



Rev. n° 1	Luglio 2019
Redatto da: DMT "Mammella"	Verificato da: Coordinatore Dott. Nicoletta Gandolfo

INDICE

Requisiti ISO 9001:2015

- 1 CLASSIFICAZIONE DEL CA MAMMARIO E STADIAZIONE**
 - La classificazione TNM*
 - La classificazione istologica*
 - I sottogruppo immuno-fenotipici*
- 2 CLINICA**
 - Presentazione clinica*
 - Anamnesi ed esame obiettivo*
- 3 IMAGING**
 - Screening*
 - Diagnosi senologica*
 - Mammografia*
 - Ecografia*
 - Risonanza magnetica*
 - Radiologia senologica interventistica*
- 4 ANATOMIA PATOLOGICA**
 - Diagnosi cito-istologica pre-operatoria*
 - Diagnosi su materiale chirurgico*
 - Marcatori bio-funzionali*
 - Il referto anatomo-patologico*
- 5 CHIRURGIA SENOLOGICA**
 - Indicazioni alla chirurgia*
 - Il reperaggio pre-operatorio*
 - Il linfonodo sentinella*
 - Casi particolari*
 - Chirurgia plastica ricostruttiva*
- 6 MEDICINA NUCLEARE**
 - Linfonodo Sentinella*
- 7 ONCOLOGIA MEDICA**
 - Terapia adiuvante*
 - Terapia neo-adiuvante*
 - Terapia delle fasi avanzate*
 - Follow-up*
- 8 RADIOTERAPIA**
 - Dopo chirurgia conservativa e mastectomia*
 - Dopo chemioterapia neo-adiuvante o primaria*
 - Nella recidiva loco-regionale*
 - Nella malattia metastatica*
- 9 IL PERCORSO**
 - L'accesso al percorso*
 - La fase della diagnostica per immagini*
 - Il ruolo dell'anatomia patologica*
 - La fase della chirurgia senologica*
 - La fase della terapia medica*
 - La fase della radioterapia*
 - Il ruolo della riabilitazione*
 - Il ruolo della psico-oncologia*
 - Il ruolo delle cure palliative*
 - Il ruolo della Genetica Medica*
 - La comunicazione*
 - *il personale:*
 - *Guida al Servizio "Mammella" ed opuscoli informativi*
 - *I momenti critici*
 - *La partecipazione dei cittadini e di tutte le parti interessate*

1. Classificazione del Ca mammario e stadiazione

La classificazione TNM

La classificazione più tradizionale del tumore della mammella è quella basata su:

- dimensioni del tumore (T),
- diffusione linfonodale (N),
- diffusione a distanza (M).

Tale classificazione (Tab. 1) riveste un importante ruolo prognostico, consentendo una precisa stadiazione utile alla pianificazione del percorso terapeutico.

Tab. 1 - Classificazione AJCC (American Joint Cancer Committee) – 8 Edizione, 2017

→ Classificazione clinica del tumore primitivo (T):

Tx: tumore primitivo non definibile

T0: non evidenza del tumore primitivo

Tis: carcinoma in situ:

- **Tis (DCIS)** Carcinoma duttale in situ
- **Tis (Paget)** Malattia di Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo e/o in situ nel parenchima mammario sottostante (carcinomi del parenchima mammario associati a malattia di Paget sono classificati in base al diametro e alle caratteristiche della malattia parenchimale, sebbene debba essere annotata la malattia di Paget).

T1: tumore della dimensione massima fino a 2 cm

- **T1mi:** micro-invasione della dimensione massima di 0,1 cm
- **T1a:** tumore dalla dimensione compresa tra 0,1 cm e 0,5 cm
- **T1b:** tumore dalla dimensione compresa tra 0,6 cm e 1,0 cm
- **T1c:** tumore dalla dimensione compresa tra 1,1 cm e 2,0 cm

T2: tumore superiore a 2,0 cm e inferiore a 5,0 cm nella dimensione massima

T3: tumore superiore a 5,0 cm nella dimensione massima

T4: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute (ulcerazione o noduli cutanei - la sola invasione del derma non permette la classificazione del tumore come T4)

- **T4a:** estensione alla parete toracica (esclusa la sola aderenza/invasione del muscolo pettorale)
- **T4b:** ulcerazione della cute e/o noduli cutanei satelliti ipsi-laterali e/o edema della cute (inclusa cute a buccia d'arancia) che non presenta i criteri per definire il carcinoma infiammatorio
- **T4c:** presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b
- **T4d:** carcinoma infiammatorio.

(il carcinoma infiammatorio è caratterizzato da alterazioni cutanee tipiche che coinvolgono un terzo o più della cute mammaria. L'evidenza istologica di invasione tumorale dei linfatici del derma supporta la diagnosi ma tale caratteristica NON è richiesta per la diagnosi di carcinoma infiammatorio).

→ Classificazione clinica dei linfonodi regionali (N):

Nx: linfonodi regionali non valutabili (ad esempio, se precedentemente asportati)

N0: linfonodi regionali liberi da metastasi

N1: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali mobili (livello I-II)

N2: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) che sono clinicamente fissi (tra di loro o nei tessuti circostanti); o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili (rilevati mediante studi di diagnostica per immagini, esclusa la linfo-scintigrafia, o mediante esame clinico e con caratteristiche altamente sospette per malignità o presunta macro-metastasi patologica in base ad agoaspirato con ago sottile ed esame citologico) in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari

- **N2a:** metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) fissi tra di loro o ad altre strutture
- **N2b:** metastasi solamente nei linfonodi mammari interni omo-laterali clinicamente rilevabili (rilevati mediante studi di diagnostica per immagini, esclusa la linfo-scintigrafia, o mediante esame clinico e con caratteristiche altamente sospette per malignità o presunta macro-metastasi patologica in base ad agoaspirato con ago sottile ed esame citologico) e in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari (livello I-II)

N3: metastasi ai linfonodi sotto-claveari omolaterali o ai linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari livello I-II clinicamente evidenti; o metastasi in uno o più linfonodi sovra-claveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni

- **N3a:** metastasi nei linfonodi sotto-claveari omolaterali
- **N3b:** metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari
- **N3c:** metastasi nei linfonodi sovra-claveari

→ **Classificazione clinica delle metastasi a distanza (M):**

Mx: metastasi a distanza non accertabili

M0: non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza

- **cM0(i+):** non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza, ma depositi di cellule tumorali evidenziati mediante biologia molecolare o microscopicamente nel sangue, midollo osseo o in altri tessuti diversi dai linfonodi regionali, di dimensioni non superiori a 0,2 mm in una paziente senza segni o sintomi di metastasi

M1: metastasi a distanza evidenziate mediante classici esami clinico-radiologici e/o istologicamente dimostrate di dimensioni superiori a 0,2 mm.

→ **Classificazione patologica del tumore primitivo (pT):**

La classificazione patologica del tumore primitivo corrisponde a quella clinica.

→ **Classificazione patologica dei linfonodi regionali (pN):**

pNx: i linfonodi regionali non possono essere definiti (ad esempio: non sono stati prelevati o sono stati rimossi in precedenza).

pN0: non metastasi nei linfonodi regionali identificate istologicamente (aggiungere “*sn*” se la classificazione è basata sul linfonodo sentinella senza la dissezione ascellare)

- **pN0 (i-):** non metastasi nei linfonodi regionali all’istologia (con colorazione standard ematossilina eosina), negativo il metodo immunoistochimico
- **pN0 (i+):** nei linfonodi regionali non superiori a 0,2 mm, presenza di cellule maligne (ITC = isolated tumor cell - piccoli aggregati di cellule non più grandi di 0,2 mm o singole cellule tumorali o un piccolo raggruppamento di cellule con meno di 200 cellule in una singola sezione istologica. Le cellule tumorali isolate possono essere evidenziate con i metodi istologici tradizionali o con metodi immunoistochimici. I linfonodi contenenti solo cellule tumorale isolate sono esclusi dalla conta totale dei linfonodi positivi ai fini della classificazione N, ma dovrebbero essere inclusi nel numero totale dei linfonodi esaminati.
- **pN0 (mol-):** non metastasi nei linfonodi regionali istologicamente accertate, con negatività di RT-PCR (real time- polymerase chain reaction , reverse transcriptase/polymerase chain reaction. Sono stati effettuati studi con tecniche di biologia molecolare del linfonodo sentinella, che permettono in base ad analisi di RT-PCR quantitativa l’individuazione di micro e macrometastasi. L’impatto prognostico di tali risultati per la definizione della terapia oncologica deve essere ancora validato).

- **pN0 (mol+)**: non metastasi nei linfonodi regionali all'istologia o all'immunoistochimica, ma RT-PCR positiva (real time- polymerase chain reaction , reverse transcriptase/polymerase chain reaction. Sono stati effettuati studi con tecniche di biologia molecolare del linfonodo sentinella, che permettono in base ad analisi di RT-PCR quantitativa l'individuazione di micro e macro-metastasi. L'impatto prognostico di tali risultati per la definizione della terapia oncologica deve essere ancora validato).

pN1: micro-metastasi; o metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali; e/o metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali rilevate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili (non rilevabile mediante esami di diagnostica per immagini, esclusa la linfo-scintigrafia, o mediante esame clinico).

- **pN1mi**: micro-metastasi (di dimensioni superiori a 0,2 mm e/o più di 200 cellule, ma non più grandi di 2 mm)
- **pN1a**: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno una metastasi delle dimensioni massime superiori a 2 mm
- **pN1b**: metastasi nei linfonodi mammari interni , ITC escluse
- **pN1c**: combinazione di pN1a e pN1b

pN2: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari

- **pN2a**: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno una localizzazione tumorale delle dimensioni massime superiori a 2 mm
- **pN3**: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sotto-clavicolari (livello III ascellare) omolaterali; o metastasi clinicamente rilevabili nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari positivi livello I-II; o metastasi in più di 3 linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche evidenziate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili; o metastasi nei linfonodi sovra-claveari omolaterali
- **pN3a**: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali (almeno uno delle dimensioni massime superiori a 2 mm); o metastasi nei linfonodi sotto-clavicolari (linfonodi ascellari III livello)
- **pN3b**: metastasi clinicamente rilevabili nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari positivi; o metastasi in più di tre linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o macroscopiche rilevate attraverso biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili;
- **pN3c**: metastasi nei linfonodi sovra-claveari omolaterali

→ **Classificazione patologica delle metastasi a distanza (pM):**

La designazione pM0 non è valida; qualsiasi M0 dovrebbe essere clinica.

La classificazione patologica delle metastasi a distanza corrisponde a quella clinica.

Tab. 2 Classificazione in stadi del carcinoma mammario –AJCC 2017

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I A	T1*	N0	M0
Stadio I B	T0 T1*	N1 mi N1 mi	M0
Stadio IIA	T0 T1* T2	N1** N1** N0	M0
Stadio IIB	T2	N1	M0

	T3	N0	
Stadio IIIA	T0 T1* T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0
Stadio IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0
Stadio IIIC	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

*T1 include T1mic

** I tumori T0 e T1 con sole micro-metastasi linfonodali, sono esclusi dallo stadio IIA e classificati come stadio IB.

- M0 comprende M0(i+).
- La designazione pM0 non è valida; qualsiasi M0 dovrebbe essere clinica.
- Se una paziente si presenta con M1 prima di una terapia sistemica neo-adiuvante, lo stadio è considerato IV e rimane IV indipendentemente dalla risposta alla terapia neo-adiuvante.
- La designazione di stadio può cambiare se esami diagnostici per immagine rivelano la presenza di metastasi a distanza, a condizione che siano stati eseguiti entro quattro mesi dalla diagnosi in assenza di progressione di malattia e che la paziente non abbia ricevuto terapia neo-adiuvante.
- I prefissi “yc” ed “yp” indicano la classificazione dopo terapia neo-adiuvante. Nessun gruppo di stadio è assegnato nel caso di ottenimento di una risposta completa patologica (ad esempio ypT0N0 cM0).

La classificazione istologica

Lo studio degli aspetti morfologici consente una classificazione istologica delle lesioni (Tab. 2):

Tab. 2 - Sintesi della classificazione istologica del tumore della mammella secondo WHO 2012

TUMORI EPITELIALI

Carcinoma microinvasivo

Carcinoma mammario infiltrante

Carcinoma infiltrante di tipo non specifico (NST)

Carcinoma lobulare infiltrante

Carcinoma tubulare

Carcinoma cribriforme

Carcinoma mucinoso

Carcinoma con caratteristiche midollari

Carcinoma con differenziazione apocrina

Carcinoma infiltrante micropapillare

Carcinoma apocrino

Carcinoma con differenziazione ad anello con sigillo

Carcinoma metaplastico di tipo non speciale

Tipi rari

Carcinoma con caratteristiche neuroendocrine

Carcinoma secretorio

Carcinoma papillare invasivo

Carcinoma a cellule aciniche

Carcinoma mucoepidermoidale

Carcinoma polimorfo

Carcinoma oncocitico

Carcinoma ricco in lipidi

Carcinoma a cellule chiare ricche di glicogeno

Carcinoma sebaceo

Tumori tipo ghiandole salivari/annessi cutanei
Tumori epiteliali- mioepiteliali

Precursori

Carcinoma duttale in situ*

Neoplasia lobulare

Carcinoma lobulare in situ

Carcinoma lobulare in situ classico

Carcinoma lobulare in situ pleomorfo

Iperplasia lobulare atipica

Lesioni proliferative intraduttali*

Iperplasia duttale usuale

Lesioni con cellule a colonna comprendenti l'atipia epiteliale piatta

Iperplasia duttale atipica

Lesioni papillari

Papilloma intraduttale

Carcinoma papillare intraduttale

Carcinoma papillare incapsulato

Carcinoma papillare solido

Proliferazioni epiteliali benigne

Adenosi sclerosante

Adenosi apocrina

Adenosi microghiandolare

Radial scars/lesione sclerosante complessa

Adenomi

TUMORI MESENCHIMALI

(ad esempio: angiosarcoma, ecc)

TUMORI FIBROEPITELIALI

Fibroadenoma

Tumori fillodi (benigno, borderline, maligno)

Amartoma

TUMORI DEL CAPEZZOLO

Adenoma del capezzolo

Tumore siringomatoso

Malattia di Paget del capezzolo

LINFOMI MALIGNI

TUMORI METASTATICI

TUMORI DELLA MAMMELLA MASCHILE

Ginecomastia

Carcinoma invasivo

Carcinoma in situ

QUADRI CLINICI

Carcinoma infiammatorio

Carcinoma mammario bilaterale

*Dal punto di vista citologico ed architetturale si riconoscono nelle lesioni proliferative intra-duttali lesioni dell'unità terminale duttulo-lobulare associate ad un aumentato rischio di sviluppare un carcinoma infiltrante.

