se N0 dopo previa discussione multidisciplinare (LdE VI, GdR B)
- Pregressa chirurgia mammaria o ascellare: Nei casi con pregresso intervento mammario di biopsia o tumorectomia, la BLS può essere utilizzata:
 - nei casi con pregresso intervento mammario maggiore (quadrantectomie, mastoplastiche riduttive etc.) solo nel caso la sede del pregresso intervento non sia interposta tra il tumore e l'ascella;
 - in casi di pregressa chirurgia dell'ascella è consigliata BLS è consigliata la linfa-adenectomia ascellare.
 - Carcinoma duttale in situ: Forme ad alto rischio per grado, dimensioni e palpabilità e comunque per tutti i casi in cui è programmata la mastectomia (LdE III, GdR A)

Controindicazioni: Carcinoma infiammatorio (LdE VI, GdR)

Preparazione del paziente: Nessuna.

Radiofarmaci e dosi

- Particelle colloidali di albumina umana marcate con ^{99m}Tc o altri microcolloidi di dimensioni comprese fra 20 e 80 nanometri.
- Volume da iniettare: 0,2-0,4 cc.; Siringa con ago 23-25G.
- Attività radiofarmaco: 0.2-1.0 mCi in un volume di 0.2-0.4 ml, seguito da 0.2 ml di soluzione fisiologica o aria.
- Nel caso di pazienti obese si consiglia di aumentare la dose.

L'inoculo deve essere eseguito da 2 a 24 ore prima dell'intervento.

All'atto dell'intervento bisogna calcolare di avere disponibile un'attività totale di circa 3.7 MBq circa

Sede

- via intra/subdermica sulla proiezione cutanea del tumore palpabile;
- via subareolare nei tumori palpabili in stretta prossimità dell'ascella, nei tumori multicentrici/multifocali e nelle lesioni non palpabili.

Acquisizione

La linfoscintigrafia va eseguita il giorno precedente l'intervento chirurgico o il giorno stesso almeno 2-3 ore prima. Acquisizioni scintigrafiche dopo almeno 15 min dall'inoculo e se necessario dopo 2-4 ore.

In caso di mancata visualizzazione, se necessario, fino a 18-24 ore.

Proiezione obliqua anteriore 45°, laterale, proiezione anteriore.

Durata di ogni acquisizione 3-5 minuti

È necessaria l'acquisizione SPECT/TC in pazienti obese, BLS mammaria interna o comunque in caso di linfonodo sentinella non visualizzato nell'imaging planare

Marcatura: La proiezione cutanea del linfonodo sentinella viene indicata sulla cute utilizzando una penna radioattiva e un comune pennarello indelebile.

Allegato 4 – Riabilitazione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità, ha definito la Riabilitazione come *l'insieme di interventi che mirano allo sviluppo di una persona al suo più alto potenziale sotto il profilo fisico, psicologico, sociale, occupazionale ed educativo, in relazione al suo deficit fisiologico o anatomico e all'ambiente.*

In Oncologia, l'introduzione di strategie terapeutiche innovative ha determinato un incremento della percentuale di guarigione e un miglioramento della qualità della vita; la riabilitazione nel paziente oncologico ha l'obiettivo di limitare la disabilità funzionale, cognitiva e psicologica, che può conseguire al tumore o alle terapie ad esso correlate.

La presa in carico riabilitativa delle donne operate per patologia tumorale al seno rappresenta un elemento del percorso di cura, che ha l'obiettivo di creare le condizioni per una migliore qualità della vita della paziente attraverso la riduzione dei tempi di convalescenza, delle possibili complicanze e delle limitazioni funzionali che potrebbero determinare disabilità.

Nella presa in carico del paziente oncologico devono essere coinvolte svariate figure sanitarie in una gestione multidisciplinare e multiprofessionale che consenta un intervento globale che valorizzi una visione multifattoriale. Per ogni paziente deve essere costruito un progetto riabilitativo individuale in cui vengono definiti gli obiettivi e le caratteristiche dell'intervento; tale progetto deve accompagnare la paziente lungo tutto il percorso terapeutico.

Si possono distinguere le seguenti fasi:

Fase preoperatoria

Prevede una visita fisiatrica con valutazione posturale e dell'arto superiore in caso di limitazioni funzionali dovute a patologie pregresse e/o concomitanti che possano limitare i successivi interventi terapeutici ed il trattamento delle stesse.

Fase postoperatoria

Comprende:

- il periodo relativo alla degenza ospedaliera (fase acuta):
 - per le donne operate presso AOOUTS la visita fisiatrica viene eseguita in regime di prolungamento di ricovero attraverso prenotazione telefonica, presso segreteria della S. C. Medicina Riabilitativa, da parte dei reparti per acuti ove la paziente è ricoverata. Il trattamento riabilitativo eseguito in regime ambulatoriale viene protratto fino al raggiungimento degli obiettivi definiti.
 - Le pazienti operate in sedi diverse dall'AOOUTS si possono rivolgere al Servizio Territoriale dell'ASS1 presso il Distretto 4.
- il periodo relativo ai primi 40 - 60 giorni successivi alla dimissione ospedaliera (fase post-acuta):
 - per le donne operate presso AOOUTS la visita fisiatrica viene eseguita in regime ambulatoriale attraverso prenotazione telefonica presso la segreteria della S. C. Medicina Riabilitativa. Il trattamento riabilitativo eseguito in regime ambulatoriale viene protratto fino a raggiungimento degli obiettivi definiti.
 - Le pazienti operate in sedi diverse dall'AOOUTS si possono rivolgere al Servizio Territoriale dell'ASS1 presso il Distretto 4.

La visita fisiatrica e l'eventuale trattamento riabilitativo post-operatorio devono essere effettuati il più precocemente possibile e devono essere attivati soprattutto in caso di:

- quadrantectomia con linfadenectomia
- mastectomia con o senza linfadenectomia
- dissezione ascellare
- ricostruzione immediata o differita

Le complicanze più frequenti nella fase post operatoria sono: il dolore, la riduzione della mobilità articolare (ROM) del cingolo scapolo-omerale, le alterazioni posturali, le lesioni nervose periferiche, le fibro-linfosclerosi, le linfoangiti e linfoedema, il senso di oppressione toracica, le aderenze/fibrosi capsulari periprotesi, le aderenze peri e cicatriziali.

La visita fisiatrica comprende:

- R.O.M attivo e passivo del complesso articolare di spalla
- test muscolari dei muscoli potenzialmente compromessi
- valutazione di deficit a carico del sistema nervoso periferico, con particolare attenzione alle sensibilità dell'arto superiore e della zona toracica interessata
- misurazione antropometrica degli arti superiori e valutazione delle caratteristiche dell'edema
- valutazione del dolore con scala analogico-visiva (V.A.S)

- valutazione delle cicatrici
- valutazione posturale
- valutazione funzionale globale
- valutazione del distress (Termometro del Distress: valori >5 indicherebbero la necessità di valutazione da parte di uno psicologo)

Obiettivi del trattamento riabilitativo: per la diversità dei quadri che la persona può presentare, non è possibile pianificare un progetto riabilitativo standardizzato; questo dovrà essere modulato a seconda dello stato clinico, delle complicanze, delle disabilità, delle aspettative e della motivazione della paziente stessa (Progetto Riabilitativo Individuale).

In generale gli obiettivi del trattamento sono:

- rilevazione dei bisogni/problemi di salute compresi gli aspetti psicologici
- adeguata informazione della paziente
- controllo della sintomatologia dolorosa
- facilitazione all'espansione dell'emitorace interessato
- prevenzione e trattamento degli atteggiamenti posturali viziati
- prevenzione e trattamento delle aderenze cicatriziali
- prevenzione e trattamento delle retrazioni mio-cutanee, mio-tendinee e mio-fasciali
- recupero dell'escursione articolare dei cingoli scapolo-omerale e scapolo-toracico
- prevenzione e trattamento del linfedema
- educazione alla auto-prevenzione delle complicanze tardive con particolare riferimento al linfedema.

