

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) PER LA GESTIONE DELLE PAZIENTI AFFETTE DA CARCINOMA MAMMARIO- Rev.1 - del 3.11.2021

INDICE

1. INTRODUZIONE

- 1.1 Definizione del PDTA del Carcinoma Mammario
- 1.2 Elaborazione dei Dati

2. ELENCO COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO PER LA PREDISPOSIZIONE DEL DOCUMENTO

3. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI E NORMATIVI

- 3.1 Generalità
- 3.2 Evidenze Europee
- 3.3 Normativa Nazionale e Regionale

4. DEFINIZIONE CORE TEAM

5. EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DELLA MAMMELLA

6. FASI DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO

- 6.1 **Invio dell'Utente**
- 6.2 **Radiologia Senologica**
 - 6.2.1 Paziente asintomatica
 - 6.2.2 Paziente sintomatica
 - 6.2.3 Percorso della paziente con diagnosi di positività presunta o certa di patologia neoplastica.
 - 6.2.4 Diagnosi Strumentale
- 6.3 **Prericovero**
- 6.4 **Case Manager**
- 6.5 **Valutazione Multidisciplinare**
- 6.6 **Psicologia**
 - 6.6.1 La Fase Preoperatoria
 - 6.6.2 La Fase Postoperatoria
 - 6.6.3 Intervento psicoterapeutico di gruppo
- 6.7 **Paziente Candidabile alla Terapia Neoadiuvante**
 - 6.7.1 Visita Oncologica e Stadiazione
 - 6.7.2 Terapia Neoadiuvante
 - 6.7.3 Rivalutazione Strumentale della risposta alla Terapia
- 6.8 **Valutazione Multidisciplinare dopo Terapia Neoadiuvante**
- 6.9 **Chirurgia Senologica**
 - 6.9.1 Esami Preoperatori
 - 6.9.2 Ricovero