*Nella Tab. 3 si riporta la classificazione e la terminologia tradizionale e DIN (non più in uso dal 2012) delle lesioni proliferative intraduttali.

▪ **Tab. 3 Classificazione delle lesioni proliferative intraduttali**

tradizionale	DIN (ductal intraepithelial neoplasia) WHO 2012
Iperplasia duttale usuale (UDH)	Iperplasia duttale usuale (UDH)
Atipia epiteliale piatta	Neoplasia intra-epiteliale duttale, grado 1 A (DIN 1 A)

Iperplasia duttale atipica (ADH)	Neoplasia intra-epiteliale duttale, grado 1 B (DIN 1 B)
Ca. duttale in situ, basso grado (DCIS 1)	Neoplasia intra-epiteliale atipica, grado 1C (DIN 1 C)
Ca. duttale in situ, grado intermedio (DCIS 2)	Neoplasia intra-epiteliale atipica, grado 2 (DIN 2)
Ca. duttale in situ, alto grado (DCIS 3)	Neoplasia intra-epiteliale atipica, grado 3 (DIN 3)

I sottogruppi immuno-fenotipici

La ricerca scientifica, in continua espansione nei settori della biologia cellulare e molecolare, ha orientato la classificazione dei tumori della mammella verso nuovi obiettivi, introducendo fattori prognostici validati di tipo bio-funzionale. In base a tali fattori è possibile classificare i carcinomi mammari in quattro sottotipi immuno-fenotipici, che hanno implicazioni terapeutiche rilevanti.

Sottogruppi immuno-fenotipici	Ki-67	ER	PR	HER-2
Luminali A	≤ 20 basso	+	+/-	-
Luminali B				
- Luminali B/HER2 neg	> 20 alto	+	+/-	-
- Luminali B/HER2 pos	basso/alto	+	+/-	+ (iperespresso)
HER-2 (non luminali)	generalmente alto	-	-	+ (iperespresso)
Basal like – triplo negativi	generalmente alto	-	-	-

2. Clinica

Presentazione Clinica

Le descrizioni, riportate in tabella, sintetizzano le possibili presentazioni cliniche di un carcinoma mammario localizzato o localmente avanzato, rilevabili incidentalmente dalle pazienti o nel corso di un esame clinico:

mammella	<ul style="list-style-type: none"> Nodulo palpabile Tumefazione (edema, indurimento) Comparsa di dolore/fastidio/prurito 	
cute	<ul style="list-style-type: none"> Nodulo cutaneo Distorsione della cute Ulcerazione 	
capezzolo	<ul style="list-style-type: none"> Retrazione/distorsione di recente comparsa Eczema del capezzolo Presenza di secrezioni (ematica, siero-ematica, ad "acqua di rocca", solitamente unilaterale) 	
	<ul style="list-style-type: none"> Area ispessita, eritematosa, trasudante Ulcerazione 	Malattia di Paget
ascella	<ul style="list-style-type: none"> Nodulo palpabile, tumefazione 	

- **Comparsa di dolore, fastidio**

La diagnosi di carcinoma mammario si realizza attraverso la cosiddetta **“triplice valutazione”**:

- esame clinico,
- mammografia/ecografia,
- prelievo per citologia o micro-istologia.

Raccomandazioni:

Le donne che si presentano con uno o più segni sospetti di carcinoma mammario, devono essere sottoposte alla “triplice valutazione”, indipendentemente dall’età:

- ÷ **Tutte le donne devono essere sottoposte all’esame clinico**
- ÷ **Se l’esame clinico evidenzia un’anomalia, la paziente deve eseguire una mammografia e/o un’ecografia, seguite da un prelievo per citologia o micro-istologia**
- ÷ **Se l’esame clinico e l’imaging sono patognomonici di lesione benigna (BI-RADS 2), non è richiesto il prelievo**
- ÷ **Una lesione considerata maligna all’esame clinico, deve ricevere una conferma di imaging e cito/istologica, prima di qualsiasi approccio chirurgico**
- ÷ **La mammografia deve sempre essere eseguita bilateralmente in due proiezioni, presso una Unità Funzionale di Diagnostica Senologica (UFDS)**
- ÷ **Le pazienti devono essere avviate alla “triplice valutazione” in base alle classi di priorità sotto indicate.**

Le seguenti **classi di priorità** definiscono i livelli di urgenza sulla base della presentazione clinica:

ALTA (72 h)	Nuova neoformazione o incremento volumetrico di neoformazione nota Retrazione della cute senza tumefazione Recente comparsa di retrazione del capezzolo Secrezione ematica del capezzolo Erosione/ulcerazione del capezzolo Ulcerazione della cute Linfo-adenomegalia ascellare palpabile, sospetta
MEDIA (10 gg)	Infiemmazione localizzata o diffusa, al di fuori del periodo di allattamento, che non regredisce con un ciclo di antibiotici/antinfiammatori Secrezione sierosa o siero/ematica mono-orifziale Cisti che si riforma dopo 24-48 dallo svuotamento con ago Cisti a contenuto ematico Neoformazione nel sesso maschile Pazienti con diagnostica di 1° livello dubbio
BASSA (60 gg)	Mastodinia mono/bilaterale, non associata ad altri segni Secrezioni bilaterali pluri-orifziali non ematiche o siero-ematiche Donne tra i 40 ed i 74 anni non sintomatiche e non a rischio eredo-familiare, che ne facciano richiesta

Anamnesi ed esame obiettivo

Indipendentemente dalla priorità, la visita senologica deve comprendere un'anamnesi condotta a vari livelli, come riportato nella tabella seguente:

Dati Anagrafici		
Anamnesi del ciclo riproduttivo	Menarca Data ultima mestruazione Parità e allattamento Menopausa	Età 1° gravidanza n. figli/aborti n. parti gemellari n. mesi di allattamento
Terapia ormonale sostitutiva o contraccettivi	Inizio terapia Fine terapia Nome del farmaco	
Esordio	Incidentale Auto-esame Esame clinico di MMG o altro medico Screening	
Precedenti neoplastici o precedente radioterapia sulla parete toracica		
Pregressi traumi della parete toracica		
Precedenti chirurgici sulla mammella	biopsie resezione plastica	
Storia familiare (parenti 1°- 2°- 3° grado)	Precedenti neoplasie di mammella, ovaio, utero e prostata	Età di insorgenza Eventuale diagnosi genetica
Stili di vita	Tabagismo Dieta/stato nutrizionale Alcool Attività fisica	
Anamnesi farmacologica	Terapia in atto/eventuale Piano Terapeutico	
Malattie concomitanti	Diabete Ipertensione/cardiopatie Allergie/asma Malattie respiratorie Malattie autoimmuni Flebiti/trombosi Malattie neurologiche Malattie endocrine Altro	

Oltre all'anamnesi, la visita senologica comprende l'esame obiettivo:

ispezione e palpazione della mammella e del capezzolo	<ul style="list-style-type: none"> • asimmetrie • infossamenti/retrazione cutanea (chiedere alla paziente di mettere le braccia sui fianchi, contrarre i muscoli pettorali e poi alzare le braccia)
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> • pelle a buccia d'arancia • stato infiammatorio localizzato o diffuso • eritema, eczema, ulcerazioni del capezzolo • retrazione/ distorsione del capezzolo, • presenza di nodulo/area di consistenza aumentata
caratteristiche del nodulo	<ul style="list-style-type: none"> • consistenza • fissità • contorni
esame di eventuale secrezione dal capezzolo (anche spremendo il capezzolo con delicatezza)	<ul style="list-style-type: none"> • secrezione in grado di macchiare gli abiti • secrezione ematica, siero-ematica, sierosa, lattescente, ad "acqua d rocca" • secrezione spontanea o stimolata • secrezione da uno o più orifizi ghiandolari • secrezione persistente o intermittente
palpazione dei linfonodi regionali (ascellari, sopra e sotto-claveari)	<ul style="list-style-type: none"> • presenza di linfonodi palpabili
caratteristiche dei linfonodi	<ul style="list-style-type: none"> • consistenza • fissità' • dolorabilità'

3. Imaging

Screening

Il Dipartimento Immagini partecipa al programma di screening mammario, per gli aspetti tecnico-diagnostici, integrandosi con le attività organizzative proprie della S.S.D. Popolazione a rischio che opera nell'ambito del Dipartimento di Prevenzione, sulla base della Delibera regionale n° 1244 del 9 novembre 2015, che ha approvato il documento "Definizione dei centri di senologia/breast unit in applicazione della DRG 54/2015".

Gli aspetti organizzativi prevedono il contatto e la presa in carico dell'assistita, assicurando l'organizzazione di un profilo integrato di cura basato su evidenze scientifiche.

L'adesione al programma è libera e tutti gli esami effettuati all'interno del programma sono gratuiti

Il programma di screening di popolazione del tumore della mammella prevede l'esecuzione gratuita di una mammografia ogni 2 anni per tutte le assistite di età compresa tra i 50 e i 69 anni, residenti sul territorio della ASL 3 Genovese, che non hanno sviluppato in precedenza la malattia e prive di sintomi al seno.

Le assistite ricevono l'invito a partecipare al programma di screening direttamente a casa per lettera: nella lettera di invito sono indicate tutte le informazioni necessarie per un'adesione libera e consapevole al programma, oltre che data, orario e sede dell'appuntamento della mammografia.

Per fare la mammografia è sufficiente, il giorno dell'appuntamento, presentare la lettera di invito (non è necessaria né la richiesta del medico curante né la prenotazione).

In qualunque momento le assistite invitate possono uscire volontariamente dal programma, fatta salva la possibilità di richiedere sempre il proprio reinserimento.

Se il risultato della mammografia è negativo, l'assistita riceve l'esito dell'esame direttamente a casa per lettera e, dopo 2 anni, se sempre assistita da ASL 3 Genovese, riceve un nuovo invito a screening fino al compimento del 69esimo anno di età.

Se il risultato della mammografia è dubbio o comunque meritevole di ulteriori approfondimenti diagnostici, l'assistita è contattata telefonicamente e le è proposto di proseguire le indagini.

La popolazione bersaglio è costituita dall'insieme delle donne di età compresa tra i 50 ed i 69 anni residenti nel territorio di competenza dell'ASL 3.

I criteri di esclusione e sospensione pre/post invito a screening sono stati definiti a livello regionale, in accordo con il programma nazionale.

Il Database della popolazione screening deriva da un incrocio dell'anagrafe sanitaria regionale con il software web gestionale degli screening oncologici (Dedalus). L'anagrafica viene aggiornata periodicamente (in media ogni 3 mesi).

Gli atti relativi allo screening sono archiviati in cartaceo o per via informatica dal centro organizzativo e/o dai centri di I e II livello.

Le assistite possono richiedere al centro organizzativo l'accesso ai propri atti previo pagamento di contributo (deliberazione ASL n° 376 del 10 maggio 2012).

Indicatore	Standard-%
Estensione corretta annuale	90-100
Partecipazione corretta annuale	primi esami: ≥ 55 % esami successivi: ≥ 55 %
Tempo tra la mammografia di screening e l'esito (casi negativi)	90% entro 15 giorni di calendario
Tempo tra la data di effettuazione del test e la data di effettuazione dell'approfondimento	90% entro 20 giorni di calendario
Tempo tra la data di effettuazione del test e la data di effettuazione dell'intervento	≥75% entro 60 giorni
Numero donne con richiamo intermedio anticipato da I livello	primi esami: ≤ 5 % esami successivi: ≤ 5 %
Numero donne con richiamo	primi esami: ≤ 5 %

intermedio anticipato da II livello	esami successivi: ≤ 5 %
Tasso di invio ad approfondimento diagnostico	primi esami: <7% esami successivi: <5%
Tasso di approfondimenti per esami invasivi	nessuno, solo monitoraggio
Rapporto tra diagnosi istologica benigna e maligna nelle donne sottoposte a biopsia chirurgica o intervento	primi esami: ≤ 1:1 esami successivi: ≤ 1:2
detection rate	nessuno, solo monitoraggio
Proporzione di tumori di stadio ≤ II diagnosticati allo screening	esami successivi: ≤ 25 %

Raccomandazioni:

Donna in fascia di età <40 anni

La mammografia è consigliata solo su indicazione clinica (es. presenza di sintomi)

Donna in fascia di età 40-49 anni

In assenza di un programma di screening organizzato la valutazione dei pro e contro: se la scelta della donna è pro mammografia, è consigliato l'esame annuale.

In presenza di un programma di screening organizzato che preveda l'invito della fascia d'età 45-74 anni, le donne di età 45-49 anni sono invitate attivamente a partecipare al programma (la mammografia è proposta con periodicità annuale).

Donna in fascia di età 50-69 anni

L'indicazione è quella di partecipare al programma di screening organizzato con mammografia ad intervallo biennale

Donna in fascia di età 70-74 anni

In assenza di un programma di screening organizzato è consigliata la mammografia ad intervallo biennale (l'età a cui interrompere i controlli è valutata in base all'attesa di vita e alla eventuale presenza di co-morbidità)

In presenza di un programma di screening organizzato che preveda l'invito della fascia d'età 45-74 anni le donne di età 70-74 anni sono invitate attivamente a partecipare al programma (mammografia è proposta con periodicità biennale).

Donna in fascia di età ≥ 75 anni

Dopo i 75 anni l'età in cui interrompere i controlli è valutata in base all'attesa di vita e alla eventuale presenza di co-morbidità

Donna sana con rischio aumentato su base genetica documentato da consulenza genetica oncologica.

Deve essere seguita presso un centro di Genetica Medica con un programma di sorveglianza

Diagnostica senologica

Le specifiche e le raccomandazioni di seguito illustrate, si riferiscono sia ai percorsi di screening di 1° e 2° livello sia al percorso clinico.

L'integrazione dell'attività senologica di screening organizzato con l'attività clinica svolta in strutture ospedaliere o territoriali aziendali, migliora l'offerta in senso quantitativo e qualitativo, consentendo di:

- prendere in carico la paziente durante il percorso diagnostico di screening o in caso di segni clinici
- liberare le liste CUP da posti occupati impropriamente per indagini spontanee e non organizzate in donne asintomatiche, a scapito di quelle pazienti che, per patologia o per fascia d'età, non rientrano nei programmi di screening, ma che comunque necessitano ugualmente di controlli periodici.