Modalità operative:

- ascoltare e dialogare con la paziente, informando e spiegando quelle che sono le normali risposte dell'organismo, le possibili complicanze e le attenzioni da avere nei confronti dell'arto operato e della cicatrice chirurgica;
- istruzione della paziente su attività di automobilizzazione ed autotrattamento per una corretta gestione del linfedema, della cute e dell'arto superiore; insegnamento di esercizi da eseguire a domicilio;
- fornitura di un opuscolo informativo contenente norme igienico-comportamentali, esercizi da eseguire a domicilio ed indicazioni sulle procedure da attivare per l'eventuale richiesta di riconoscimento di Invalidità Civile;
- esercizio terapeutico per la funzione respiratoria;
- mobilizzazione, esercizi in rilasciamento per agire sulla componente muscolare, fasciale, cutanea e linfatica, trattamento dell'Axillary Web Syndrome (AWS);
- esercizi per l'arto superiore;
- manovre di scollamento della zona operata e, alla rimozione dei punti, trattamento della cicatrice per evitare le aderenze e la fibrosi post-operatoria;
- trattamento dei tessuti periprotetici;
- prescrizione del bracciale elastocompressivo al termine del Trattamento Decongestionante Complesso per mantenere i risultati raggiunti, collaudo e monitoraggio (per le persone con riconoscimento di Invalidità Civile l'80% delle spesa è a carico del SSR).

Fase degli esiti tardivi

Questa fase inizia indicativamente dopo 60 giorni dall'intervento chirurgico e non dovrebbe essere mai sottovalutata in quanto molte complicanze in seguito ad intervento per ca. del seno possono comparire a distanza di tempo dall'intervento o protrarsi per tempi prolungati.

Il trattamento delle complicanze viene garantito dal Servizio Territoriale dell'ASS1 presso il Distretto 4 nell'ambulatorio dedicato alle donne operate al seno. Per ridurre i tempi d'attesa della visita fisiatrica, sono state riservate 4 visite a settimana prenotabili in CUP; la creazione di un sistema d'accoglimento flessibile permette comunque l'accesso al servizio anche nell'arco di due giorni per i casi più urgenti previo contatto telefonico (segreteria SSD Riabilitazione).

Le complicanze più frequenti nella fase degli esiti tardivi sono: il dolore della parete toracica e/o dell'arto superiore, legati ad un'anomala organizzazione delle cicatrici con formazione di neurinomi del nervo intercostobrachiale; la capsulite adesiva della spalla e altre problematiche articolari; sofferenze del plesso brachiale; esiti posturali; episodi più o meno recidivanti di erisipela; linfangiti e il linfedema. A questi si aggiungono in alcuni casi disturbi psicologici e psichiatrici che se non riconosciuti e non trattati possono limitare la qualità della vita ed il trattamento riabilitativo.

L'esito cronico più invalidante è rappresentato dall'*edema linfatico*. L'ampia variabilità dell'incidenza riscontrata in letteratura, dal 7 all'82%, è dovuta ai diversi criteri di misurazione, classificazione e raccolta

dati; la misurazione centimetrica con la stessa scheda di rilevazione in tutto il percorso riabilitativo dovrebbe ridurre gli errori di misurazione.

L'edema lieve è molle, recede con il riposo notturno e insorge generalmente a breve distanza dall'intervento chirurgico o radioterapico, presenta una differenza di diametro con l'arto contro-laterale sano di 1-3 cm. La cute mantiene l'elasticità e non si evidenziano lesioni trofiche; la fovea è positiva ma rientra subito. La paziente non riferisce episodi precedenti di linfangiti.

L'edema moderato è duro-elastico, non recede con il riposo notturno, presenta una differenza di diametro con l'arto controlaterale sano di 3-5 cm. La cute perde elasticità, la fovea è positiva e stabile. La paziente può riferire episodi di linfangite. Ci può essere alterata funzionalità dell'arto.

L'edema grave è duro, non recede con il riposo notturno e presenta una differenza di diametro con l'arto controlaterale sano maggiore di 5 cm. La cute ha perso elasticità, la fovea è profonda e stabile. La funzionalità dell'arto è modificata con limitazione dei movimenti in rapporto all'aumento di peso dell'arto ed alla fibrosi.

L'edema gravissimo con interessamento del plesso brachiale vede la presenza di un linfedema gravissimo e di un danno importante a livello del sistema nervoso periferico che può arrivare alla paresi dell'arto, spesso indicativo di localizzazioni metastatiche, richiede un intervento fortemente integrato tra tutta l'équipe che ha in cura la paziente.

L'approccio terapeutico-riabilitativo al linfedema combina diverse modalità operative definite **Trattamento Decongestionante Complesso**:

- linfodrenaggio manuale (LDM)
- terapia meccanica pressoria sequenziale a basse pressioni;
- terapia elasto-compressiva (bendaggio e guaina contenitiva personalizzata);
- educazione preventiva finalizzata alla cura dell'arto ed al corretto posizionamento insegnando posture ed esercizi drenanti
- prescrizione di ausili di supporto per l'arto paretico/plegico (quando vi è interessamento del plesso brachiale)
- programma di rivalutazione a distanza (follow-up).

La valutazione della paziente dovrà sempre prevedere un approccio diagnostico multidisciplinare per escludere eventuali riprese di malattia

Trattamento delle sequele

Obiettivi della presa in carico riabilitativa:

- monitorare la capacità funzionale delle persone
- promuovere abitudini motorie, posturali e modelli respiratori che permettano un maggior risparmio energetico, una migliore gestione delle proprie capacità, la prevenzione di danni da ipomobilità, un maggior controllo sui disagi possibili e sullo stress
- controllo della sintomatologia dolorosa
- prevenzione e trattamento del linfedema

Trattamento riabilitativo:

- Trattamenti mirati al controllo del dolore
- Educazione/rieducazione degli equilibri posturali e dello schema corporeo statico e dinamico
- Monitorizzazione dell'insorgenza o dell'aggravarsi del linfedema ed, in caso di positività, Trattamento Decongestionante Complesso

Fase delle cure palliative

Obiettivi della presa in carico riabilitativa:

- raggiungimento della migliore qualità di vita possibile per la persona affetta da malattia avanzata e per i suoi familiari
- mantenere il più possibile l'autonomia desiderata
- cercare il progressivo adattamento alla modificazione dello stato di salute
- controllo della sintomatologia dolorosa

Modalità operative:

La presa in carico riabilitativa deve avvenire attraverso un progetto riabilitativo individuale concordato nell'ambito delle attività dell'équipe terapeutica e riadattato e condiviso con la persona interessata, con i familiari e con gli altri operatori del team al fine di garantire omogeneità e coerenza dei comportamenti in un contesto di trasparenza e rispetto di tutti i soggetti coinvolti. Fondamentale è che lo scambio di informazioni all'interno del team sia continuo ed efficace in modo da riadattare l'intervento e modulare il progetto in base alle modificazioni delle condizioni cliniche del paziente

Allegato 5 – Ricostruzione mammaria

A tutte le pazienti sottoposte ad intervento oncologico sulla mammella dovrebbe essere garantita una ricostruzione mammaria adeguata. Una corretta integrazione fra chirurgo oncologo e chirurgo plastico consente l'esecuzione di interventi integrati che oltre alla radicalità oncologica mirano ad ottenere un buon risultato estetico, stabile nel tempo.

Lo scopo finale è la programmazione di un intervento personalizzato per ogni paziente, che deve attuarsi già a partire dal disegno pre-operatorio e dal tipo di incisioni da praticare.

La ricostruzione mammaria può essere immediata o differita.

Ricostruzione immediata: contestuale all'intervento chirurgico demolitivo

Ricostruzione differita: a distanza di tempo dall'intervento chirurgico demolitivi

Prima visita

Tutte le pazienti candidate a chirurgia mammaria ricostruttiva vengono valutate presso un ambulatorio dedicato (Ambulatorio Centro Mammella).