Integrando il programma di screening e la senologia clinica in un unico percorso condiviso e parallelo aziendale distinguiamo sostanzialmente due livelli diagnostici in senologia, effettuati nelle strutture radiologiche aziendali, sia in donne asintomatiche che sintomatiche, di qualsiasi età, che vogliono sottoporsi ad attività preventiva o diagnostica senologica clinica:

1° livello diagnostico:

MAMMOGRAFIA, effettuata in tutte le strutture aziendali

2° livello diagnostico:

- indagini a bassa complessità (**VISITA CLINICA ed ECOGRAFIA**)
- indagini a media complessità (**FNA, CORE BIOPSY, DUTTOGALATTOGRAFIA**)
- indagini ad elevata complessità (**VABB, Risonanza Magnetica**)

Nell'ambito dello screening mammografico l'accesso avviene in seguito all'adesione all'invito ricevuto per lettera di partecipare al programma regionale.

- Mammografia

E' la prima indagine diagnostica in donne di età >40 aa in quanto:

- permette l'esplorazione completa delle mammelle,
- ha elevata sensibilità (98,5% nelle mammelle a prevalente contenuto adiposo) e specificità, specialmente per lesioni di diametro < a 2 cm, evitando ulteriori approfondimenti in lesioni inequivocabilmente benigne (lipomi, fibroadenomi calcifici, ecc.),
- definisce l'estensione e la mono-multifocalità di lesioni sospette.

Indicazioni	<ul style="list-style-type: none">• screening di 1° livello• presentazione clinica incidentale• presentazione clinica da auto-esame• presentazione clinica da visita specialistica• follow-up di lesioni benigne e maligne
Proiezioni	<p>Due proiezioni standard:</p> <ul style="list-style-type: none">• cranio-caudale• obliqua a 45°

Segni di semeiotica mammografica	<ul style="list-style-type: none"> • nodulo • distorsione • micro-calcificazione • addensamenti asimmetrici
Il referto obbligatoriamente contiene:	<ul style="list-style-type: none"> • indicazione all'esame • i segni di semeiotica su elencati • il numero di lesioni osservate • la sede di ogni lesione • la dimensione di ogni lesione • le conclusioni diagnostiche con classe BI-RADS* • l'eventuale indicazione ad esami di 2° livello

*** Classificazione BI-RADS**

L'American College of Radiology (ACR) ha stabilito il reporting Breast Imaging e Data System (BI-RADS) per guidare la routine diagnostica del cancro al seno. Il sistema BI-RADS è il prodotto di una collaborazione tra i vari comitati della ACR, il National Cancer Institute, i Centri per il Controllo e la Prevenzione, la FDA, l'American Medical Association, l'American College of Surgeons e l'American College of Pathologists.

Il sistema BI-RADS deve guidare radiologi, anatomico-patologi, chirurghi ed oncologi per standardizzare l'interpretazione delle mammografie, facilitando il processo decisionale assistenziale e l'analisi statistica ai fini di rendicontazione e ricerca.

Classe	Descrizione	Rischio di malignità	Commenti
R0	Esame incompleto/inadeguato		Ripetere la mammografia o porre indicazione ad altra metodica.
R1	Quadro normale Esame negativo	0,05%	Continuare la mammografia di screening annuale per le donne di 40 anni di età o più.
R2	Reperto benigno	0,05%	Continuare la mammografia di screening annuale per le donne con 40 anni di età o più. Questa classe identifica i casi con una conclusione tipicamente benigna (cisti, fibroadenoma, ecc.).
R3	Reperto probabilmente benigno, con significato incerto	<2%	Di solito, richiesta una ecografia ad integrazione dell'indagine. Nella classe 3 può essere richiesta la biopsia.
R4	Anomalia Sospetto	25-50%	Nella classe 4 le anomalie in maggioranza sono benigne, ma possono richiedere la biopsia.
	4a	Sospetto basso	
	4b	Sospetto intermedio	
	4c	Sospetto moderato, non tipico	
R5	Altamente suggestivo di malignità	75-99%	La mammografia evidenzia segni tipici di malignità. La classe 5 richiede sempre la biopsia.

R6	Paziente con lesione maligna già nota		
-----------	--	--	--

Ecografia

La mammografia può essere completata o sostituita da un'ecografia, secondo lo schema di seguito riportato:

Indicazioni	<ul style="list-style-type: none"> • Seno denso a scarso contrasto radiografico • Primo esame in paziente sintomatica, in gravidanza o allattamento o in donne con età < a 40 aa • Addensamento asimmetrico ghiandolare • Definizione di una lesione focale di nuova insorgenza o di primo riscontro mammografico • Integrazione della mammografia in donne con protesi estetica o esiti di mammoplastica additiva • Prelievo eco-guidato per cito/micro-istologia • Studio del cavo ascellare • Reperaggio chirurgico
Il referto obbligatoriamente contiene:	<ul style="list-style-type: none"> • indicazione all'esame • il numero di lesioni osservate • la sede di ogni lesione • la dimensione di ogni lesione • segni semeiotici (solida, cistica, ecc.) • le conclusioni diagnostiche con classe BI-RADS* • l'eventuale indicazione ad ulteriori approfondimenti

* Classificazione BI-RADS

La classificazione BI-RADS guida anche il referto ecografico:

Classe	Descrizione	Commenti
E0	Esame incompleto/inadeguato	
E1	Quadro normale Esame negativo	
E2	Reperto benigno	
E3	Reperto probabilmente benigno, con significato incerto	Preferibile prelievo cito/micro-istologico
E4	Anomalia Sospetto	Obbligatorio prelievo cito/micro-istologico
	4a	Sospetto basso
	4b	Sospetto intermedio
	4c	Sospetto moderato, non tipico

E5	Altamente suggestivo di malignità	Obbligatorio prelievo cito/micro-istologico
E6	Paziente con lesione maligna già nota	

Raccomandazioni:

Tutte le donne che eseguono un'ecografia della mammella, devono ricevere contestualmente una valutazione del corrispondente cavo ascellare

Risonanza Magnetica

La Risonanza Magnetica (RM) ha un'elevata sensibilità (85-98%) ed un'elevata specificità (95%) nella diagnosi di neoplasia mammaria, che tuttavia in nessun caso escludono la cito/micro-istologia.

Numerosi studi sconsigliano l'uso di routine e definiscono specifiche situazioni in cui non sono realizzabili altre metodiche o in cui altre metodiche hanno prodotto conclusioni non definitive o per particolari indicazioni cliniche come riportato di seguito:

Indicazioni	Descrizione	Commento
Donne a rischio genetico	<ul style="list-style-type: none"> • Sorveglianza di pazienti con alto rischio genetico, dopo mx ed ecografia 	
Valutazione pre-chirurgica	<ul style="list-style-type: none"> • Completamento diagnosi di carcinoma lobulare infiltrante • Pz. con età < 60 aa. e discrepanza volumetrica > 1 cm. della lesione tra il reperto mx ed ecografico • Pz. eleggibili a partial breast irradiation sulla base del reperto biptico e di imaging convenzionale 	
Biopsia	<ul style="list-style-type: none"> • Lesioni fortemente sospette, • Lesioni aspecifiche o sospette > 5 mm • Aree di enhancement > 10 mm 	non visibili a mx ed ecografia
Diagnosi di recidiva	<ul style="list-style-type: none"> • Differenziare fibrosi/recidiva 	Elevata sensibilità anche nelle fasi immediatamente post-chirurgiche o radioterapiche
Chemioterapia neo-adiuvante	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoraggio 	<ul style="list-style-type: none"> • Visualizza il residuo vitale • Differenzia il residuo di malattia/fibrosi/necrosi • Individua risposta precoce
CUP SYNDROME cT0N+/M+	<ul style="list-style-type: none"> • Presenza di linfonodi metastatici ascellari o della parete toracica in presenza di imaging o biopsia negativi. 	Il 2-7% di tutti i nuovi casi di tumore solido, vengono diagnosticati sulla base della loro diffusione metastatica. Di questi il 5% ha sede nei linfonodi ascellari.
Protesi ed impianti	<ul style="list-style-type: none"> • Integrità/patologia impianto protesico (senza m.d.c.) 	

autologhi	<ul style="list-style-type: none"> • Studio impianto e parenchima residuo in pz. operate per ca mammario 	
-----------	---	--

Alcune indicazioni devono essere oggetto di discussione multidisciplinare:

<ul style="list-style-type: none"> • Seno denso
<ul style="list-style-type: none"> • Margini positivi dopo chirurgia conservativa
<ul style="list-style-type: none"> • Malattia multifocale, multicentrica o bilaterale già evidenziata da altre metodiche
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti candidate a mastectomia per skin/nipple sparing, valutazione della distanza tra la lesione e il complesso areola-capezzolo
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti in gravidanza
<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con lesione B3 all'ago-biopsia

Il referto deve obbligatoriamente contenere:

<ul style="list-style-type: none"> • Indicazione all'esame
<ul style="list-style-type: none"> • Aree e tipologia di enhancement
<ul style="list-style-type: none"> • Sede e dimensioni della o delle focalità
<ul style="list-style-type: none"> • Rapporti con i tessuti circostanti, in particolare complesso areola/capezzolo
<ul style="list-style-type: none"> • Ipotesi di natura
<ul style="list-style-type: none"> • Presenza, sede e dimensioni di eventuali linfonodi sospetti

Raccomandazioni:

L'ecografia mirata (second look) evidenzia la lesione, nell'80% dei casi sulla guida delle indicazioni RM, lesioni non precedentemente evidenziate all'indagine ultrasonografica. Solo dopo second look ecografico negativo è indicata la biopsia o il reperimento RM.

E' opportuno eseguire la RM nella seconda settimana del ciclo mestruale e, nelle donne in menopausa, dopo 1-2 mesi di sospensione di eventuale terapia sostitutiva ormonale.

La RM deve essere eseguita da personale che afferisce a UFDS 2.

Il ritardo nel Piano Terapeutico della paziente legato all'indicazione a RM ed eventuali approfondimenti non deve essere superiore ad un mese.

I risultati della RM devono essere interpretati alla luce dei risultati della "triplice valutazione" e possono modificare il Piano Terapeutico solo nel corso di una discussione clinica in un ambito multi-disciplinare.

Radiologia senologica interventistica

Una lesione mammaria clinicamente evidente o screen detected, come già detto, deve essere sottoposta alla "triplice valutazione". Avendo già chiarito il ruolo dell'esame clinico e della diagnostica per immagini, questo capitolo definisce il quadro delle indagini biottiche, in considerazione del fatto che la diagnosi deriva da una correlazione tra i dati clinici, strumentali radiologici e patologici.

L'utilizzo di tecniche biottiche preoperatorie a bassa invasività si è sviluppato parallelamente alla diffusione delle metodiche di screening, e nell'ambito della moderna diagnostica senologica, la scelta della metodica dipende dall'esperienza del radiologo e dell'anatomo-patologo e da alcune considerazioni cliniche:

METODICA	GUIDA	INDICAZIONI
Citologia ago-aspirativa con ago sottile o Fine Needle Aspiration Citology (FNAC)	ETG	Lesioni cistiche
Biopsia percutanea o Core Biopsy (CB)	ETG (MX) (RM)	Lesioni formanti massa, opacità, distorsioni, addensamenti o grossi cluster di microcalcificazione ad alto sospetto radiologico**
Vaccum Assisted Breast Biopsy (VABB)	Stereotassi MX	Micro-calcificazioni Distorsioni architettrali Piccole opacità di massa sospette e visibili solo a MX Diagnosi inadeguate con FNAC e NCB***
	Stereotassi RM	Lesioni sospette non visibili a mammografia ed ecografia (anche dopo un second look ecografico)

**Nel caso di microcalcificazioni visibili a MX, verificarne sempre la presenza con RX del frustolo campionato

***Diagnosi che non correlano con classi BI-RADS o microcalcificazioni assenti al controllo RX dei frustoli NCB

Raccomandazioni:

Nel caso di linfonodi ascellari, palpabili o visibili ecograficamente, è indicata la FNAC o NCB

La RM trova indicazione pre-chirurgica:

- Valutazione del tumore residuo dopo chemioterapia neoadiuvante
- Valutazione di recidiva locale
- Ricerca di carcinoma occulto
- Stadiazione loco-regionale (multicentricità, infiltrazione del muscolo pettorale)

4. Anatomia Patologica

Le attività dell'Anatomia Patologica, nell'ambito delle lesioni mammarie, sono finalizzate alla definizione della diagnosi citologica ed istologica dei prelievi cito-istologici della fase diagnostica e dei pezzi operatori.

Diagnosi cito-istologica pre-operatoria

L'**esame citologico**, che consente di valutare al microscopio le cellule prelevate dalla lesione e di classificarle secondo 5 categorie, viene effettuato:

METODICA	GUIDA	INDICAZIONI
Prelievo di secrezioni		Secrezioni spontanee o provocate del capezzolo
Citologia ago-aspirativa con ago sottile o Fine Needle Aspiration Citology (FNAC)	ETG	Lesioni cistiche o solide, clinicamente o ecograficamente rilevabili

Raccomandazione:

In caso di FNAC è indispensabile la presenza durante il prelievo di un anatomo-patologo esperto

per la valutazione dell'adeguatezza del materiale e la correlazione tra imaging e citologia (ripetizione ago-aspirato VS indicazione a biopsia, nei casi dubbi).

Tab. Categorie Citologiche (E.G. IV – 2006)

Classe istologica	Descrizione
C1	Inadeguato
C2	Lesione benigna
C3	Lesione a potenziale di malignità incerto ($\geq 80-85\%$) (discussione multidisciplinare di tutti i fattori di rischio)
C4	Lesione sospetta, probabilmente maligna ($\geq 80-90\%$)
C5	Lesione maligna

L'esame microistologico viene effettuato su frustoli di tessuto prelevati dalla lesione sotto guida ecografica, mammografica o di Risonanza magnetica, mediante:

METODICA	INDICAZIONI
Biopsia percutanea o Needle Core Biopsy (NCB)	Lesioni formanti massa, opacità, distorsioni, addensamenti o grossi cluster di micro-calcificazione ad alto sospetto radiologico**
Vaccum Assisted Breast Biopsy (VABB)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ microcalcificazioni, distorsioni architetture, piccole opacità di massa sospette visibili solo alla MX (R3- R4- R5) ▪ Lesioni sospette non visibili a mammografia ed ecografia (anche dopo un second look ecografico) ▪ Diagnosi inadeguate con FNAC e CB***

Il materiale biptico da NCB e VABB è idoneo allo studio immunocitochimico dell'espressione recettoriale, della cinetica proliferativa e dello status HER2. E' utile lo studio di questi fattori nella fase pre-operatoria in tutte quelle pazienti in cui potrebbe essere indicata una terapia neo-adiuvante o che, per qualsiasi motivo, non sono eleggibili a chirurgia.

La classificazione delle cinque categorie diagnostiche del referto istologico è analoga a quella citologica:

Tab. Categorie Micro-istologiche (E.G. IV – 2006)

Classe istologica	Descrizione
B1	Inadeguato o tessuto normale
B2	Lesione benigna
B3	Lesione a potenziale malignità incerto (discussione multidisciplinare di tutti i fattori di rischio)
B4	Lesione sospetta, probabilmente maligna
B5	Lesione maligna

B5a	Lesione maligna in situ
B5b	Lesione maligna invasiva
B5c	Lesione maligna non definibile
B5d	Altra malignità

La qualità degli esami citologici e micro-istologici è monitorata da una serie di indicatori:

	Standard %	Obiettivo %
Indicatore per citologia FNAC		
Sensibilità assoluta	➤ 60	➤ 70
Sensibilità completa	➤ 80	➤ 90
Specificità	➤ 55	➤ 65
Valore predittivo positivo C5	➤ 98	➤ 99
Falsi negativi	< 6	< 4
Falsi positivi	< 1	< 0,5

Indicatori per istologia CB		
Sensibilità assoluta	➤ 70	➤ 80
Sensibilità completa	➤ 80	➤ 90
Specificità	➤ 75	➤ 85
Valore predittivo positivo C5	➤ 99	➤ 99,5
Falsi negativi	< 6	< 4
Falsi positivi	< 0,5	< 0,1

Diagnosi su materiale chirurgico

Il materiale chirurgico deve essere sottoposto ad esame istologico al fine di definire la corretta stadiazione patologica della malattia ed i parametri bio-funzionali e fenotipici utili alla pianificazione del successivo percorso terapeutico o di follow-up.

Le indagini immunohistochimiche vengono utilizzate sia per la diagnosi isto-patologica e la caratterizzazione di tipi cellulari, sia nello studio di indicatori predittivi. Tali metodiche richiedono l'impiego di personale tecnico adeguatamente preparato.

La definizione dei margini di resezione e la classificazione C4 o B4 possono porre l'indicazione ad un esame istologico intra-operatorio.

Raccomandazioni:

Evitare di sezionare il pezzo operatorio al fine di facilitare l'orientamento del pezzo e la valutazione delle dimensioni

Negli interventi di tipo conservativo è necessario il posizionamento di reperi per facilitare l'orientamento del pezzo operatorio

Nelle lesioni non palpabili è utile allegare i radiogrammi del pezzo operatorio per facilitare il campionamento

Marcatori bio-funzionali

La diagnostica anatomo-patologica delle lesioni mammarie, che si è considerevolmente affinata nel corso degli ultimi anni, vede oggi l'utilizzo integrato di diverse informazioni, fornite da indicatori biologici e da fattori clinico-patologici, secondo modelli decisionali che consentono l'identificazione di sottogruppi a diverso rischio. La classificazione dei sottogruppi è riportata nella Tab. 4 del primo capitolo.

Tab. XX Marcatori bio-funzionali

indicatore	metodica	dati riportati sul referto	significato
Recettori per ormoni steroidei	immunoistochimica	Valutazione % di recettori per estradiolo (ER) e progesterone (PR) RO fra 1% e 9% equivoco (St. Gallen 2015)	Espressione di differenziamento: → fattore prognostico → indicatore di risposta al trattamento
Indice di proliferazione	Ki-67 labeling index	Espressione (% di nuclei positivi) valutato nel fronte d'infiltrazione o in spot con maggiore concentrazione di positività. Cut-off 20%	Espressione di attività proliferativa: → Fattore prognostico
c-erb-2 o neu	Immunoistochimica +/- ibridizzazione in situ (FISH, CISH, ISH)	Sovra-espressione	Espressione di crescita e di differenziamento: → fattore prognostico → indicatore di risposta al trattamento
Marcatori mio-epiteliali e luminali	immunoistochimica	P63, CK5/6, calponina, CD10, SMA	Valutazione dell'infiltrazione in casi dubbi
Marcatori di giunzione cellulo-cellulare	immunoistochimica	E-caderina, CK34betaE12	Differenziazione citotipo

TAB. DELLA VALUTAZIONE IMMUNOISTOCHIMICA DI HER-2



Il referto anatomico-patologico

Il referto anatomico-patologico deve contenere i principali parametri utili alla corretta stadiazione anatomopatologica ed al risk assessment:

<ul style="list-style-type: none">▪ Istotipo, dimensioni della lesione e stato dei margini.▪ Presenza di eventuali altre lesioni neoplastiche	In base alla classificazione TNM riportata in Tab 1 e in base alla classificazione secondo WHO 2017, riportata in tabella 2
Grado di differenziazione	Definire il grado 1, 2 e 3 sulla base di formazione di ghiandole e tubuli, pleomorfismo nucleare, conta mitotica (sec. Elston e Ellis)
Eventuale invasione vascolare (potenziale metastatico) Margini di exeresi	Segnalare la presenza di aggregati neoplastici nei vasi linfatici o artero-venosi, peri-tumorali Carcinoma Duttale in Situ-(DCIS): negativi \geq a 2mm Carcinoma infiltrante(IBC): negativi \geq a 1mm vicino (close) \leq a 1mm positivi in china (inkeded)
marcatori bio-funzionali	Il referto riporta la metodica di indagine e lo stato dei marcatori (vedi Tab.)
stato linfonodale	Il referto riporta il numero di linfonodi asportati , l'eventuale n. di linfonodi con malattia metastatica, l'aspetto morfologico del linfonodo metastatico, le dimensioni ed il numero delle metastasi e, se è richiesto ed il pezzo operatorio è stato opportunamente contrassegnato con reperi, il livello di interessamento del cavo ascellare.

5. Chirurgia Senologica

Le attività della Chirurgia Senologica, nell'ambito del carcinoma mammario, si realizzano presso le strutture della S.C.Grandi Ustionati e Chirurgia Plastica, descritte nel 1° volume.

Inoltre, l'equipe chirurgica collabora e partecipa alle attività diagnostiche presso le sedi della diagnostica per immagini, come descritto nei precedenti capitoli, e fa parte del DMT.

Dopo l'inquadramento clinico-strumentale, le pazienti vengono valutate dal DMT "Mammella" per essere avviate al percorso terapeutico più appropriato.

Indicazioni alla chirurgia

L'indicazione all'intervento viene posta nell'ambito di una discussione multidisciplinare e dipende da quanto emerso dalla diagnostica per immagini e dagli esami cito-microistologici:

Diagnosi	Fattori clinico-strumentali	intervento
CARCINOMI NON INVASIVI		
Ca duttale in situ (DCIS) e Ca lobulare in situ pleomorfo (LCIS)	rapporto lesione/volume mammario favorevole	Quadrantectomia (linfonodo sentinella in casi selezionati)
	rapporto lesione/volume mammario sfavorevole, diffuso e controindicazione a RT adiuvante	mastectomia semplice o skin/nipple sparing, , biopsia del linfonodo sentinella ed eventuale ricostruzione
CARCINOMI MICROINVASIVI		
- Intervento analogo al carcinoma invasivo		
CARCINOMI INVASIVI		
	rapporto lesione/volume mammario favorevole	quadrantectomia e biopsia del linfonodo sentinella
	rapporto lesione/volume mammario sfavorevole, multicentrico, recidive in pregresse QUART(quadrante + RT), impossibilita' a eseguire RT adiuvante	mastectomia totale o skin/nipple sparing, , biopsia linfonodo sentinella ed eventuale ricostruzione
MALATTIA DI PAGET		
Se associato a carcinoma invasivo		vedi trattamento carcinoma invasivo
Se associato a carcinoma non invasivo		vedi trattamento carcinoma non invasivo
Se non evidenza di malattia parenchimale		quadrantectomia centrale
	se esito estetico non soddisfacente o se controindicazione a RT	mastectomia ed eventuale ricostruzione
<p><i>Se il linfonodo sentinella è positivo per macrometastasi si procede a dissezione ascellare di completamento a meno che non si partecipi a Trial Clinici.</i></p> <p><i>Se il linfonodo sentinella è positivo per micrometastasi non si procede a dissezione ascellare di completamento.</i></p> <p><i>In tutti i casi di secondarietà linfonodali ascellari già note pre-operatoriamente deve essere eseguita la dissezione ascellare di principio</i></p>		
CARCINOMI MAMMARI LOCALMENTE AVANZATI		
	Se operabile dopo CT	In relazione alla risposta alla CT eccetto che nella mastite carcinomatosa
CARCINOMA MAMMARIO BILATERALE		
		Valutare i due tumori separatamente
METASTASI LINFONODALI SENZA EVIDENZA DI TUMORE MAMMARIO – CUP SYNDROME		
		dissezione ascellare radicale + RT e CT
ALTRE NEOPLASIE CHE POSSONO INSORGERE NELLA MAMMELLA (sarcomi, linfomi , angiosarcomi, metastasi di altri tumori)		vedi linee guida specialistiche

Nelle neoplasie non palpabili si richiede il reperaggio della lesione, sotto guida ecografica o stereotassica (mammografica), mediante marcatura con carbone vegetale.

Chirurgia dopo chemio-endocrino terapia neoadiuvante

CHIRURGIA MAMMARIA		
tumori non suscettibili di chirurgia conservativa di prima istanza	in relazione alla risposta alla terapia e al rapporto lesione/volume mammario finale	quadrantectomia o mastectomia con o senza ricostruzione
tumori multicentrici	Indipendentemente dalla risposta alla terapia	mastectomia con o senza ricostruzione
tumori localmente avanzati	in relazione alla risposta alla terapia	quadrantectomia o mastectomia con o senza ricostruzione
CHIRURGIA ASCELLARE		
N (stato linfonodale) positivo prima della chemioterapia	nessuna risposta	dissezione linfonodale ascellare
N positivo prima della chemioterapia	negativizzato	linfonodo sentinella o dissezione ascellare da discutere in ambito di DMT
N negativo prima della chemioterapia		linfonodo sentinella
NELLA MASTITE CARCINOMATOSA INDIPENDENTEMENTE DALLA RISPOSTA, L'INDICAZIONE CHIRURGICA È SEMPRE MASTECTOMIA CON O SENZA RICOSTRUZIONE E DISSEZIONE ASCELLARE .		

Se la paziente è candidata a chemioterapia neoadiuvante è sempre richiesto il reperaggio della lesione anche se palpabile eccezion fatta per le lesioni multicentriche e per la mastite carcinomatosa.

Raccomandazioni agli operatori per il posizionamento del centraggio

I centraggi preoperatori di lesioni non palpabili già accertate biotticamente, eseguiti sempre con marcatura in carbone, vengono eseguiti, previa programmazione concordata con il Chirurgo Senologo, presso la Radiologia del PO Villa Scassi.

Nello specifico:

1. Il centraggio ecoguidato deve essere posizionato a paziente supina, con l'arto superiore nella stessa posizione che assumerà in fase chirurgica; il centraggio stereotassico mammografico non potendo essere effettuato nella stessa posizione della fase chirurgica dovrebbe essere eseguito preferibilmente in presenza del chirurgo che opererà la lesione.

Nel referto del reperimento deve essere sempre indicata la distanza della lesione dal piano muscolare e cutaneo.

Nel referto del reperimento deve essere sempre indicata la proiezione in cui è stato effettuato il centraggio, il grado di compressione, la distanza dal piano caudale e craniale.

2. Il reperimento con carbone vegetale è preferibile per costi e per comodità di programmazione non essendo vincolato alla tempistica chirurgica, pertanto risulta il metodo di scelta, potendo essere effettuato anche 30' prima dell'intervento

Chirurgia Plastica Ricostruttiva

La chirurgia Plastica Ricostruttiva fa parte integrante del trattamento delle neoplasie della mammella, allo scopo di offrire alle donne un percorso chirurgico che garantisca il rispetto della radicalità oncologica insieme al rispetto per il risultato estetico.

Gli elementi di valutazione per la scelta dell'approccio chirurgico estetico devono considerare:

- l'età e la storia clinica della paziente (abitudini tabagiche)
- la forma, il volume e la ptosi controlaterale
- la qualità e la quantità dei tessuti residui
- l'eventuale indicazione a radioterapia post-operatoria
- le aspettative della paziente.

La scelta, quindi, può andare dal semplice rimodellamento, che viene sempre eseguito dal chirurgo senologo anche per gli interventi meno demolitivi, alle tecniche più elaborate di plastica mammaria e di simmetrizzazione della mammella controlaterale.

Per le tecniche più complesse e squisitamente di pertinenza della Chirurgia Plastica, oggi la scelta si orienta tra la ricostruzione con protesi e la ricostruzione con tessuti autologhi, immediata o differita.

La ricostruzione immediata limita il disagio sociale, evita un ulteriore gesto chirurgico e consente al Chirurgo Plastico di intervenire su tessuti trofici in assenza di aderenze e fibrosi.

Tuttavia, nelle donne in cui la chirurgia demolitiva ha causato un importante deficit cutaneo e/o muscolare, normalmente per tumori in stadio più avanzato, la ricostruzione differita deve essere la prima scelta anche per garantire la celerità di un eventuale radio-terapia post-operatoria.

Le opzioni ricostruttive comprendono:

quadrantectomia e rimodellamento (normalmente eseguiti dal Chirurgo Senologo)	<ul style="list-style-type: none">▪ rimodellamento in corso di quadrantectomia,▪ rimodellamento con trapianto di tessuto adiposo autologo (cd lipofilling)
ricostruzione con tessuti autologhi con e senza protesi	tecnica microchirurgica <ul style="list-style-type: none">▪ lembi TRAM (traverse rectus abdominis myocutaneous)▪ lembi DIEP (deep inferior epigastric perforator)▪ lembo del muscolo gran dorsale.

presidi protesici	La ricostruzione immediata prevede l'impianto, a seconda dei casi, di protesi o espansori mammari in una tasca sotto il muscolo pettorale e dentato anteriore
Ricostruzione del complesso areola-capezzolo	Ricostruzione con parte del controlaterale o con lembi locali (esistono numerose tecniche validate). L'areola può essere ricostruita utilizzando un innesto della controlaterale, se quest'ultima ha un diametro > 4 cm, o dalla regione inguinale oppure mediante tatuaggio.

Raccomandazioni:

Nelle mammella piccola è indicato l'uso della protesi definitiva e la eventuale simmetrizzazione della mammella controlaterale.

In caso di utilizzo di espansore, terminate le eventuali terapie (CT e/o RT), la Paziente sarà sottoposta ad intervento chirurgico di sostituzione dell'espansore con la protesi definitiva e ad adeguamento della mammella controlaterale per riequilibrare lo schema corporeo.