Durante la visita vengono valutati le caratteristiche del tumore (tipo, sede e dimensione) e della mammella (forma, volume, coppa, ptosi), le terapie adiuvanti previste (ove possibile), le caratteristiche fisiche e le condizioni generali della paziente, le eventuali comorbidità, i pregressi trattamenti medici e/o chirurgici, le aspettative e i desideri della paziente, al fine di illustrare e successivamente programmare l'iter terapeutico/ricostruttivo più adeguato.

Il punto di partenza della scelta ricostruttiva sono le dimensioni della mammella da ricostruire: mammella piccola o medio-piccola (coppa A/B) e mammella medio-grande o grande (coppa C/D o più).

La ricostruzione post chirurgia conservativa

Le opzioni ricostruttive post chirurgia conservativa comprendono il rimodellamento dei tessuti residui, le tecniche di mastoplastica riduttiva (volume displacement) e l'utilizzo del tessuto autologo (volume replacement).

Ognuna di queste tecniche ha delle precise indicazioni in rapporto alle dimensioni della mammella, alle dimensioni e alla localizzazione del tumore e in rapporto al timing ricostruttivo rispetto alla radioterapia.

Nella ricostruzione immediata, tenendo presente il rapporto dimensionale mammella/carcinoma, ove questo sia sfavorevole (coppa A/B), è consigliabile procedere alla mastectomia e ricostruzione immediata, in quanto il tessuto rimanente è insufficiente per l'utilizzo di tecniche di rimodellamento.

Nella ricostruzione immediata di mammelle di dimensioni maggiori (coppa C/D), ove sia favorevole il rapporto mammella/carcinoma, sono invece utili le tecniche di volume displacement.

Nella ricostruzione differita, è sconsigliabile invece il rimodellamento dei tessuti radiotrattati, visto l'aumento di oltre il 50% del rischio di complicanze (deiscenza della ferita, liponecrosi, necrosi cutanea, necrosi del complesso areola-capezzolo) e l'insoddisfacente risultato estetico, soggetto a peggioramento a lungo termine.

In mammelle piccole o medio-piccole (coppa A/B) è quindi consigliabile l'asportazione della ghiandola residua e la ricostruzione totale della mammella con tessuto autologo.

In mammelle medio-grandi o grandi (coppa C/D) è possibile invece l'utilizzo di tessuto autologo (Latissimus Dorsi muscolo-cutaneo e TAP i più usati), in grado di fornire un buon apporto vascolare e di ripristinare forma e volume della mammella (volume replacement).

Spesso la maggior parte delle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa, deve comunque essere sottoposta ad adeguamento della mammella controlaterale (68%), che può essere contestuale alla demolizione o essere eseguito in un tempo chirurgico successivo.

La ricostruzione post mastectomia

Ricostruzione immediata vs ricostruzione differita

La ricostruzione immediata, contestuale alla mastectomia, offre sia vantaggi estetici (conservazione del solco sottomammario e dell'involucro cutaneo), sia psicologici (preservazione dell'immagine corporea, della femminilità e della sessualità), senza ostacolare il decorso della malattia e il follow-up oncologico.

Il differimento dell'intervento ricostruttivo viene consigliato solo in caso di pazienti in condizioni generali scadenti con elevato rischio operatorio e di complicanze e in pazienti con carcinoma in stadio avanzato, per permettere quanto prima l'inizio delle terapie adiuvanti.

Un discorso a parte riguarda l'eventualità del trattamento radioterapico adiuvante: sebbene in alcuni casi esso sia preventivabile (metastasi linfonodali, invasione della parete toracica), spesso la necessità della radioterapia è ignota fino al risultato dell'esame istologico.

Ben noti sono inoltre gli effetti avversi della radioterapia sul risultato estetico della ricostruzione, sia essa protesica o autologa.

L'orientamento a riguardo consiste nel differire l'intervento ricostruttivo in pazienti sicuramente

candidate a radioterapia.

In caso di forte dubbio (fondamentale in questo caso la discussione multidisciplinare) una valida opzione può essere invece la cosiddetta ricostruzione differita-immediata (43-47), che consiste nel posizionamento di un espansore al momento della mastectomia, allo scopo di conservare i lembi cutanei, differendo la scelta della tecnica ricostruttiva definitiva dopo il risultato dell'esame istologico.

Una volta deciso, secondo le indicazioni di cui sopra e la volontà della paziente, il timing ricostruttivo, si procede alla scelta della tecnica ricostruttiva più adeguata (49-51).

Tecniche ricostruttive

Nelle pazienti sottoposte a mastectomia le mammelle possono essere ricostruite mediante materiale protesico, autologo o con una combinazione dei due.

Generalmente la ricostruzione protesica avviene in due tempi chirurgici mediante il posizionamento di un espansore sottomuscolare, che viene successivamente espanso ambulatorialmente fino a permettere il posizionamento di una protesi definitiva con una seconda procedura chirurgica, a distanza di 6 mesi circa.

In casi selezionati, la ricostruzione protesica può essere effettuata in un unico tempo chirurgico mediante il posizionamento immediato di una protesi definitiva o di una protesi a doppia camera parzialmente estendibile (protesi-espansore) contestualmente alla demolizione.

Può essere necessario l'utilizzo di sostituti dermici a rinforzo del polo inferiore della mammella qualora le dimensioni dell'impianto non ne permettano il completo posizionamento sottomuscolare.

La candidata ideale alla ricostruzione con protesi è una mammella piccola e non ptosica (coppa A/B), con cute e muscolo residui sufficienti a coprire completamente l'impianto, per prevenire l'estrusione dello stesso in caso di complicanze come la necrosi dei lembi cutanei.

In caso di mammelle di dimensioni maggiori (coppa C/D) la ricostruzione avviene quasi obbligatoriamente in due tempi chirurgici, prevedendo l'adeguamento della mammella controlaterale.

In presenza di ptosi mammaria ed eccesso cutaneo, una valida opzione può essere invece l'utilizzo della cosiddetta skin-reducing mastectomy associata all'utilizzo di protesi mammarie, in uno o due tempi chirurgici.

La tecnica prevede di utilizzare nella mastectomia le incisioni della mastoplastica riduttiva a T invertita; la ricostruzione può avvenire in un tempo unico o in due tempi, posizionando inizialmente un espansore mammario. Necessario l'adeguamento della mammella controlaterale.

Tenendo presente quanto sopra, l'utilizzo di materiale protesico trova nella ricostruzione bilaterale maggiore indicazione, potendo garantire più facilmente la simmetria tra le due mammelle senza cicatrici aggiuntive.

I vantaggi della ricostruzione protesica sono il ridotto tempo operatorio e l'assenza di cicatrici a livello della sede donatrice.

È adeguata anche alle pazienti anziane o affette da comorbidità che, al di là del risultato estetico desiderano la ricostruzione e alle pazienti che rifiutano il prelievo di tessuti da altri distretti corporei o non dispongono di siti donatori utilizzabili.

Ulteriore candidata a questo tipo di ricostruzione può essere anche la paziente giovane con elevato rischio di carcinoma controlaterale.

Gli svantaggi sono, oltre alle possibili complicanze a breve termine (infezione, ematoma, sieroma ed estrusione dell'impianto) e a lungo termine (contrattura capsulare, rottura, infezione, necessità di sostituzione dell'impianto) la lunghezza dell'iter ricostruttivo (gonfiaggi sequenziali e due tempi chirurgici) e il risultato estetico *innaturale* che richiede spesso interventi di adeguamento a livello del seno controlaterale.

Controindicazione assoluta all'utilizzo degli impianti protesici è la radioterapia.

Il trattamento radioterapico adiuvante comporta un significativo aumento di complicanze nella ricostruzione protesica, quali contrattura capsulare, dolore e dislocazione dell'impianto, risultato estetico insoddisfacente con tendenza a peggiorare nel tempo.

La ricostruzione mediante tessuto autologo prevede il prelievo di tessuti della paziente stessa da sedi donatrici come addome (SIEA, DIEAP, TRAM peduncolato, TRAM libero, lembo di Rubens), dorso (Latissimus Dorsi, TAP), glutei (S-GAP, I-GAP) e coscia (TUG, ALT).

Il trasferimento di tessuto autologo può avvenire da sedi vicine alla mammella da ricostruire (lembi peduncolati) o da sedi a distanza (lembi liberi trasferiti con tecnica microchirurgica)

Il lembo peduncolato maggiormente usato allo scopo è il lembo muscolare o muscolo-cutaneo Latissimus Dorsi. Tra i lembi liberi, sono invece i lembi addominali SIEA e DIEAP.

Tale metodo è indicato in tutte le pazienti che desiderino una ricostruzione definitiva in un solo intervento e senza ricorrere a materiale protesico.

Ulteriori indicazioni sono inoltre la pregressa radioterapia e le ampie demolizioni oncologiche, in cui non

vi siano cute e/o muscolo sufficienti alla copertura di un eventuale espansore mammario.

Nelle pazienti con mammelle di dimensioni piccole o medio-piccole, la prima scelta è generalmente il lembo muscolo cutaneo peduncolato Latissimus Dorsi, in grado di fornire una quantità di tessuto adeguata e ottimi risultati in mammelle di dimensioni ridotte.

La tecnica chirurgica relativamente semplice e rapida, la scarsa incidenza di complicanze eccetto il sieroma del dorso e la bassa morbidity del sito donatore, ne fanno un'ottima opzione ricostruttiva.

Controindicazione all'utilizzo di questo lembo in pazienti con precedente toracotomia laterale e sezione del muscolo stesso, eventuali danni al peduncolo toraco-dorsale e sport o attività che richiedano l'utilizzo del Latissimus Dorsi.

Nelle mammelle di dimensioni maggiori (coppa C/D) si può associare l'utilizzo del lembo Latissimus Dorsi peduncolato agli impianti protesici.

Tale tecnica è riservata alle pazienti che rifiutino o non siano candidate a ricostruzione microchirurgica mediante l'utilizzo di lembi addominali, né alla sola ricostruzione protesica (es. ampie demolizioni cutanee o pregressa radioterapia)

Nel caso di mammelle di dimensioni medio-grandi o grandi, la prima scelta ricade sui lembi addominali SIEA e DIEAP.

Il lembo libero DIEAP è diventato negli ultimi anni il gold standard nella ricostruzione autologa della mammella, offrendo la possibilità di ricreare una mammella quanto più simile alla controlaterale in termini di forma, volume e tessitura, a fronte di una bassa morbidity del sito donatore.

Esso si basa infatti su una o più perforanti dell'arteria epigastrica inferiore profonda, permettendo quindi il risparmio del muscolo retto dell'addome, rispetto al lembo TRAM peduncolato o libero. Migliore ancora, è il lembo SIAE, il cui allestimento non richiede la sezione della fascia e del muscolo retto dell'addome, sebbene non sempre utilizzabile in quanto l'arteria epigastrica inferiore superficiale non è sempre presente e di calibro adeguato a supportare la vascolarizzazione del lembo.

Gli svantaggi legati all'utilizzo di questi lembi, quali i lunghi tempi operatori e una discreta incidenza di complicanze (percentuale di successo 95-98% in letteratura), sono oggi in gran parte ridotti grazie allo sviluppo di tecniche di imaging (AngioTC Multislice) che permettono di pianificare pre-operatoriamente l'intervento.

Richiedono inoltre esperienza microchirurgica, un'adeguata gestione e un attento monitoraggio post-operatorio, requisiti presenti solo in centri altamente specializzati.

Le controindicazioni sono l'insufficiente quantità di tessuto addominale o la presenza di cicatrici del sito donatore che ne possano mettere a rischio la vascolarizzazione del lembo.

Vanno inoltre tenute in considerazione le condizioni generali della paziente, eventuali fattori di rischio microvascolare e comorbidità, essendo richiesto un discreto stato di salute per affrontare un intervento comunque complesso ed evitare complicanze post-operatorie.

Nella ricostruzione bilaterale autologa i lembi addominali SIEA o DIEAP sono la prima scelta, sebbene in pazienti magre talora questi lembi non siano utilizzabili.

A questo proposito, in mammelle di dimensioni medio-grandi o grandi, una valida opzione può essere la skin reducing mastectomy per ridurre l'eccesso cutaneo, utilizzando per il ripristino volumetrico del seno il tessuto autologo invece delle protesi.

Ulteriori sedi donatrici utilizzabili per la ricostruzione autologa, sia monolaterale che bilaterale, ove il tessuto addominale non sia disponibile, sono la coscia e il gluteo, tenendo conto del fatto che non è sempre possibile ricreare il volume di partenza originale, dipendendo dalla quantità di tessuto disponibile a livello della sede donatrice prescelta.

Il lembo TUG (Transverse Upper Gracilis Flap), utilizza il muscolo gracile e la porzione superiore della cute mediale della coscia, basata sull'arteria circonflessa femorale mediale.

I lembi glutei, quali S-GAP, basato sulle perforanti dell'arteria glutea superiore o I-GAP, sulle perforanti dell'arteria glutea inferiore utilizzano la regione glutea.

Sono generalmente poco utilizzati e riservati a casi selezionati.

Il vantaggio principale dei tessuti autologhi è che permettono di fornire alla mammella ricostruita un aspetto più naturale e duraturo nel tempo in un unico tempo chirurgico (55-60).

Gli svantaggi della ricostruzione autologa sono invece il tempo operatorio più lungo, le cicatrici a livello del sito donatore e le possibili complicanze sia a carico del lembo, sia a carico della sede donatrice.

Tali rischi tendono ad aumentare in pazienti anziane, obese e in tutte le situazioni associate a compromissione del microcircolo, quali fumo o diabete.

Procedure aggiuntive

L'adeguamento della mammella controlaterale ove necessario, può essere eseguito sia contestualmente alla ricostruzione, sia in un secondo tempo, a stabilizzazione avvenuta.

Tra le procedure addizionali, tra cui eventuali rimodellamenti e correzioni, l'innesto di tessuto adiposo o lipofilling è quello di maggior interesse negli ultimi anni.

Questa tecnica, pur necessitando di ulteriori approfondimenti, sembra dare ottimi risultati nella correzione di difetti di contorno residui e migliorare qualità della cute e delle cicatrici, anche dopo radioterapia.

Lo svantaggio principale di questa tecnica è la necessità di ripetute applicazioni a causa del riassorbimento di buona parte del lipoinfiltrato e la possibilità di formazione di aree di liponecrosi, cisti oleose e microcalcificazioni benigne che vanno valutate radiologicamente.

La ricostruzione del complesso areola-capezzolo è il passaggio finale della ricostruzione mammaria, e contribuisce ad ottimizzarne il risultato finale. Una delle tecniche più utilizzate è una modificazione dello star flap, il cosiddetto arrow flap per la ricostruzione del capezzolo e successivamente il tatto dell'areola, entrambe in anestesia locale e solo alla fine dell'iter ricostruttivo.

Allegato 6 – Schemi chemioterapia primaria

Vari schemi di terapia sono stati studiati: non è definito il gold standard ma si suggeriscono gli stessi schemi utilizzati per la terapia adiuvante. Vengono impiegati regimi contenenti antracicline e taxani somministrati in sequenza per 6-8 cicli (attualmente si ritiene che la sequenza migliore sia costituita dalla somministrazione di taxano seguito da uno schema contenente antracicline). Questi schemi sono associati ad una maggiore percentuale di pCR e di interventi conservativi.

Il trattamento del carcinoma mammario con stato di HER2 positivo (3+ di iperespressione del recettore all'immunohistochimica o amplificazione genica) prevede l'associazione di chemioterapia e terapia biologica con trastuzumab. Il regime da preferire consiste nella sequenza taxani-antracicline con il trastuzumab somministrato in concomitanza con i taxani.