In caso di mammelle grandi e ptosiche è indicata la mastectomia con riduzione cutanea (cd skin reducing) con incisione a T rovesciata; in questi casi la mammella controlaterale sarà sottoposta allo stesso trattamento o a una mastoplastica riduttiva con mastopessi, a seconda del caso.

Il tempo finale della ricostruzione, dove è necessario, consiste nella ricostruzione del complesso areola-capezzolo.

6. Medicina Nucleare

Il Linfonodo Sentinella

Per linfonodo sentinella si intende il primo linfonodo che riceve per via linfatica le cellule del tumore mammario. Quindi sarà anche il primo Linfonodo a captare il nanocolloide, iniettato in sede peritumorale.

La procedura trova indicazioni nel caso di tumore mammario con linfonodi ascellari clinicamente negativi.

Non costituiscono controindicazione né la gravidanza (controindicazione relativa, non assoluta per la bassa dose di esposizione) né la multifocalità e multicentricità della neoplasia primitiva.

La tecnica prevede iniezione intradermica di Albumina umana colloidale con dimensioni medie delle micelle inferiori ad 1 micron. Sostanzialmente l'unico prodotto commerciale registrato con la finalità di studio dei linfatici è il Nanocoll® (micelle < 80nm) che quindi va considerato il farmaco di riferimento. Il prodotto viene marcato con 99mTecnecio.

Volume da iniettare: 0,2-0,4 cc.; Siringa con ago 23-25G.

Attività: dipende dall'intervallo fra somministrazione ed intervento chirurgico, condizionato dall'organizzazione locale (consigliabile comunque non superare le 24 h). All'atto dell'intervento bisogna calcolare di avere disponibile una attività totale di circa 3.7 MBq.

Dopo l'iniezione, bisogna fare un massaggio appropriato della zona per facilitare il transito della linfa radioattiva verso i linfonodi.

Dopo identificazione scintigrafica mediante Gamma Camera, viene posto marker nella sede cutanea dove verrà effettuata chirurgia radioguidata.

Al momento dell'intervento in sala operatoria, il Chirurgo, su indicazione del Medico Nucleare, asporterà il linfonodo sentinella che verrà inviato all' Anatomico Patologo.

7. Oncologia Medica

La terapia sistemica, nelle diverse fasi della malattia, deve sempre tenere conto della prognosi e della qualità della vita della paziente in termini psico-fisici e si pone i seguenti obiettivi:


Pazienti operate Stadio I-II e IIIa	Terapia adiuvante	Aumentare l'intervallo libero da malattia Aumentare la sopravvivenza globale
Pazienti candidate a mastectomia	Terapia neo- adiuvante	Incrementare la possibilità di chirurgia conservativa
Pazienti non operabili Stadio IIIB-IIIC		Incrementare le possibilità di indicazione alla chirurgia: <ul style="list-style-type: none"> ▪ di tipo conservativo ▪ mastectomia (obbligata nella mastite carcinomatosa)
Pazienti non operabili Stadio IV		Prolungare la sopravvivenza Migliorare la qualità della vita

Terapia adiuvante

Sulla base dell'esame istologico definitivo sul pezzo operatorio e nel corso della discussione multidisciplinare del DMT "Mammella", la terapia medica adiuvante ha lo scopo di ridurre il rischio relativo di recidiva e di morte ed è quindi finalizzata ad aumentare l'intervallo libero da malattia e la sopravvivenza globale.

La terapia medica adiuvante dovrebbe preferibilmente essere iniziata entro 60 giorni dal termine delle procedure chirurgiche.

La definizione del percorso terapeutico dipende dall'analisi integrata dei diversi fattori di rischio

il rischio di recidiva: 			
Istotipo tubulare, mucinoso, papillare		Istotipo duttale	
G1	G2	G3	
pT1a	pT1b	pT > 1 cm	pT > 2 cm
pN0	pN1mi		pN1-3
Assenza di invasione vascolare		Presenza di invasione vascolare	

Età < 35 aa	Età > 35 aa	Pre-menopausa	Post-menopausa
Ki-67 < 20%		Ki-67 > 20%	
ER >=1%		ER < 1%	
Assenza di HER-2		HER-2 (score 3+ o amplificato)	

altri fattori condizionanti:
Performance Status
Patologie concomitanti
Aspetti psico-sociali

La terapia adiuvante si avvale sostanzialmente di tre tipi di trattamento:

- chemioterapia
- terapia endocrina
- terapia anti HER-2

Schematicamente si può riassumere l'albero decisionale come segue:

HER-2 negativo ER positivo e/o PR positivo	pT1-2-3 pN0-pN1mi	pT1mic pT1a	pN0	Nessun trattamento (rischio basso) Considerare ormonoterapia Chemioterapia (rischio alto)
			pN1mi	Ormonoterapia
		pT1b pT2 pT3		Ormonoterapia +/- chemioterapia (rischio alto)
	N+	pN1		Ormonoterapia +/- chemioterapia (rischio alto)
		pN2-3		Ormonoterapia + chemioterapia

HER-2 positivo ER positivo e/o PR positivo	pT1-pT2-pT3 pN0-pN1mi	pT1mic pT1a pT1b	Ormonoterapia +/- chemioterapia e trastuzumab (rischio alto)
		pT 1b	Ormonoterapia +/- chemioterapia (rischio alto)
		pT 1c pT2 pT3	Ormonoterapia + chemioterapia e transtuzumab
	N+		Ormonoterapia +/- chemioterapia e transtuzumab

HER-2 positivo ER negativo PR negativo	pT1-pT2-pT3 pN0-pN1mi	pT1mic pT1a pT1b	Chemioterapia e trastuzumab (rischio alto)
		pT 1c pT2 pT3	Chemioterapia e transtuzumab
	N+		Chemioterapia e transtuzumab

HER-2 negativo ER negativo PR negativo	pT1-pT2-pT3 pN0-pN1mi	pT1mic pT1a pT1b	Chemioterapia (rischio alto)
		pT 1c pT2 pT3	Chemioterapia
	N+		Chemioterapia

Raccomandazioni:

Dopo il trattamento chirurgico la terapia adiuvante deve essere sempre considerata in relazione alla significativa riduzione delle ricadute che si ottiene .

La poli-chemioterapia deve contenere antracicline e taxani

Nelle pazienti operate con tumore HER-2 positivo, deve essere somministrato il trastuzumab, per un anno.

Se la paziente è candidata ad un regime con antraciclina seguito da un taxano, il trastuzumab deve essere iniziato in concomitanza con il taxano e poi in monoterapia fino al completamento di un anno complessivo di trattamento.

Nelle donne in premenopausa o perimenopausa con recettori ormonali positivi, dovrebbe essere considerata come prima opzione una terapia adiuvante con tamoxifene 20 mg/die per 5 anni. Se il rischio di recidiva risulta elevato allora si può considerare l'associazione con soppressione ovarica (LH-RH analogo) o utilizzo di inibitore dell'aromatasi e soppressione ovarica. Nelle donne ancora in premenopausa al termine dei 5 anni di trattamento con tamoxifene può essere considerata la prosecuzione per ulteriori 5 anni, rivalutando il rapporto rischio/beneficio; se in menopausa dopo 5 anni di Tamoxifene si può valutare la prosecuzione con ulteriori 5 anni di Letrozolo (sempre sulla base del rapporto rischio/beneficio)

Nelle donne in postmenopausa con recettori ormonali positivi candidate ad ormonoterapia adiuvante devono essere presi in considerazione gli inibitori dell'aromatasi (utilizzati da soli per 5 anni o in sequenza dopo tamoxifene, ciascuno per 2-3 anni).

L'utilizzo del tamoxifene in postmenopausa è limitato alle pazienti che rifiutano o presentano controindicazioni agli anti-aromatasi.

In alcuni sottogruppi di donne in postmenopausa trattate con 5 anni di tamoxifene, è raccomandato l'impiego di anti-aromatasi per ulteriori 5 anni; se trattate con inibitore dell'aromatasi si può valutare la prosecuzione per ulteriori 5 anni in base al rischio di recidiva ed al rapporto rischio/beneficio

Terapia neo-adiuvante

Il confronto tra terapia neo-adiuvante e terapia adiuvante nei tumori operabili non ha evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa in termini di mortalità, progressione di malattia e progressione a

distanza. Pertanto, lo scopo della terapia neo-adiuvante è finalizzato esclusivamente ad incrementare le indicazioni alla chirurgia conservativa sebbene la chemioterapia primaria presenti anche altri vantaggi :

-inizio tempestivo della terapia sistemica in pazienti con fattori biologici particolarmente aggressivi che si suppone debbano fare la terapia adiuvante

-valutazione *in vivo* della risposta alla terapia

-possibile prognosi migliore nel caso si ottenga una risposta completa

-possibilità di effettuare un test genetico laddove indicato in modo da programmare l'intervento chirurgico più adeguato

-

I tumori localmente avanzati, valutati inoperabili (Stadio IIIB, IIIC e carcinoma infiammatorio), sono invece candidati a terapia sistemica primaria allo scopo di permettere la successiva chirurgia. La chirurgia sarà generalmente demolitiva, tranne nelle pazienti che ottengono un'ottima risposta al trattamento primario. Nella mastite carcinomatosa è sempre indicata la mastectomia e dissezione ascellare .

Prima del trattamento la paziente deve essere rivalutata per:

- ristadiatione locale (RM)
- stadiazione per lesioni a distanza nello stadio III(TC torace,TC/ ecografia addominale, scintigrafia ossea) non indicato nello stadio I e II
- valutazione cardiologica con ecodoppler cardiaco.

Nel caso si ponga indicazione a resezione chirurgica, questa va programmata entro 6 settimane dal termine della terapia.

Raccomandazioni:

Prima di qualsiasi terapia sistemica primaria è raccomandata, sul materiale prelevato con la biopsia percutanea, la definizione dell'istotipo, del grading ,dello stato recettoriale (ER e PR), degli indici di proliferazione (Ki67/MIB-1) e lo stato di HER-2

Nelle pazienti HER2+ candidate a terapia sistemica primaria, è raccomandato il trastuzumab associato a chemioterapia

Terapia delle fasi avanzate

Per definire i possibili obiettivi del trattamento della malattia metastatica e la scelta del trattamento sistemico, devono essere considerate le caratteristiche cliniche e biologiche della malattia e le condizioni generali della paziente. La paziente deve essere coinvolta per comprendere le finalità del trattamento e partecipare alla scelta.

In base alle caratteristiche cliniche, la malattia metastatica può essere suddivisa in:

- situazioni a basso rischio di recidiva (malattia indolente)
- situazioni a medio/alto rischio di recidiva (malattia aggressiva).

Nella definizione di malattia indolente e malattia aggressiva rimane fondamentale il giudizio clinico, che si basa sulle caratteristiche riportate in Tab. XX

Raccomandazioni:

Nelle pazienti con tumori ormono-sensibili, HER-2 negativi e malattia indolente, la ormonoterapia è la prima opzione terapeutica.

Le pazienti con tumori ormono-sensibili HER-2 negativo in pre-menopausa, candidate a terapia ormonale per la malattia metastatica, il trattamento dovrebbe comprendere la soppressione ovarica con LH-RH associato a Tamoxifene, (se non eseguita precedente terapia ormonale), o ad inibitore dell'aromatasi (se già trattate con Tamoxifene). A questa associazione si può aggiungere in prima linea il CDK 4/6 inibitore (palbociclib).

Nelle pazienti con tumori ormono-sensibili ER 2 negativo in post-menopausa non pretrattate con ormonoterapia adiuvante o con stadio IV all'esordio, andrebbe utilizzata la terapia endocrina con inibitore dell'aromatasi o fulvestrant da soli o in associazione con CDK 4/6 inibitore. In caso di ripresa precoce di malattia al termine della terapia adiuvante o di comparsa di metastasi in corso di terapia adiuvante si può valutare l'utilizzo di fulvestran associato a CDK 4/6 inibitore oppure di everolimus exemestane.

La poli-chemioterapia va considerata in caso di malattia aggressiva o in assenza di recettori ormonali. La mono-chemioterapia può essere scelta nella malattia più indolente e circoscritta, nella paziente fragile e nella paziente anziana

Nei tumori HER-2 positivi, la chemioterapia deve essere combinata con farmaci anti-HER2

Follow-up

Il follow-up è il programma di sorveglianza a cui sono sottoposte le pazienti con l'obiettivo di individuare: precocemente complicanze correlate alle terapie eventuali recidive locali, al seno controlaterale e a distanza

Al momento non vi sono evidenze scientifiche che una diagnosi tempestiva di metastasi a distanza abbia una ricaduta sulla sopravvivenza, pertanto gli esami strumentali per la ricerca di lesioni secondarie si effettuano solo alla comparsa di segni e/o sintomi patognomonici. Tuttavia, qualora il rischio di ricaduta sia valutato medio-alto, cioè superiore al 30%, si ritiene di orientare il follow-up, almeno nei primi 5 anni, anche alla ricerca tempestiva di metastasi a distanza

Raccomandazioni:

Al di fuori di protocolli di ricerca, i programmi di follow-up prevedono:

- **visite cliniche periodiche (ogni 3-6 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i successivi 2 anni dopo il 5° anno a cadenza annuale)**
- **esecuzione di una mammografia annuale (la prima dopo 6 mesi dal termine del trattamento radioterapico).**

**In corso di trattamento con inibitori dell'aromatasi:
Mineralometria ossea Computerizzata (MOC) (ogni 2 anni)
Monitoraggio periodico di colesterolo e trigliceridi**

**In corso di trattamento con trastuzumab:
Eco-cardiografia e visita cardiologica (ogni tre mesi e a 6-12 mesi dal termine del trattamento)**

**In corso di trattamento con tamoxifene:
visita ginecologica e ecografia transvaginale (annuale, anche se non vi sono evidenze della sua utilità reale)**

8. Radioterapia

La maggior parte delle donne affette da neoplasia della mammella sono suscettibili di trattamento radioterapico nel corso della malattia:

- dopo chirurgia conservativa
- dopo mastectomia totale
- dopo chemioterapia neoadiuvante
- nelle recidive loco-regionali
- nella malattia metastatica

Le principali controindicazioni sono:

Generali		Performance status, logistica
Specifiche	Assolute	Gravidanza Incapacità a mantenere la posizione durante l'erogazione del trattamento Malattie del collagene in fase attiva
	Relative	Malattie del collagene in fase quiescente Macromastia Pregressa irradiazione degli stessi volumi

L'indicazione ed il piano terapeutico dipendono da una valutazione complessa, nell'ambito di discussioni collegiali, che prende in considerazione:

- dati clinici
- trattamenti integrati multimodali
- dati relativi alla descrizione dell'intervento: intervento chirurgico – dati patologici – dati strumentali
- fattori di rischio
- coinvolgimento della paziente nella scelta terapeutica

Dopo chirurgia conservativa e mastectomia

La radioterapia dopo chirurgia conservativa o dopo mastectomia (nelle pazienti ad alto di rischio di recidiva) riduce il rischio di sviluppare una recidiva omolaterale e aumenta la sopravvivenza globale.

Timing del trattamento radiante

Per le donne che non hanno indicazione alla chemioterapia adiuvante, l'intervallo tra l'intervento chirurgico e l'inizio della Radioterapia deve essere inferiore a 120 gg.

Per le donne candidate a chemioterapia adiuvante contenente Taxani - Antracicline, l'intervallo dalla conclusione della Chemioterapia e all'inizio della radioterapia deve essere maggiore a 15 giorni.

Il volumi ed i frazionamenti dipendono dalla valutazione integrata dei dati clinici e dei fattori di rischio e dei trattamenti ricevuti.

Carcinoma duttale in situ	
Precedente trattamento	Indicazione
Chirurgia conservativa	<ul style="list-style-type: none"> • RT mammella in toto
	<ul style="list-style-type: none"> • RT mammella in toto + BOOST • Considerare età $\leq 45/50$ anni/ alto grado / stato dei margini/ dimensioni
	<ul style="list-style-type: none"> • NO RT • Considerare età > 50 anni /intermedio/ basso grado / margini negativi
Mastectomia	<ul style="list-style-type: none"> • NO RT se MARGINI NEGATIVI
Carcinoma Lobulare in SITU	<ul style="list-style-type: none"> • NO RT

Carcinoma invasivo – Stadi I-II-III		
Precedente trattamento	pTN	Indicazione
Chirurgia conservativa	≥ 4 LFN ascellari positivi	<ul style="list-style-type: none"> • RT su mammella in toto +/- BOOST + rete linfatica regionale
	1-3 LFN ascellari positivi	<ul style="list-style-type: none"> • RT su mammella in toto +/- BOOST • RT su rete linfatica regionale in base alla presenza di fattori di rischio (rischio alto: età, dimensioni, G, stato recettoriale, LVSI, %N+/n° escissi)
	LFN ascellari negativi	<ul style="list-style-type: none"> • RT su mammella in toto +/- BOOST • opzione no RT (pazienti di età > 70 anni, T1 con recettori estrogeni positivi, G1 -2 e che assumono OT)
Mastectomia	≥ 4 LFN ascellari positivi	<ul style="list-style-type: none"> • RT su parete + rete linfatica regionale
	1-3 LFN ascellari positivi	<ul style="list-style-type: none"> • valutazione fattori di rischio • RT su parete + rete linfatica regionale
	LFN ascellari negativi T > 5 cm o Margini positivi o T4	<ul style="list-style-type: none"> • RT su parete +/- rete linfatica regionale
	pN0	<ul style="list-style-type: none"> • No RT

	T < 5 cm e margini negativi	
--	-----------------------------	--

Legenda:

RT:Radioterapia; LFN: linfonodi, OT:Ormonoterapia; G:Grading; BOOST: sovradosaggio sul letto tumorale

Dopo chemioterapia neoadiuvante o primaria

La radioterapia trova indicazione anche per le donne con neoplasia allo stadio IIA e IIB, che non trovano indicazione a chirurgia conservativa a causa delle dimensioni della lesione, e con neoplasia localmente avanzata inoperabile, allo sta IIIA, IIIB e IIIC:

Chemioterapia neoadiuvante Stadio IIA e IIB	Chirurgia conservativa	RT su mammella in toto +/-BOOST +/- rete linfatica regionale a seconda della positività linfonodale
	Mastectomia	RT su parete +/- rete linfatica regionale a seconda della positività linfonodale, del T e dei margini

Chemioterapia neoadiuvante Stadio IIIA, IIIB e IIIC	Se operabilità	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RT su parete toracica + rete linfatica regionale ▪ RT su mammella + rete linfatica regionale
	No operabilità	RT intento palliativo

Carcinoma infiammatorio	
dopo CT	<p>in caso di risposta e di chirurgia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RT su parete + rete linfatica regionale
	<p>In caso di mancata risposta e di inoperabilità:</p> <p style="text-align: center;">RT su mammella +rete linfatica regionale</p> <p>➔ rivalutazione indicazione a mastectomia.</p>

Nella recidiva loco-regionale dopo mastectomia

In caso di recidiva loco-regionale dopo mastectomia, l'albero decisionale può essere schematizzato come segue:

RT esclusiva	parete +/- stazioni linfonodali coinvolte
Trattamento combinato CH+RT ➤ no pregressa RT	parete toracica + boost sulla sede di recidiva +/- stazioni linfonodali coinvolte
Re-irradiazione ➤ casi molto selezionati	dosi medie di re-irradiazione di 50 Gy e cumulative tra 80 e 100 Gy

Nei casi di recidiva linfonodale, in assenza di pregressa RT, si può valutare:

- RT palliativa
- RT complementari dopo asportazione chirurgica
- RT dopo remissione con terapie sistemiche a scopo di consolidamento

Nella malattia metastatica

La radioterapia trova indicazione al trattamento palliativo delle metastasi a distanza.

La valutazione complessiva per la scelta dell'indicazione, dosi e frazionamenti radioterapici si basa su:

- sede e numero delle lesioni (oligo- pauci – plurime);
- intervallo libero da malattia rispetto all'ultimo trattamento;
- condizioni clinico generali e Performance Status;
- aspettativa di vita.

Le più comuni indicazioni sono:

- MTS ossee, per il controllo del dolore, il rischio di frattura, la compressione midollare e dopo chirurgia di stabilizzazione
- MTS cerebrali, in funzione del controllo della malattia extra-cerebrale, delle dimensioni e del numero delle lesioni
- MTS epatiche
- MTS polmonari

9. Il percorso

L'accesso al percorso

Le pazienti possono accedere al percorso assistenziale attraverso diversi canali.

Nei casi più rari, in cui la paziente è già stata in carico ad altro ente per patologia mammaria, l'accesso può avvenire:

Presentazione spontanea per prosecuzione percorso (es. presentazione post-diagnosi o post-chirurgia)	Prenotazione CUP presso le sedi ambulatoriali aziendali o contatto diretto con uno degli operatori del Core TEAM
Evenienza di complicanze legate alla neoplasia	Tramite Pronto Soccorso

In questi casi la paziente deve fornire tutta la documentazione clinica precedente per essere inserita opportunamente nel percorso di cura, dopo discussione multidisciplinare nell'ambito del DMT.

Più frequentemente le pazienti si presentano, con o senza sospetto diagnostico, secondo una delle modalità riportate in tabella:

Screening mammografico	Sospetto diagnostico	Passaggio diretto alla diagnostica di 2° livello
Presentazione spontanea o su consiglio MMG <u>per visita senologica</u>	Con o senza sospetto diagnostico	Prenotazione CUP presso le sedi ambulatoriali aziendali o contatto diretto con uno degli operatori del Core TEAM
Presentazione spontanea o su consiglio MMG <u>per mammografia o ecografia</u>	Con o senza sospetto diagnostico	Prenotazione CUP o contatto diretto con gli operatori della diagnostica per immagini
Invio da altro reparto/ospedale/specialista	Con o senza sospetto diagnostico	Normalmente contatto diretto con uno degli operatori del Core TEAM

Indipendentemente dalla modalità di accesso, la paziente viene accolta per proseguire l'iter diagnostico, secondo i criteri di priorità descritti precedentemente.

La fase della diagnostica per immagini

La fase diagnostica è eseguita dalle strutture radiologiche territoriali e ospedaliere dell'ASL 3 secondo il modello "hube & spoke"

La parte preponderante della diagnostica mammaria è attualmente di tipo preventivo e si basa sulla possibilità, attraverso programmi di screening organizzati o attraverso l'accesso spontaneo in strutture dedicate (Unità Funzionali di Diagnostica Senologica), di effettuare la mammografia.

L'integrazione dell'attività senologica di screening organizzato con l'attività clinica svolta in strutture ospedaliere o territoriali aziendali, migliora l'offerta in senso quantitativo e qualitativo, consentendo di:

- prendere in carico la paziente durante il percorso diagnostico di screening o in caso di presentazione clinica
- liberare le liste CUP da posti occupati impropriamente per indagini spontanee e non organizzate in donne asintomatiche, a scapito di quelle pazienti che, per patologia o per fascia d'età, non rientrano nei programmi di screening, ma che comunque necessitano ugualmente di controlli periodici.

Integrando il programma di screening e la senologia clinica in un unico percorso condiviso e parallelo aziendale distinguiamo sostanzialmente due livelli diagnostici in senologia, effettuati nelle strutture radiologiche aziendali, sia in donne asintomatiche che sintomatiche, di qualsiasi età, che vogliono sottoporsi ad attività preventiva o diagnostica senologica clinica:

1° livello diagnostico:

MAMMOGRAFIA, effettuata in tutte le strutture aziendali a donne di età >40 anni

(**ECOGRAFIA** Per donne di età < 40anni)

2° livello diagnostico:

- indagini a bassa complessità (**VISITA CLINICA ed ECOGRAFIA**)
- indagini a media complessità (**FNA, CORE BIOPSY, DUTTOGALATTOGRAFIA**)
- indagini ad elevata complessità (**VABB, Risonanza Magnetica**)

Nell'ambito dello screening mammografico l'accesso avviene in seguito all'adesione all'invito ricevuto per lettera di partecipare al programma regionale.

Nel caso di presentazione clinica, normalmente la donna ha prenotato al CUP una visita senologica o una mammografia, oppure ha preso contatto direttamente con uno degli operari della radiologia.

Tab. Sedi Radiologiche di attività senologica di screening e clinica di I e II livello secondo il modello "hube & spoke"

Sedi MX screening I livello:	Attività	Sedi MX clinica spoke	Attività
<input type="checkbox"/> Fiumara <input type="checkbox"/> Struppa/Recco <input type="checkbox"/> Sestri/Pontedecimo	MX	<input type="checkbox"/> Sestri <input type="checkbox"/> Pontedecimo <input type="checkbox"/> Stuppa <input type="checkbox"/> Recco	1° livello e bassa complessità
		<input type="checkbox"/> Fiumara	
		<input type="checkbox"/> Sampierdarena	
Sedi MX screening II livello:	Attività	Sedi MX clinica hub	Attività
<input type="checkbox"/> Fiumara	ECO, FNA, CB	<input type="checkbox"/> Fiumara	Bassa e Media complessità
<input type="checkbox"/> Sampierdarena	ECO, FNA, CB, VABB, RM	<input type="checkbox"/> Sampierdarena	Bassa, media e alta complessità

I passaggi dalle indagini di 1° livello a quelle successive sono gestite dal radiologo "tutor" che accompagna la paziente fino alla conclusione dell'iter diagnostico, sia nel percorso clinico sia nel percorso screening.

Tutte le procedure sono ambulatoriali e non richiedono particolare preparazione se non la sospensione di eventuali trattamenti anti-aggreganti o anti-coagulanti, in caso di prelievi cito-istologici.

Fanno eccezione le biopsie stereotassiche con tecnica VABB, che vengono effettuate in regime di Day Hospital presso la S.C. Radiologia dello Stabilimento Ospedaliero Villa Scassi.

Nel caso in cui le conclusioni dell'iter siano negative, il radiologo comunica alla paziente il risultato, la cadenza e la tipologia dei controlli successivi.

Il risultato della diagnosi radiologica ed anatomo-patologica, se positivo, dopo la discussione multidisciplinare, nell'incontro del DMT "mammella" del lunedì, viene comunicato alla paziente nel corso di una visita a cui partecipano il radiologo, il chirurgo ed il case manager.

Raccomandazioni :

Le donne che si presentano con uno o più segni sospetti di neoplasia mammaria, devono essere sottoposte alla “triplice valutazione”, indipendentemente dall’età:

÷ Se l’esame clinico evidenzia un’anomalia, la paziente deve eseguire una mammografia e/o un’ecografia, seguite da un prelievo per citologia o micro-istologia

÷ Una lesione considerata maligna all’esame clinico, deve ricevere una conferma di imaging e cito/istologica, prima di qualsiasi approccio chirurgico

÷ Le pazienti devono essere avviate alla “triplice valutazione” in base alle classi di priorità indicate.

La diagnosi di un sospetto di cancro deve sempre basarsi sull’analisi critica dei risultati degli esami effettuati

E’ risaputo che la sola mammografia negativa può non essere in grado di escludere la presenza di una lesione maligna

La descrizione dei segni rilevati è indispensabile. Deve sempre essere indicato, con precisione, il giudizio diagnostico conclusivo (negatività, benignità, sospetto)

Il sospetto iconografico di neoplasia in paziente asintomatica costituisce motivo sufficiente alla biopsia salvo i casi in cui la mammografia o altre tecniche diagnostiche permettano una diagnosi certa di benignità.

Indicatore	Standard %	Obiettivo %
Proporzione di pazienti discussi all’incontro multidisciplinare per la discussione dei casi clinici	➤ 90	➤ 90
Proporzione di pazienti avviate ad intervento chirurgico con “triplice valutazione”	➤ 90	➤ 90
Proporzione di diagnosi pre-operatoria definitiva (B5/C5)	➤ 80	➤ 90

Il ruolo dell’anatomia patologica

La diagnostica anatomo-patologica riveste un ruolo centrale nella definizione del percorso terapeutico ed è diventata il cardine su cui ruotano le discussioni cliniche multidisciplinari, nell’ambito del DMT.

Infatti, ogni paziente viene valutata dai componenti del gruppo di lavoro, considerando i fattori clinico-radiologici ed anatomo-patologici, almeno:

- in occasione della diagnosi cito-istologica che conclude l’iter diagnostico

- in occasione della diagnosi istologica sul pezzo operatorio, per definire in modo integrato il successivo percorso.

La diagnosi cito-istologica iniziale si correla con gli altri dati clinici allo scopo di:

- formulare la diagnosi di natura,
- evitare il ricorso all'intervento chirurgico nelle lesioni benigne
- pianificare correttamente il tipo di intervento chirurgico
- valutare l'opportunità di una chemioterapia neo-adiuvante. In quest'ultimo caso è opportuno valutare i principali indicatori bio-funzionali.