Studi recenti hanno valutato il ruolo di altri farmaci anti-HER2 (lapatinib e pertuzumab) associati a trastuzumab nel trattamento primario del carcinoma HER2-positivo. Vi è evidenza che la combinazione di chemioterapia con due agenti anti-HER2 (doppio blocco) produca i tassi di pCR più elevati (doppio blocco non ancora autorizzato in Italia)

Trattamento adiuvante dopo chemioterapia primaria o neoadiuvante e successiva chirurgia.

Non vi è necessità di un ulteriore trattamento chemioterapico adiuvante se è stata effettuata una precedente chemioterapia preoperatoria completa per 6-8 cicli

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

Il trattamento con trastuzumab adiuvante è indicato per un anno dopo la chirurgia se non era stato somministrato nel piano di trattamento preoperatorio o neoadiuvante; nel caso in cui trastuzumab sia fosse stato somministrato durante il trattamento preoperatorio esso va somministrato in monoterapia per completare un anno totale di trattamento (compreso il tempo di somministrazione in concomitanza con la chemioterapia eseguita prima della chirurgia)

-La radioterapia deve essere effettuata dopo la chirurgia sulla base delle caratteristiche cliniche iniziali del tumore (cT e cN) e delle informazioni acquisite dopo l'intervento chirurgico (ypT e ypN)

TERAPIA ENDOCRINA PRIMARIA:

Caratteristiche delle pazienti

- stato postmenopausale
- tumore in cui sia presente elevata espressione dei recettori ormonali per estrogeni e/o progesterone

Possibile opzione se

- Tumori di grandi dimensioni non suscettibili di chirurgia conservativa
- tumori non operabili
- controindicazioni alla chirurgia e/o alla chemioterapia (età e/o condizioni generali)

Farmaci impiegati:

- inibitori dell'aromatasi (letrozolo, anastrozolo, exemestane)

Durata del trattamento

- Non definito uno standard. Gli studi disponibili suggeriscono una durata di 3-4 -6 mesi, monitorando regolarmente la risposta clinica e proseguendo con l'approccio chirurgico nel momento in cui intercarrano segni di progressione

Nelle pazienti premenopausali la terapia endocrina primaria rimane a tutt'oggi oggetto di ricerca.

Allegato 7 – Schemi terapia adiuvante

A) CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

- L'impiego della chemioterapia è quindi raccomandato per la maggior parte dei tumori tripli negativi, her 2 positivi e Luminali B.
- Il beneficio della chemioterapia è più evidente per tumori HR negativi
- Il regimi più frequentemente utilizzati includono antracicline e taxani, con impiego preferibilmente sequenziale piuttosto che concomitante. In alcune condizioni può ancora essere impiegato anche lo schema CMF (pazienti ccon rifiuto assoluto di alopecia)
- L'aggiunta dei taxani alle antraci cline aumenta l'efficacia della chemioterapia indipendentemente dall'età e dallo stato linfonodale
- In generale i regimi di chemioterapia che includono antraci cline e taxani riducono il rischio di ripresa di malattia di circa 1/3
- I regimi contenenti taxani e non antracicline possono essere utilizzati in alternativa agli schemi contenenti antraci cline (evitato il rischio di danno cardiaco da antraci cline)
- La chemioterapia viene somministrata di solito per 12-24 settimane (4-8 cicli) come previsto dallo schema scelto in base al rischio individuale
- Il trattamento chemioterapico dovrebbe iniziare entro 45 giorni dall'effettuazione dell'intervento chirurgico
- Non ci sono indicazioni per l'impiego di chemioterapia ad alte dosi con supporto di cellule staminali
- Nella malattia Her 2 positiva viene impiegato l'anticorpo monoclonale Trastuzumab in associazione alla chemioterapia contenente taxani e successivamente in ionoterapia (durata della somministrazione ogni 3 settimane per 1 anno)
- In relazione alla cardiotoxicità è controindicata l'associazione di trastuzumab a chemioterapia contenente antraci cline
- Trastuzumab può essere somministrato in concomitanza a radioterapia e terapia ormonale
- La paziente candidata a ricevere trastuzumab non deve presentare deficit di funzionalità di pompa cardiaca (frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) inferiore <50%) e/o storia di cardiopatia ischemica. È necessaria valutazione all'inizio del trattamento e monitoraggio trimestrale in corso di trattamento e alla fine dello stesso e in corso di follow up fino al 5° anno (Ecocardiogramma-preferibile- o MUGA)

CMF classico: Ciclofosfamide 100 mg/mq die per os giorni 1-14; Metotrexate 40 mg/mq giorni 1-8; 5Fluorouracile 600 mg/mq giorni 1-8 ogni 28 giorni

CMF e.v: Ciclofosfamide 600 mg/mq Metotrexate 40 mg/mq giorni; 5Fluorouracile 600 mg/mq giorni 1-8 ogni 28 giorni

F(A)EC 5Fluorouracile 90 mg/mq; (Adriamicina 60 mg/mq) Epirubicina 90 mg/mq, Ciclofosfamide 600 mg/mq ogni 21 giorni

TC Docetaxel 75 mg/mq + ciclofosfamide 600 mg/mq ogni 21 giorni

(A) EC → paclitaxel settimanale (Adriamicina 60 mg/mq) Epirubicina 90 mg/mq + Ciclofosfamide 600 mg/mq ogni 21 giorni per 4 cicli; Paclitaxel 80 mg/mq settimanale per 12 settimane

(A) EC → docetaxel (Adriamicina 60 mg/mq) Epirubicina 90 mg/mq + Ciclofosfamide 600 mg/mq ogni 21 giorni per 4 cicli; Docetaxel 100 mg/mq ogni 21 giorni per 4 cicli

Se terapia biologica con trastuzumab, il farmaco biologico viene somministrato in associazione al trattamento (non in concomitanza con antraci cline); In questo caso può essere anche impiegato lo schema:

TCH (Docetaxel 75 mg/mq + CarboplatinoAUC 5) per 6 cicli + Trastuzumab

Trastuzumab può essere somministrato in regime settimanale: 4 mg/kg dose di attacco seguito da 2 mg/kg settimanali o trisettimanale: 8 mg/kg dose di attacco seguito da 6 mg/kg settimanali

B) ENDOCRINOTERAPIA ADIUVANTE

Indicata per le pazienti che presentano espressione dei recettori ormonali (presenza di almeno ER \geq 1% oppure PgR \geq 1%, indipendentemente dal fatto che ci sia indicazione anche a chemioterapia e/o a terapia biologica)

La durata della terapia ormonale deve essere di almeno 5 anni. (Dati recenti indicano che potrebbe essere di beneficio il prolungamento del trattamento fino a 10 anni)

Se è prevista anche chemioterapia adiuvante, la terapia endocrina adiuvante deve iniziare al termine del trattamento chemioterapico (non indicata l'associazione di chemioterapia e terapia endocrina)

La scelta del trattamento è determinata in primo luogo dallo stato menopausale o premenopausale della paziente. Altri fattori di minore importanza possono comunque influenzare la decisione

Premenopausa

- Tamoxifene 20 mg al giorno per 5 anni è stato lo standard di trattamento fino ad oggi. Attualmente si ritiene che possa essere vantaggioso proporre alle pazienti la continuazione del trattamento ormonale con Tamoxifene fino al 10° anno.
- Non è ben definito quale sia il valore della soppressione ovarica con LH-RH analogo, per un periodo di tempo di 2-5 anni, sebbene frequentemente nella pratica clinica venga associata al trattamento con Tamoxifene (attesi risultati di studio in corso per definire il ruolo del blocco totale vs solo Tamoxifene)
- I farmaci inibitori dell'aromatasi non sono in grado di sopprimere la steroidogenesi ovarica: di conseguenza per pazienti con controindicazioni all'uso del tamoxifene, in premenopausa è possibile utilizzare farmaci inibitori dell'aromatasi solo se in combinazione con LH-RH analogo. In alternativa può essere usato il solo LH-RH analogo..
- È essenziale considerare che l'amenorrea che si sviluppa durante chemioterapia non può essere considerata di per sé stato postmenopausale: può persistere infatti una produzione ovarica di estrogeni nonostante l'assenza di mestruazioni. In questo caso, se è previsto trattamento con AI, è necessario valutare prima dell'inizio del trattamento i livelli di FSH, LH ed estradiolo e monitorizzare tali livelli in corso di trattamento
- Per pazienti sottoposte a terapia con tamoxifene per 5 anni, in cui si sia instaurato stato menopausale in corso di trattamento, è possibile l'utilizzo di terapia extended con AI per altri 5 anni, per un totale di 10 anni di terapia endocrina, (previa verifica stato menopausale)