Raccomandazioni:

Il materiale prelevato con le tecniche micro-invasive della diagnostica interventistica, consente un corretto inquadramento diagnostico a patto che:

- **l'anatomo-patologo riceva un'adeguata richiesta accompagnata dal referto imaging che deve riportare:**
 - l'indicazione clinica
 - la sede della lesione (lateralità e quadrante)
 - l'aspetto radiologico, compresa la presenza di calcificazioni,
 - le conclusioni diagnostiche, secondo BI-RADS,
 - la tecnica di localizzazione ed il n. di prelievi.
- **le biopsie eseguite per micro-calcificazioni devono essere sottoposte a radiografia per confermare l'adeguatezza del campione**
- **i campioni devono essere fissati immediatamente dopo il prelievo.**

La diagnosi sul pezzo operatorio è finalizzata alla successiva definizione dell'iter terapeutico e deve riportare nel referto quanto definito nel Capitolo 4 - Vol. 2

Raccomandazioni:

Negli interventi di tipo conservativo è necessario il posizionamento di reperi per facilitare l'orientamento del pezzo operatorio

Nelle lesioni non palpabili è utile consultare il referto o i radiogrammi del pezzo operatorio per facilitare il campionamento

L'anatomo-patologo deve ricevere un'adeguata richiesta di esame istologico che comprende:

- la tecnica operatoria e l'indicazione clinica
- la sede della lesione (lateralità e quadrante) e degli eventuali reperi
- l'aspetto radiologico, compresa la presenza di calcificazioni,
- le conclusioni diagnostiche, secondo BI-RADS

Il pezzo operatorio deve essere inviato all'anatomo-patologo nel più breve tempo possibile ed essere opportunamente fissato.

Il tempo di ischemia calda (tempo di intervento chirurgico) ed il tempo di ischemia fredda (tempo che intercorre tra escissione e fissazione) può influire sulla preservazione dell'integrità di molecole e sul profilo metabolico attraverso processi di acidosi e di degradazione enzimatica. Al fine di controllare e monitorare tale criticità, è necessario inserire nella richiesta inviata per esame istologico l'orario di rimozione del pezzo chirurgico dal paziente.

Indicatore	Standard-%	Obiettivo-%
Proporzione di pazienti discussi all'incontro multidisciplinare per la discussione dei casi clinici	➤ 90	➤ 90
Proporzione di diagnosi pre-operatoria definitiva (B5/C5)	➤ 80	➤ 90
Proporzione di carcinomi invasivi per i quali sono stati registrati i seguenti parametri prognostico-predittivi: tipo istologico, grado, stadio patologico (T e N), invasione vascolare peri-tumorale, distanza dai margini, ER e PR, HER-2, Ki-67	➤ 90	➤ 95
Proporzione di carcinomi non invasivi per i quali sono stati registrati i seguenti parametri prognostico-predittivi: tipo istologico, dimensione in mm, grado, distanza dai margini	➤ 90	➤ 95

La fase della chirurgia senologica

La scelta dell'intervento chirurgico è un passaggio fondamentale del percorso terapeutico. La responsabilità è del chirurgo, pur nell'ambito di una discussione multidisciplinare.

La presenza del Chirurgo Plastico ricostruttore in sala operatoria è importante specialmente per gli interventi che richiedono rimodellamenti complessi ed è obbligatoria per gli interventi di ricostruzione con o senza protesi.

Una volta posta l'indicazione all'intervento chirurgico, nell'ambito di una discussione multidisciplinare, il chirurgo comunica alla paziente il successivo iter terapeutico, le possibili complicanze e le eventuali alternative. Si tratta di un momento tra i più delicati del percorso, per cui si consiglia alla paziente di riflettere sulle proposte e di contattare il case manager non appena decida di proseguire il percorso terapeutico presso l'ASL3.

Il case manager, ricevuta la telefonata, inserisce la paziente in lista d'attesa e programma il ricovero, compresa la visita pre-chirurgica (nuovo colloquio con il chirurgo ed esami clinico-laboratoristici pre-operatori) e, su richiesta del chirurgo l'eventuale centraggio con repere (solitamente carbone, salvo specifica richiesta di della lesione).

La paziente segue, quindi, l'iter del ricovero presso il reparto della S.C. Chirurgia Plastica– settore Chirurgia Senologica, secondo quanto riportato nel “Processo primario Degenza in Chirurgia Senologica.

In assenza di controindicazioni cliniche o logistico-sociali, che devono essere riportate in cartella, la paziente si ricovera la mattina dell'intervento, in regime di:

Regime	Indicazioni
Ricovero ordinario	Resezione segmentaria, biopsia del linfonodo sentinella Quadrantectomia con biopsia del linfonodo sentinella o adenectomia ascellare , mastectomia con ricostruzione + biopsia del linfonodo sentinella o adenectomia ascellare radicale

Generalmente nel caso di chirurgia conservativa la degenza è di una notte soltanto, nel caso di interventi più complessi la degenza potrà essere prolungata a seconda della condizione clinica .

Al momento della dimissione è importante consegnare la lettera di dimissione, indirizzata anche al medico curante, che contiene:

- la sintesi clinica del ricovero
- l'indicazione all'intervento
- il tipo di intervento
- le possibili complicanze ed i numeri di telefono in caso di dubbi
- la terapia al domicilio
- la data dell'appuntamento di visita di controllo
- in allegato il modulo di esenzione dal ticket con il codice 048.

Raccomandazioni:

La valutazione pre-operatoria deve prevedere un'anamnesi clinica generale, un esame obiettivo generale, un emocromo ed un profilo biochimico al fine di verificare l'eventuale presenza di comorbidità.

La ricerca di metastasi non trova indicazione negli stadi I-II, in assenza di sintomi e segni clinici o di laboratorio sospetti.

Negli stadi III o in presenza di sintomi e segni sospetti di localizzazioni secondarie, trovano indicazione:

- TC torace
- Ecografia/TC addome superiore
- Scintigrafia ossea.

La PET o TC/PET deve essere utilizzata solo in quei casi in cui gli esami di stadiazione standard risultino equivoci o sospetti.

La RM trova indicazione pre-chirurgica:

- Valutazione del tumore residuo durante e dopo chemioterapia neoadiuvante
- Valutazione di recidiva locale
- Ricerca di carcinoma occulto in presenza di linfonodi metastatici ascellari
- Stadiazione loco-regionale (multicentricità, infiltrazione del muscolo pettorale,

infiltrazione del complesso areola-capezzolo)

Indicatore	Standard-%	Obiettivo-%
Proporzione di pazienti discussi all'incontro multidisciplinare per la discussione dei casi clinici	➤ 90	➤ 99
Proporzione di pazienti con carcinoma invasivo e ascella clinicamente negativa (US +/- FNAC/CNB-) con biopsia del linfonodo sentinella	➤ 80	➤ 90
Proporzione di pazienti con carcinoma invasivo e dissezione ascellare con almeno 10 linfonodi esaminati	➤ 85	➤ 98
Proporzione di pazienti con carcinoma invasivo fino a 3 cm (dimensione totale e componente Tis inclusa) che hanno eseguito chirurgia conservativa	➤ 70	➤ 70
Proporzione di pazienti con carcinoma non invasivo fino a 2 cm che hanno eseguito chirurgia conservativa	➤ 80	➤ 80
Recidive locali dopo chirurgia conservativa ≤5	➤ ≤5 (a 5 aa)	➤
Proporzione di complicanze post operatorie a lungo termine* (linfedema nei vari gradi,etc):	➤ < 20	➤
Proporzione di pazienti con carcinoma in situ con un singolo intervento (esclusa ricostruzione)	➤ ≥ 90	➤
Proporzione di pazienti con carcinoma invasivo con un singolo intervento (esclusa ricostruzione)	➤ ≥ 90	➤
Effettuazione dell'intervento chirurgico di asportazione di neoplasia maligna, entro 30 giorni dal momento in cui è stata posta l'indicazione all'intervento da parte dello specialista	➤ 90	➤
Proporzione di pazienti con TIS che non ha avuto dissezione ascellare	➤ 95	➤
Proporzione di interventi di ricostruzione o inserzione di espansore nei 12 mesi successivi all'intervento chirurgico demolitivo per tumore maligno della mammella	➤ ≤ 30	➤
Proporzione di interventi di ricostruzione o inserzione di espansore nella stessa seduta dell'intervento chirurgico demolitivo per tumore maligno della mammella	➤ ≥ 70	➤
Volume di nuovi interventi di resezione entro 90 giorni da un intervento chirurgico per carcinoma in situ della mammella	➤ ≤ 10	➤
Volume di nuovi interventi di resezione per tumore invasivo della mammella entro 90 giorni da un precedente intervento chirurgico	➤ ≤ 10	➤
Volume di interventi per carcinoma della mammella per struttura e anno	➤ ≥ 135	➤

La fase della terapia medica

L'Oncologia Medica garantisce la presa in carico globale della paziente con neoplasia mammaria praticamente lungo tutto il percorso, iniziando:

- dalla fase post-operatoria quando vi sia indicazione a terapia adiuvante o follow up,
- dalla fase pre-operatoria quando vi sia indicazione alla chemioterapia neoadiuvante,
- dalle fasi avanzate di terapia.

L'accesso all'oncologia medica avviene:

- per contatto diretto, spontaneo o su indicazione del MMG,
- su indicazione del radiologo o del chirurgo, in sede di discussione clinica multidisciplinare,
- in seguito all'insorgenza di complicanze che indirizzano la donna al Pronto Soccorso.

Il setting assistenziale prevede, quindi:

Regime ambulatoriale/ DSA/ Day-Hospital	Terapia orale e sottocute
Regime di Day-Hospital	Terapia endovenosa
Regime di ricovero ordinario (con letti in appoggio ai reparti di medicina)	Per complicanze acute legate al trattamento o progressione di malattia

E segue il decorso dettagliato nel "Processo primario Ambulatorio – Oncologia Medica".

Durante la prima visita, la paziente viene valutata sotto l'aspetto oncologico e per tutti i bisogni psico-fisico-sociali, concordando insieme il trattamento.

La proposta di un ciclo di chemio-terapia rappresenta un momento particolarmente critico, pertanto viene posta particolare attenzione alle informazioni relative al consenso informato, che comprendono anche tutte le complicanze, i risultati attesi e le possibili alternative.

Nel caso in cui la terapia rientri in un protocollo di ricerca, oltre ad essere consenziente, la paziente deve essere informata sullo scopo dello studio e sui vantaggi/svantaggi.

Deve essere garantita una particolare cura anche per le informazioni che si rendano necessarie durante il percorso a causa dell'insorgenza di complicanze, co-morbidità o progressione di malattia.

Ogni accesso viene riportato in cartella, comprensivo delle informazioni che sono state fornite alla paziente.

Ad ogni ciclo, al termine della somministrazione dei farmaci viene rilasciata una lettera informativa per il medico curante che riporta il tipo di trattamento eseguito, i possibili effetti collaterali, la terapia domiciliare e gli appuntamenti per il successivo ciclo chemioterapico e gli eventuali esami intermedi.

L'oncologo tutor, per garantire la soddisfazione dei bisogni della paziente, utilizza attraverso canali pre-ordinati le risorse interne all'azienda (es. radiologia, cure palliative) e quelle esterne (es. radioterapia, hospice). In particolare per le pazienti che hanno utilizzato antracicline o trastuzumab è attivo l'ambulatorio di cardio-oncologia, con un cardiologo dedicato.

Le richieste di colloquio con il tutor da parte della paziente o di suoi familiari autorizzati devono essere soddisfatte nel più breve tempo possibile e devono essere esaustive.

La preparazione dei farmaci chemioterapici avviene presso l'UFA dello Stabilimento Ospedaliero Villa Scassi e le modalità di approvvigionamento e somministrazione sono regolate da procedura specifica in modo da garantire i bisogni e la sicurezza della paziente.

La fase della radioterapia

Si tratta di una prestazione che viene erogata esternamente all'azienda, presso un ente convenzionato: la S.C. Radioterapia dell'E.O. Galliera di Genova.

Il personale della struttura fa parte integrante del DMT "Mammella" e partecipa agli audit clinici.

Inoltre, il personale della struttura, dopo la discussione multidisciplinare dei casi clinici del DMT "Mammella", riceve le pazienti attraverso canali pre-ordinati, su richiesta del radiologo, del chirurgo o dell'oncologo, presso gli ambulatori di radioterapia dell'E.O. Galliera o presso gli ambulatori degli S.O. Villa Scassi e Micone, dove effettua attività di consulenza con cadenza quindicinale.

In occasione della prima visita viene raccolta tutta la documentazione clinica utile ad una valutazione integrata dei fattori di rischio e si informa la paziente circa le modalità, i risultati attesi e le possibili complicanze del trattamento proposto.

Il caso viene quindi discusso a livello collegiale per definire il codice di priorità per l'inserimento in lista d'attesa, la data di inizio trattamento e le specifiche di prescrizione del Piano di cura.

La prima procedura alla quale avviene avviata la paziente è la TC di simulazione per l'acquisizione delle immagini utili alla progettazione virtuale del piano di trattamento radioterapico con 3D – CRT tramite l'individuazione dei volumi bersaglio da irradiare da parte del Medico Radioterapista cui segue, da parte del Fisico Sanitario, con cui strettamente collabora, l'elaborazione del Piani di Cura, mediante l'utilizzo di software dedicati per Piani di Trattamento. Il Piano di Cura predisposto viene quindi discusso con il Medico Radioterapista, e, quando da lui approvato viene esportato sul sistema informatizzato di controllo e verifica "ARIA" collegato in rete con gli acceleratori lineari per l'erogazione del trattamento radioterapico.

Durante il ciclo di radio-terapia la paziente è affidata al Medico Radioterapista che si occupa dei bisogni assistenziali, compreso il trattamento di eventuali complicanze, utilizzando tutte le risorse interne all'E.O. Galliera (Pronto Soccorso, degenze, consulenze dermatologiche, radiologia) o esterne.

Al termine della radioterapia alla paziente viene rilasciata una dettagliata relazione clinica del trattamento effettuato per essere riaffidata alle cure dell'Oncologia Medica di ASL3, per la prosecuzione del percorso.

Indicatore	Standard-%	Obiettivo-%
Proporzione di pazienti discussi all'incontro multidisciplinare per la discussione dei casi clinici	➤ 90	➤ 99
Proporzione di pazienti con carcinoma invasivo che hanno ricevuto RT post	➤ 90	➤ 99
Proporzione di pazienti con coinvolgimento dei linfonodi ascellari (>uguale pN2a) che hanno ricevuto RT dopo mastectomia	➤ 80	➤ 90

Il ruolo della riabilitazione

Il trattamento riabilitativo nella donna operata al seno ha lo scopo di prevenire e limitare la disabilità funzionale che può conseguire al tumore o alle terapie ad esso correlate. In particolare le complicanze che più di frequente possono realizzarsi sia nella fase postoperatoria o più tardivamente sono le seguenti:

- difetti di cicatrizzazione e complicanze locali della chirurgia
- alterazioni dell'articolazione scapolo-omerale con o senza fibrosi e retrazione muscolare
- dolore alla spalla
- difetti della postura
- paralisi di plessi nervosi (brachiale, intercostobrachiale, toracico lungo)
- edema/linfedema dell'arto superiore
- linfangite/linfosclerosi
- deficit respiratori

Il percorso riabilitativo è sostanzialmente articolato in due differenti programmi:

1. per tutte le pazienti operate,
2. per pazienti che, per la complessità dell'intervento o per successive complicazioni, necessitano di una presa in carico riabilitativa.

Programma n. 1

Consegna di un opuscolo informativo e apprendimento di esercizi da eseguire in autonomia

Durante l'incontro preliminare all'intervento chirurgico che vede coinvolte le figure del radiologo, chirurgo e case manager, la paziente riceve opportune informazioni sui comportamenti da mettere in atto nel post operatorio e sulle possibili complicanze dell'intervento. In tale occasione vengono fornite le informazioni per accedere all'opuscolo informativo ***“Quale riabilitazione dopo l'intervento chirurgico al seno?”*** e dati i riferimenti necessari per prendere visione sul sito aziendale di un filmato per facilitare l'apprendimento degli esercizi descritti nell'opuscolo.

Questi esercizi possono essere effettuati autonomamente a casa e rappresentano un momento fondamentale del programma riabilitativo perché sono finalizzati a mantenere la mobilità della spalla e la tonicità muscolare, stimolare la circolazione sanguigna e linfatica e restituire elasticità ai tessuti.

Se si ritiene opportuna una seduta con il fisioterapista per perfezionarne l'apprendimento, è possibile un incontro di gruppo con un fisioterapista dedicato, da prenotare attraverso un canale pre-ordinato.

Programma n. 2

Trattamento fisioterapico

E' destinato ad un gruppo selezionato di pazienti che per la complessità dell'intervento o per successive complicazioni necessitano di una presa in carico riabilitativa, che si avvale di personale sanitario specializzato.

Nei casi segnalati dal chirurgo o su indicazione di uno degli specialisti del "Core Team Brast Unit", la paziente sarà avviata al percorso riabilitativo presso gli ambulatori territoriali della S.C. Recupero e Rieducazione Funzionale, attraverso canali pre-ordinati e sulla base di quanto previsto da un documento messo a punto dalla struttura per definire i dettagli organizzativi del percorso.

Il ruolo della psico-oncologia

La filosofia del percorso è quella di mettere la donna al centro delle cure di un pool di professionisti che devono garantire alla paziente stessa l'utilizzo appropriato delle terapie migliori e una migliore qualità della vita. Il raggiungimento di una migliore qualità di vita è ottenuto anche attraverso servizi non propriamente riconducibili all'area oncologica, ma che incidono sull'area psicologica.

Presupposto importante a questo proposito, è il fatto che il disagio psicologico che la donna manifesta nel corso della malattia non è strettamente connesso ad una vulnerabilità o ad una predisposizione psicopatologica, ma è tipico della condizione stessa di crisi, che la malattia – come evento stressante generalmente imprevisto – porta con sé.

In quest'ottica le pazienti che afferiscono al percorso, ricevono un supporto psicologico, in occasione di visite, colloqui e terapie, fornito dal personale curante nel suo complesso.

Inoltre, le donne possono accedere a servizi specialistici, spontaneamente, su richiesta dei familiari o su consiglio dei curanti, nel caso in cui rilevino un importante disagio psicologico sulla base:

- modalità espressive e contenuti dei pensieri e dei sentimenti
- l'eventuale concomitanza di eventi critici personali, rispetto allo stato di salute
- la percezione di inadeguato supporto da parte della rete sociale, compreso il sistema familiare,
- le caratteristiche dei disagi (ansia e depressione)
- l'andamento del disagio nel tempo (durata, intensità, ciclicità).

I servizi messi a disposizione sono:

- Ambulatorio Psichiatrico, presso lo S.O. Villa Scassi, con cadenza settimanale per la presa in carico dei disagi più gravi, che necessitano di sostegno psichiatrico, psico-terapico e/o psicofarmacologico.
- Gruppo auto mutuo aiuto "La bella Irlanda", che si riunisce settimanalmente e sostiene le donne che affrontano il percorso di elaborazione/accettazione della malattia.

Il ruolo delle cure palliative

Nell'ambito del carcinoma mammario, le cure palliative sono gli interventi terapeutici e assistenziali finalizzati, nel loro insieme, alla cura attiva e totale di quelle donne in cui la malattia è caratterizzata da una rapida evoluzione, da prognosi infausta o che non risponda più a trattamenti specifici.

L'obiettivo è prevenire e contenere il più possibile i sintomi dolorosi e invalidanti che possono caratterizzare la fase terminale di malattie irreversibili.

In particolar modo viene posta attenzione alla presenza di dolore, non solo nella fase avanzata della malattia. Ogni medico che prende in cura la paziente deve essere in grado di riconoscere precocemente il dolore e di saperlo trattare in modo adeguato e nel caso di dolori persistenti ed intrattabili deve inviare la paziente all'attenzione dello specialista algologo.

L'integrazione tra il "Core Team Mammella" e le Cure Palliative può avvenire in ogni fase di malattia.

Il modello prevede, infatti, un livello base di competenza in cure palliative, che dev'essere patrimonio culturale di tutti i medici che prendono in cura la donna, ed un livello superiore per gli operatori che svolgono la propria attività presso la S.S.D. Cure Palliative (ambulatori, Hospice e assistenza domiciliare).

Tale modello evita l'abbandono al momento della sospensione delle terapie antitumorali, garantendo una integrazione tra i percorsi di cura oncologici ospedalieri e i servizi territoriali di cure palliative.

Il ruolo della Genetica Medica

La Genetica Medica si occupa dell'evenienza e del rischio di ricorrenza di patologie genetiche:

Diagnostica	Test genetici per la ricerca di eventuali mutazioni (BRCA 1-2)
Consulenza genetica	valutazione del rischio, programmi di sorveglianza e prevenzione, sostegno psicologico, linee guida nutrizionali, protocolli di farmaco-prevenzione o chirurgia profilattica in soggetti selezionati, per una scelta informata autonoma e consapevole

Nell'ambito del presente percorso, gli operatori dello Screening e del Core Team provvedono ad inviare a Consulenza Genetica le pazienti con storia personale o familiare* di:

- Mutazione nota in un gene predisponente (BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, ecc.).
- Carcinoma mammario maschile.
- Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico.
- Donna <36 anni con carcinoma mammario.
- Donna con carcinoma mammario triplo negativo <60anni
- Donna con carcinoma ovarico sieroso di alto grado a qualsiasi età
- Donna <50 anni con carcinoma mammario bilaterale.
- Donna <50 anni con carcinoma mammario e almeno 1 parente di primo grado con: carcinoma mammario <50 anni, carcinoma ovarico a qualsiasi età, carcinoma mammario bilaterale o carcinoma mammario maschile. Donna >50 anni con carcinoma mammario e storia familiare di carcinoma mammario o ovarico in 2 o più parenti di primo grado* tra loro (di cui uno di primo grado con la paziente*).
- Donna con carcinoma ovarico e almeno un parente di primo grado* con: carcinoma mammario <50 anni, carcinoma ovarico a qualsiasi età, carcinoma mammario bilaterale o carcinoma mammario maschile.

**Presenza di un familiare (genitore, fratello/sorella, figlio/a) con le caratteristiche di malattia specificate. Per il lato paterno della famiglia, considerare anche altri familiari (nonna, zie).*

Le pazienti vengono inviate dall'Oncologo che le ha prese in carico alla SC di Genetica Medica dell'IRCCS A.O.U. San Martino-IST.

La comunicazione

Un requisito fondamentale dal punto di vista etico e deontologico è quello di assicurare alle pazienti informazioni appropriate sulla diagnosi, la prognosi e le terapie.

Per le donne affetta da carcinoma mammario, infatti, il primo approccio di cura è l'informazione, adeguata, personalizzata, aggiornata ed empatica, considerando che l'informazione non è mai data "una volta per tutte", ma è un processo dinamico in continua evoluzione.

Il ruolo dei mass-media e l'introduzione del consenso informato alle cure hanno di fatto rivoluzionato il concetto di comunicazione:

- impegno dei sanitari ad uno stile di comunicazione attento alla costruzione di un'alleanza terapeutica,
- miglioramento dell'empowerment della paziente, attraverso il soddisfacimento di tutti i bisogni informativi.

Tali presupposti garantiscono un maggior coinvolgimento della paziente nella definizione del programma terapeutico, migliorando l'efficacia e la qualità delle cure attraverso:

- partecipazione della donna alla scelta delle terapie proposte dal medico,
- aumentata adesione al rispetto delle prescrizioni terapeutiche,
- condivisione di opinioni, con la fiducia della paziente di chiedere chiarimenti su eventuali dubbi,
- possibilità per la donna di individuare gli effetti collaterali da autogestire o da discutere con il curante,
- possibilità per la donna di essere maggiormente a contatto con le proprie sensazioni fisiche e psichiche, con la fiducia di poter chiedere aiuto.

Le attività legate alla comunicazione che si realizzano in ASL3 nell'ambito del PDTA "Mammella" sono di seguito elencate:

il personale:

- ➔ Specifici programmi di formazione finalizzati ad assicurare che tutte le diverse professionalità presenti nel team di cura abbiano sufficienti competenze per entrare in relazione con la paziente e la sua famiglia. Accanto a tali programmi, si sottolinea la supervisione sul campo di un professionista della salute mentale con specifiche competenze sulle variabili psicosociali legate al cancro, che collabora con lo staff per affrontare i disagi degli operatori.
- ➔ Condivisione delle decisioni relative al percorso diagnostico-terapeutico all'interno degli incontri interdisciplinari del DMT "Mammella", che si riunisce settimanalmente.

Guida al Servizio "Mammella" ed opuscoli informativi:

- ➔ La Guida al Servizio "Mammella" descrive in modo chiaro il percorso di cura, definendo nel dettaglio le modalità di accesso ai servizi e le fasi della diagnosi e delle terapie.
- ➔ Alla Guida al Servizio sono allegati gli opuscoli informativi relativi ad ogni step:

- screening e diagnostica per immagini
- chirurgia senologica
- chemioterapia
- radioterapia
- riabilitazione
- cure palliative e trattamento del dolore
- psico-oncologia
- fertilità e procreazione in oncologia
- consigli per “l’igiene di vita”
- benefici a tutela delle donne affette da tumore mammario

La documentazione relativa a questo paragrafo è disponibile sul WEB.

I momenti critici:

A prescindere dal fatto che la comunicazione è un aspetto rilevante in ogni momento, rappresentando un processo dinamico parte integrante del percorso di cura, il “Core Team Mammella” pone particolare attenzione ad alcuni momenti definiti critici:

screening	<ul style="list-style-type: none"> • Informativa disponibile sul sito WEB • Lettera di invito contenente tutte le informazioni necessarie • Disponibilità del personale per il supporto informativo
Fase diagnostica	<ul style="list-style-type: none"> • Consensi informati alla procedura diagnostica, contenenti tutte le informazioni necessarie ed i numeri di telefono utili • Al momento della consegna del referto: compresenza del radiologo, del chirurgo e del case manager per un’attenta comunicazione della diagnosi, del possibile percorso terapeutico e delle eventuali alternative. Consegna degli opuscoli informativi utili.
Fase chirurgica	<ul style="list-style-type: none"> • Al momento della visita pre-operatoria si pone particolare attenzione all’ascolto delle richieste della donna e si forniscono le necessarie informazioni sul possibile percorso terapeutico o sulle possibili alternative . • Consenso informato alla procedura chirurgica, contenente tutte le informazioni necessarie • Consenso al trattamento dei dati personali, sottolineando l’importanza della comunicazione con i familiari ed il curante • Lettera di dimissione contenente tutte le informazioni necessarie ed i numeri di telefono utili, con allegata esenzione 048 • Al momento della consegna del referto istologico si pone particolare attenzione nel comunicare i successivi momenti del percorso, fornendo le informazioni utili per i passaggi di cura e tutta la documentazione necessaria.
Tutte le fasi	<ul style="list-style-type: none"> • Attenzione ad una comunicazione empatica specialmente al momento dei passaggi di cura ed in occasione di progressione di malattia. Le informazioni devono comprendere le possibili complicanze e le eventuali alternative, in modo che il consenso sia realmente consapevole. • Nel caso in cui il trattamento proposto rientri in un protocollo di ricerca, oltre ad essere consenziente, la paziente deve essere informata sullo scopo dello studio e sui vantaggi/svantaggi.

- | | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">• Disponibilità di un Dirigente Medico della Salute Mentale per gli aspetti clinici più specificatamente relativi alla psico-oncologia• Disponibilità di un gruppo di “Self Help” che si incontra settimanalmente |
|--|--|

La partecipazione dei cittadini e di tutte le parti interessate:

Il Core Team “Mammella” cura l’accessibilità per le donne alle informazioni, raccoglie eventuali segnalazioni e propone questionari di gradimento.

I principali strumenti sono aggiornati nella Guida al Servizio disponibile sul WEB.

Inoltre, l’Azienda, attraverso l’adozione del Regolamento di Pubblica Tutela, assicura l’effettività del diritto di tutela del cittadino nei rapporti con le sue strutture, anche attraverso la costituzione del Comitato Misto Consultivo e della Commissione Mista Conciliativa.

Infine, l’Azienda collabora con le Associazioni dei portatori di interesse fornendo informazioni e supporto per facilitare l’accesso ai servizi e stabilire relazioni di confronto e collaborazione con il mondo economico, produttivo e del volontariato.

Le relazioni con i fornitori sono improntate al rigoroso rispetto delle norme di legge in materia ed ai principi delle pari opportunità, della lealtà, della trasparenza ed imparzialità.

L’Azienda intrattiene rapporti di stretta collaborazione con le strutture erogatrici del territorio. La ricerca di sinergie coinvolge tutte le strutture sanitarie e socio-sanitarie, pubbliche e private accreditate, e si concretizza in momenti di confronto istituzionale.

Nell’ambito della normativa nazionale e regionale vigente, la negoziazione delle prestazioni con gli erogatori pubblici e privati accreditati ed il sistema dei controlli rappresentano gli strumenti fondamentali per la razionalizzazione delle risorse disponibili all’Azienda, in accordo con l’equilibrio delle risorse del sistema regionale.