Postmenopausa

- I farmaci inibitori dell'enzima aromatasi sia non steroidei (anastrozolo e letrozolo) che steroidei (exemestane) sono i farmaci di prima scelta
- Il tamoxifene può essere utilizzato per pazienti che presentano controindicazioni al trattamento con AI.
- Non esistono dati a supporto dell'utilizzo degli AI per periodi di durata superiore ai 5 anni
- È possibile utilizzare tamoxifene per 2-3 anni e successivo switch ad AI per ulteriori 2-3 anni
- AI possono essere usati per 5 anni dopo 5 anni di tamoxifene (extendend adjuvant)

Allegato 8 – Terapia Medico Nucleare

Meccanismo azione

Effetti radiobiologici su cellule tumorali e su cellule del sistema immunitario e flogistico (linfociti attivati-macrofagi).

Riduzione locale citochine, interleuchine, prostaglandine

Indicazioni

Metastasi osteosclerotiche o miste

L'indicazione clinica principale per l'utilizzo di radiofarmaci osteotropi a scopo palliativo comprende il trattamento di algie dovute a metastasi ossee osteoblastiche o miste. Prima di effettuare la terapia è importante un'attenta selezione dei pazienti che tenga conto del loro profilo ematologico, del grado di interessamento midollare da parte della malattia metastatica, di eventuali recenti altre terapie mielosoppressive, e dell'aspettativa di vita. Il requisito fondamentale che consente di prevedere il raggiungimento di beneficio clinico da parte della terapia con farmaci osteotropi è naturalmente che la scintigrafia diagnostica con ^{99m}Tc-bifosfonati dimostri la presenza di lesioni scheletriche ipercaptanti, e che le aree di netta ipercaptazione corrispondano alle zone in cui è presente dolore; questa condizione garantisce che il radiofarmaco terapeutico si concentri effettivamente nelle aree scheletriche dove origina il problema dolore.

Controindicazioni

Assolute

- Gravidanza e allattamento;
- ipersensibilità ai componenti del radiofarmaco;
- rischio imminente di frattura patologica o compressione midollare;
- insufficienza renale acuta o cronica (GFR<30 mL/min) che determinerebbe aumento di mielotossicità per rallentata escrezione renale del radiofarmaco;
- breve aspettativa di vita (<1 mese), dato che c'è in genere una certa latenza (anche fino a 2-3 settimane) fra la somministrazione del radiofarmaco e l'inizio del beneficio clinico (palliazione del dolore), in caso di aspettativa di vita inferiore a 4 settimane si ritiene ragionevole ricorrere a misure terapeutiche con effetto immediato;
- ridotta riserva midollare o rapido deterioramento della crasi ematica (piastrine <60 000/μL; leucociti <2500/μL);
- rischio di coagulazione intravascolare disseminata.

Relative:

- La presenza di interessamento midollare esteso (che si traduce dal punto di vista scintigrafico nel quadro cosiddetto di superscan) non presenta di per sé una controindicazione al trattamento, a condizione che il quadro ematologico si mantenga al di sopra delle soglie sopra citate o che la sostituzione midollare non sia tale da far presumere una grave mielotossicità;
- riserva midollare ridotta solo modestamente (piastrine fra 60000 e 100000/μL); la decisione se trattare o non trattare il paziente è presa dopo attenta considerazione dei parametri complessivi e dei benefici attesi (nel caso di trattamento, in alcuni centri si segue il principio di somministrare metà dell'attività terapeutica standard);
- coesistenza di metastasi parenchimali predominanti.

Allegato 9 – Algoritmo per il trattamento della malattia metastatica Her2 positiva

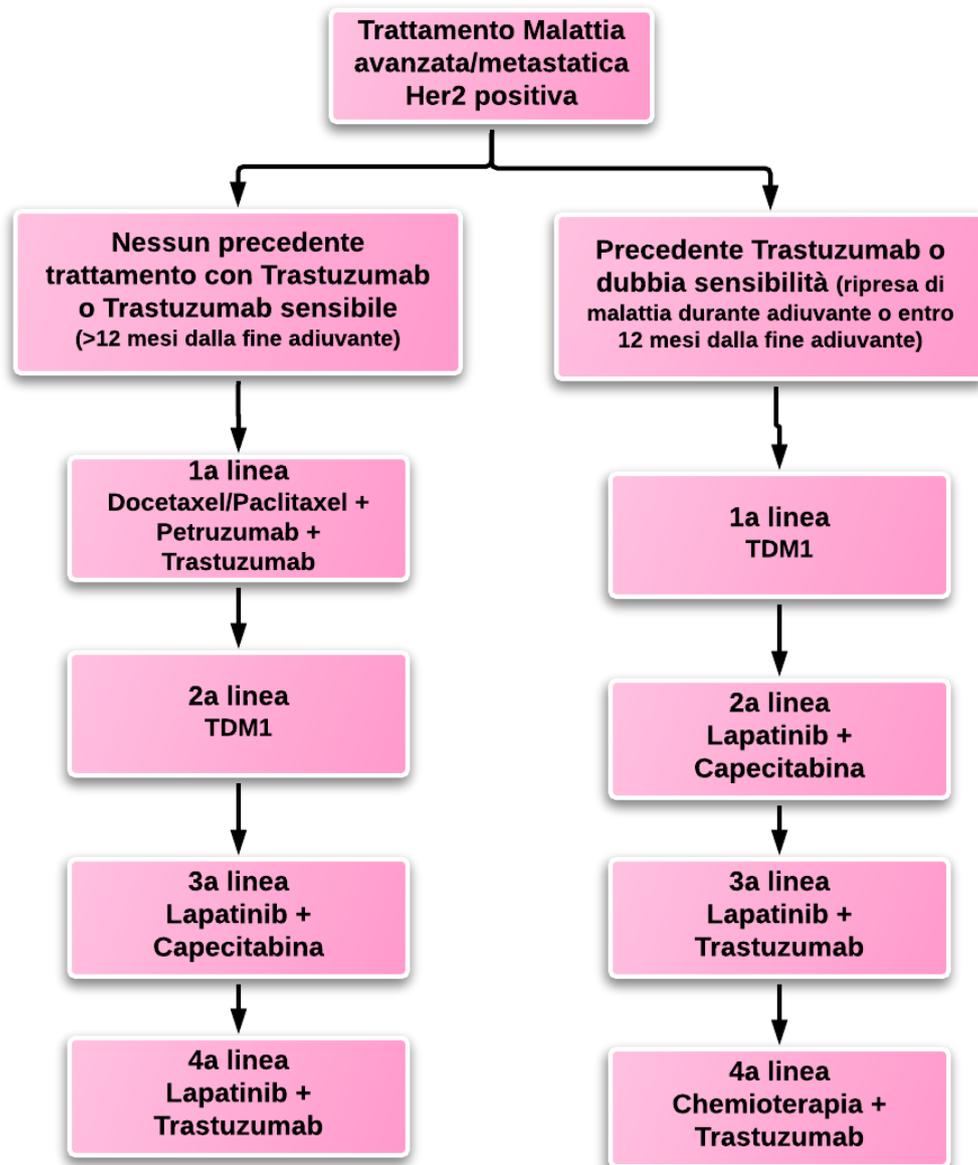


Figura 24: Algoritmo per il trattamento della malattia metastatica Her2 positiva

Allegato 10 – Schemi terapia della malattia metastatica

Terapia ormonale

Postmenopausa:

- AI non steroidei (letrozolo e anastrozolo); AI steroidei (Exemestane);
- ER modulatori sierici: (tamoxifene, toremifene)
- ER down regolatori (fulvestrant)
- Everolimus + exemestane
- Progestinici (megestrol acetato)

Premenopausa:

- LH-RH agonisti o ovariectomia chirurgica + tamoxifene
- Per le linee successive sono appropriati AI e fulvestrant (terapia per la paziente in postmenopausa) con mantenimento della soppressione ovarica (LH-RH analoghi o chirurgia)

È necessario considerare che:

- la maggior parte delle donne sia in premenopausa che in postmenopausa con carcinoma mammario ormono-reattivo traggono beneficio dall'uso sequenziale dei vari regimi ormonali alla progressione della malattia.
- la possibilità di risposta alla terapia endocrina continua a ridursi progressivamente per ogni linea di terapia nonostante continuino ad essere presenti risposta e beneficio clinico con ragionevole durata fino alla 4° linea di terapia
- la scelta della sequenza deve tener conto dei trattamenti precedenti e delle preferenze della paziente. dopo la seconda linea di chemioterapia esistono scarse evidenze scientifiche che assistano nella selezione della sequenza terapeutica più appropriata.

I farmaci inibitori delle aromatasi (AI) hanno dimostrato una superiorità, seppure modesta, nei confronti del Tamoxifene e sono quindi da preferire il 1° linea (sia nelle pazienti sensibili che resistenti al TAM)

Il Fulvestrant ha dimostrato di essere efficace come l'anastrozolo in pazienti in progressione dopo tamoxifene

Nelle pazienti che hanno recidivato o in cui la malattia è progredita in corso di trattamento con AINS, si è dimostrata vantaggiosa la combinazione di exemestane + everolimus

Non c'è attualmente indicazione all'uso combinato di diversi farmaci ormonali in associazione

In caso di progressione durante una linea ormonale, il passaggio ad endocrinoterapia successiva o chemioterapia deve essere valutato caso per caso in relazione alla precedente risposta e alla durata della risposta nelle linee precedenti (vedi schema allegato)

Farmaci chemioterapici

Agenti singoli

- Antracicline (Doxorubicina, epirubicina, doxorubicina liposomiale pegilata);
- taxani (paclitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel – registrato dopo fallimento 1° linea);
- antimetaboliti (capecitabina e vinorelbina);
- inibitori dei microtubuli non taxani (vinorelbina ed eribulina –registrato dopo fallimento 2° linea).

Schemi di combinazione:

- FAC/FEC;
- AC/EC,
- CMF,
- Docetaxel/capecitabina;
- Paclitaxel/gemcitabina;

- Carboplatino/gemcitabina;
- Paclitaxel/bevacizumab

Come per la terapia endocrina, anche per la chemioterapia sono osservate risposte sequenziali, seppure in numero inferiore e di minore durata con l'avanzare delle linee di trattamento. La mancanza di risposta sequenziale a 3 linee di terapia sono indicazione a solo terapia palliativa (per mancanza di risposta si intende l'assenza di qualsiasi beneficio anche marginale. La progressione dopo una risposta non è considerato fallimento della terapia)

ECOG PS ≥ 3 è considerato indicazione a solo terapia di supporto.

Allegato 11 – Indicazioni per sorveglianza ginecologica in donne con precedente carcinoma mammario

(American College of Obstetricians and Gynecologist ACOG Guidelines marzo 2012)

In pazienti trattate per carcinoma mammario è consigliato controllo ginecologico annuale. Problemi da valutare:

- osteoporosi, valutazione del rischio, difosfonati e raloxifene;
- counselling sui cambiamenti dello stile di vita per ridurre il rischio di perdita ossea e fratture osteoporotiche;
- controllo dei sintomi vasomotori con SSRIs e SNRIs (inibitori selettivi del reuptake della serotonina e della norepinefrina), gabapentin e clonidina. SSRI e SSNRI si sono dimostrati sicuri nel ridurre hot flash nelle pazienti con carcinoma mammario. Viene usata la venlafaxina (E-fexor 75mg);
- uso di metodi non ormonali per il trattamento dell'atrofia vaginale;
- biopsia endometriale ed ecografia trans vaginale (non indicata di routine per pazienti in postmenopausa che assumono tamoxifene in assenza di sanguinamento). Nelle donne che assumono tamoxifene l'uso di ecografia trans vaginale è associata con una quota molto elevata di falsi positivi perché il tamoxifene induce un aumento di volume dell'epitelio ghiandolare che determina un aumento dello spessore endometriale e irregolarità degli echi: questi elementi non correlano con istologia maligna. Lo spessore endometriale non dovrebbe essere utilizzato come criterio di intervento in queste pazienti perché determina procedure diagnostiche invasive non necessarie;
- opzioni contraccettive: metodi di barriera, dispositivi endouterini, sterilizzazione;
- counselling per fertilità ed infertilità, incluse le opzioni per la preservazione della fertilità. La gravidanza dopo carcinoma della mammella non aumenta il rischio di ripresa della malattia.

Allegato 12 – Prevenzione delle fratture indotte dalle terapie anti-ormonali: Esame MOC-DEXA

Effetto collaterale dell'utilizzo di farmaci inibitori dell'aromatasi (anastrozolo, letrozolo, exemestane) nelle donne in menopausa è la riduzione della massa ossea, che è rapida e rilevante, fino al punto da provocare fratture da fragilità (nell'11% delle pazienti trattate), che impongono in ogni caso l'esecuzione di una serie di esami diagnostici al fine di escludere che non si tratti di metastasi ossee.

Le fratture che si sviluppano sono più frequentemente fratture vertebrali e fratture di polso (ma avvengono anche in altri siti scheletrici).

Tutte le linee guida e opinioni di esperti concordano sulla necessità di somministrare farmaci antifratturativi per tutta la durata del trattamento con inibitori dell'aromatasi.

Il recentissimo position paper dell'ESCEO (Società Europea dell'Osteoporosi ed Osteoartrosi), sulla linea delle linee guida della società di oncologia americana (ASCO) riassume ed integra tutte le evidenze prodotte finora e **raccomanda l'uso di zoledronato 4 mg e.v. ogni 6 mesi, lasciando tuttavia aperta la possibilità di un trattamento con un farmaco somministrabile per via orale o sottocutanea, sulla base di valutazioni della compliance del paziente alla terapia.**

Tra le donne con diagnosi di tumore mammario in terapia con inibitori dell'aromatasi, oltre a raccomandare esercizio fisico, supplementazione con vitamina D pari a 10.000 UI a settimana (e con calcio solo se l'apporto alimentare non raggiunge 1000 mg/die), sono sicuramente da avviare a trattamento con farmaci antifratturativi:

- le donne a partire dai 75 anni di età (con qualsiasi valore di T-score);
- le donne in post-menopausa con pregressa frattura da fragilità (in qualsiasi sito scheletrico);
- le donne in post-menopausa con BMD misurata alla DXA vertebrale espresso da un T-score inferiore a -2.5 oppure con T-score inferiore a -1.5 ma con almeno 1 fattore di rischio clinico

Per questi motivi può risultare utile eseguire una densitometria ossea vertebrale e femorale con **Dual Energy X-Ray Absorptionmetry (DEXA)** prima di iniziare il trattamento anti-ormonale e usare l'**algoritmo FRAX** per la valutazione dei fattori di rischio clinici.

La possibilità di eseguire esami densitometrici (DEXA) non è garantita nell'ambito delle esenzioni previste per la patologia neoplastica della mammella.

Altrettanto utile è dosare i livelli ematici di calcio, PTH e 25-OH-Vitamin D (eventualmente anche i markers biochimici di osteoformazione o riassorbimento nel caso di risultati dubbi).

Allegato 13 - Ruolo delle associazioni di volontariato nel percorso integrato di cura della paziente con carcinoma mammario

Le pazienti con diagnosi di carcinoma mammario possono necessitare di ricevere informazioni:

- di tipo sociale (sulle normative, sui diritti, sulle agevolazioni, ecc...) e sugli enti deputati a erogare prestazioni e servizi sociali;
- sui servizi fruibili e le attività coordinate dalle associazioni di volontariato presenti nelle diverse strutture;
- su come meglio adeguare i propri stili di vita in un'ottica preventiva, di cura e di mantenimento di una buona qualità di vita.

A fornire tali informazioni partecipano le associazioni di volontariato che collaborano con le diverse strutture coinvolte nel PDTA e che operano negli ospedali, sul territorio, a domicilio e negli Hospice.

Il gruppo multidisciplinare senologico di Trieste da molti anni mantiene con le Associazioni di volontariato attive in campo oncologico una fattiva collaborazione.

È fondamentale che le attività a favore delle pazienti da parte delle Associazioni di Volontariato siano preventivamente condivise con il gruppo multidisciplinari della Breast Unit sempre nel pieno rispetto dei criteri di eticità.

Allo stato attuale la collaborazione è particolarmente stretta con la Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (L.I.L.T.) di Trieste, sezione dell'Ente Pubblico di notevole rilievo che opera sotto l'alto patronato del Presidente della Repubblica e con il controllo del Ministero della Salute. La LILT di Trieste, che ha un punto di ascolto presso la S.C. Centro Sociale Oncologico (C.S.O.), si prende carico delle necessità della paziente al momento della definizione della proposta terapeutica oncologica offrendo una serie di interventi integrati con il Gruppo Multidisciplinare della Breast Unit per collaborare al miglioramento della qualità della vita delle pazienti e dei loro familiari.

Un'ulteriore collaborazione è realizzata con l'Associazione Italiana Malati di Cancro, parenti e amici (A.I.M.aC.), la quale è presente presso la S.C. di Oncologia Medica, con i volontari del servizio civile per orientare, erogare informazioni e se del caso, in accordo con lo psicologo, offrire supporto psicologico ai pazienti e famigliari.

Sono state citate la LILT e l'AIMaC, in virtù della stretta collaborazione che origina progetti attivi e consolidati da anni; le due Associazioni sono federate con la F.A.V.O. (Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia) come lo sono altre non riportate, di cui alcune a livello provinciale collaborano da anni con gli ospedali, con i servizi territoriali e con gli Hospice.

Allegato 14 – Gli interventi psicologici

Qualora venga svolta la consulenza psicologica e lo psicologo incontri la paziente gli interventi erogati sono principalmente:

- Colloquio di supporto: lo psicologo offre uno spazio emotivo, attua un breve counselling psicologico e se utile attua i raccordi con i servizi dedicati a risponde a specifici bisogni, le associazioni di volontariato; lo psicologo cerca di garantire che il paziente sia supportato in tutti i momento del percorso e con tutte le risorse disponibili
- L'assessment: è la valutazione che permette allo psicologo, attraverso il colloquio clinico ed ulteriori strumenti di valutazione (questionari, scale e test), di identificare la necessità psicologiche/psicoterapeutiche, l'adeguatezza della presa in carico nonché pianificare l'intervento più adeguato per ogni singola paziente. I principali interventi sono:
- Cicli di colloqui di supporto psicologico: è indicato nei casi in cui vi sia l'esigenza prioritaria di sostenere e rafforzare l'equilibrio emotivo/psicologico della paziente in momenti a forte impatto emozionale; l'intervento mira a ristabilire i meccanismi psicologici adattativi per fronteggiare il distress secondario alla patologia; facilita l'adattamento alla malattia.
- Psicoterapia focale: è indicata nei casi in cui la paziente abbia sufficienti risorse psicologiche per affrontare in maniera approfondita una problematica specifica e circoscritta (focus) attinente alla patologia; mira a promuovere lo sviluppo e la crescita positivi della personalità; consente una elaborazione più approfondita della malattia.
- Invio a medico specialista psichiatra: nel caso in cui dall'assessment emergano segni/sintomi indicativi di un disagio psicologico/psichico che necessità di terapia farmacologica è compito del clinico informare l'equipe medica che valuterà l'opportunità di prescrivere adeguata terapia psicofarmacologica o di avvalersi di una consulenza psichiatrica; vi può essere una presa in carico condivisa con lo psichiatra.

Lo psicologo può realizzare interventi psicoeducazionali e/o formativi rivolti alle stesse donne, ai familiari ed agli stessi operatori del gruppo.

Dove si realizzano gli interventi dello psicologo

L'intervento dello psicologo non è mai urgente e si svolge a fianco del paziente durante il suo percorso. Per questo motivo, lo psicologo, realizza i propri interventi oltre che nell'ambulatorio di pertinenza anche in luoghi diversi quali la corsia dei diversi reparti ospedalieri, gli ambulatori dei trattamenti, l'hospice, fino al domicilio del paziente.

Per quanto riguarda specificatamente l'informazione/educazione lo psicologo:

- collabora con le associazioni ed enti nella realizzazione di progetti;
- indirizza alle associazioni di volontariato in base a bisogni rilevati ed i servizi offerti nel periodo;
- può indirizzare ai servizi sociali per specifici supporti necessari/utili alle donne ed ai loro familiari;
- può realizzare interventi psicoeducazionali e/o formativi rivolti alle stesse donne, ai familiari ed agli stessi operatori del gruppo.

Allegato 15 - Counselling genetico

- Valutazione dell'eleggibilità della persona per il test (il rischio di mutazione deve essere $\geq 10\%$ per la maggior parte dei programmi pubblici)
- Decisione del membro della famiglia maggiormente idoneo per il primo test
- Discussione dell'entità del rischio, dei benefici e dei limiti del test
- Esecuzione del test e comunicazione dei risultati
- Di solito passano 6-8 mesi prima della risposta (necessario precedere con metodi più rapidi - 4 settimane- se individuati casi in cui la scelta del test comporta modifiche della scelta terapeutica)
- Discussione dei risultati e loro significato
- Organizzazione dei protocolli di sorveglianza

Indicazioni all'esecuzione del test genetico

Attualmente, l'esecuzione dei test genetici per mutazioni di *BRCA1* e *BRCA2* è indicata in famiglie che presentano una delle seguenti caratteristiche:

- almeno due parenti di primo grado con tumore della mammella, insorto prima dei 50 anni;
- due o più parenti di primo grado di cui uno con tumore della mammella su entrambi i seni e uno con tumore della mammella, insorto prima dei 50 anni;
- due o più parenti di primo grado con tumore della mammella su entrambi i seni, insorto a qualsiasi età;
- tre o più parenti di primo grado con tumore della mammella, insorto a qualsiasi età;
- 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 maligno della mammella maschile;
- casi sporadici (senza apparente familiarità) di donne con tumore sia della mammella, sia dell'ovaio;
- casi sporadici (senza apparente familiarità) di donne con tumore della mammella, insorto prima dei 36 anni di età;
- casi sporadici (senza apparente familiarità) di donne con tumore della mammella triplo negativo, insorto prima dei 50 anni di età.

NB: La donna che per prima si sottopone al test deve essere affetta e non dovrebbe avere più di 60 anni alla diagnosi. Per le forme *in situ* sono da considerare solo le forme duttali e non le lobulari.

Allegato 16 - Protocolli di sorveglianza per donne a rischio genetico

- Training per autoesame a partire dai 18 anni.
- <25 La proposta del test genetico prima di questa età viene fatta solo se ci sia un caso <29 anni. Solo nel caso in cui sia stata accertata positività genetica si prevede visita + ecografia semestrale.
- 25-34 a visita + ecografia semestrale + RM annuale.
- 35-54 a visita + ecografia semestrale + mammografia annuale + RM annuale.
- 55-69 a visita + ecografia semestrale + mammografia annuale.
- 70-74 a (percorso screening) mammografia biennale.

Eco transvaginale ogni 6 mesi eco transvaginale e dosaggio Ca125 partendo dai 30 anni (o comunque 5-10 anni prima dell'età del membro + giovane) anche se ci sono dati limitati riguardo all'utilità di uno screening di questo tipo (in corso studi investigazionali).