6.9.3 Intervento Chirurgico

6.9.3 Chirurgia Conservativa della Mammella

6.9.3.1 Intervento conservativo per carcinoma duttale e lobulare in situ

6.9.3.2 Intervento chirurgico per carcinoma invasivo

6.9.4 Chirurgia Demolitiva della Mammella

6.9.5 Chirurgia dell'ascella

6.9.5.1 Linfonodo sentinella (Identificazione, Prelievo ed Esame)

6.9.5.2 Linfadenectomia

6.9.6 Situazioni chirurgiche particolari:

6.9.6.1 Carcinoma mammario in gravidanza

6.9.6.2 Sarcoma della mammella

6.9.6.3 Carcinoma mammario in età avanzata

6.9.7 Dimissioni

6.10 **Medicina Nucleare**

6.10.1 Linfoscintigrafia e Ricerca Intraoperatoria Radioguidata del Linfonodo Sentinella.

6.10.2. Scintigrafia Scheletrica

6.10.2.1. Indicazioni Oncologiche

6.10.2.2. Controindicazioni

6.10.2.3. Preparazione del paziente

6.10.2.4 Referenze

6.10.3. PET/CT

6.10.3.1. Indicazioni per le neoplasie della mammella

6.10.3.2 Controindicazioni relative

6.10.3.3 Preparazione del paziente

6.10.3.4 Referenze

6.10.4 La terapia radiometabolica delle metastasi ossee

6.10.4.1 Indicazioni

6.10.4.2 Controindicazioni

6.10.4.3 Effetti Collaterali

6.11 **Chirurgia Oncoplastica**

6.11.1 Tecniche chirurgiche che prevedono l'utilizzo di presidi protesici

6.11.2 Tecniche chirurgiche che prevedono l'utilizzo di tessuti autologhi

6.11.3 Procedure Aggiuntive di Chirurgia Plastica

6.11.3.1 Adeguamento della Mammella Controlaterale

6.11.3.2 Ricostruzione del complesso Areola-capezzolo

6.11.3.3 Lipofilling Innesto adiposo

6.11.3.4 Linfedema

6.11.3.4.1 Trattamento Preventivo del Linfedema

6.11.3.4.2 Trattamento Terapeutico Del Linfedema

6.12 **Anatomia Patologica**

6.12.1 Esami Ambulatoriali

6.12.2 Esami che riguardano pazienti ricoverati

6.12.2.1 Richiesta dell'esame istologico

6.12.2.2 Esame macroscopico e campionamento.

6.12.2.3 Esame intraoperatorio

6.12.2.4 Referto Istologico

6.12.2.5 Esame del Linfonodo Sentinella

6.12.2.6 Markers Prognostico - Predittivi

6.13 **Valutazione Multidisciplinare Post Chirurgica**

6.14 Trattamento Riabilitativo Personalizzato nelle Pazienti sottoposte a Intervento Chirurgico per carcinoma Mammario

6.14.1 Complicanze perioperatorie

6.14.2 Complicanze postoperatorie precoci

6.14.3 Complicanze postoperatorie tardive

6.14.4 Progetto Riabilitativo

6.14.4.1 Fase Preoperatoria

6.14.4.2 Fase Postoperatoria

6.14.4.2.1 Fase Acuta

6.14.4.2.2 Fase Post acuta

6.14.4.3 Fase del follow up

6.14.5 Il Linfedema

6.14.5.1 Stadiazione del Linfedema

6.14.5.2 Approccio terapeutico globale ed integrato

6.15 Trattamento medico sistemico: Indicazione e Trattamento

6.15.1 Terapia per le metastasi ossee

6.16 Radioterapia

6.16.1 Indicazioni alla Radioterapia Adjuvante

6.16.1.1 Indicazioni alla RT sulla mammella dopo chirurgia conservativa

6.16.1.2 Indicazione alla RT dopo mastectomia radicale

6.16.1.3 Associazione radio-chemioterapica

6.16.1.4 Indicazioni alla Radioterapia sulle stazioni linfonodali di drenaggio

6.16.2 Indicazioni alla Radioterapia dopo recidiva loco regionale

6.16.2.1 Recidiva intra-mammaria dopo chirurgia conservativa

6.16.2.2 Recidiva parietale in paziente già sottoposta a mastectomia

6.16.2.3 Recidiva sovraclaveare e/o della catena mammaria interna

6.16.2.4 Recidiva ascellare

6.16.3 Brachiterapia

6.16.4 Partial Breast Irradiation

6.16.5 Controindicazioni alla Radioterapia

6.16.6 La Radioterapia nelle metastasi Ossee

6.16.7 La Radioterapia nelle Metastasi Cerebrali

6.16.7.1 Radioterapia panencefalica

6.16.7.2 Radioterapia Stereotassica o Radiochirurgia cerebrale

6.16.8 La Radioterapia nelle Metastasi Viscerali (Polmone, Fegato)

6.17 Consulenza Genetica Oncologica (CGO)

6.18 Consulenza Ginecologica

7. FOLLOW-UP

8. VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE FASE AVANZATA

9. TERAPIA DELLA FASE AVANZATA

10. TERAPIA DEL DOLORE E CURE PALLIATIVE

10.1 Terapia del dolore

10.1.1 Il sintomo "dolore"

- 10.1.2 Modalità di attivazione dell'intervento del terapeuta del dolore
- 10.1.3 Strategie terapeutiche.
- 10.2 Cure palliative.

11. METODOLOGIA DI REDAZIONE ED IMPLEMENTAZIONE DEL PDTA

12. INDICATORI DI PERFORMANCE DEL PDTA (DI PROCESSO E DI ESITO)

1. INTRODUZIONE

Presso l'Azienda Ospedaliero- Consorziale Policlinico di Bari è stata istituita, con delibera n. 1655 del 15/11/2016, la "Breast Care Unit" con la finalità di organizzare un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) unitario da parte delle UU.OO. che ne fanno parte, rivolto a tutti i soggetti che si rivolgono all'Azienda o come prime visite o con sospetto di patologia neoplastica o affette da tumore della mammella .

Tale utenza riceverà un approccio multidisciplinare alla malattia, cardine imprescindibile del percorso di cura di questa neoplasia.

Con delibera n. 1075 del 21/06/2018 è stato deliberato il PDTA aziendale per la diagnosi e cura del carcinoma mammario.

La presente versione del PDTA aziendale rappresenta la revisione e l'aggiornamento dello stesso sulla base del PDTA regionale approvato mediante delibera ARESS n. 132 del 23/06/2020.

1.1 Definizione del PDTA del Carcinoma mammario

Le UU.OO. interessate si impegnano a mettere in atto un insieme di processi e/o procedure mediante i quali si applicano nella pratica clinica le raccomandazioni dettate dalle linee guida (LG) nazionali ed internazionali adattandole al contesto locale.

In questo modo si attua quel coordinamento logistico e temporale di tutti gli interventi degli specialisti coinvolti nella diagnosi e cura di una malattia, rendendo più fruibile il percorso ai pazienti, evenienza fondamentale sia per l'esito che per la qualità del processo di cura. Infatti, come risulta dai dati della letteratura, i pazienti curati aderendo alle LG, risultano avere una prognosi migliore rispetto agli altri a parità di caratteristiche cliniche

Il valore aggiunto di questa "Breast Care Unit" è quello di aver considerato ogni fase di malattia, dalla diagnosi alle cure palliative al follow-up, nell'ottica di favorire il coordinamento e la condivisione tra servizi/unità operative dell'Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari coinvolte in questo progetto.

L'obiettivo del PDTA, oltre che definire le modalità di intervento per la pz. con tumore della mammella da parte del team multidisciplinare (TMD), è quello di garantire un trattamento personalizzato che tenga conto delle caratteristiche biologiche del tumore col fine ultimo di ottenere un miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita.

1.2 Elaborazione Dati

L'elaborazione dei dati del PDTA avviene attraverso la piattaforma informatica dedicata elaborata dall'Azienda Policlinico.

Si tratta di un software che si propone di facilitare il monitoraggio della qualità della diagnosi, del trattamento e del follow-up del carcinoma mammario.

Consente inoltre di calcolare il set minimo di indicatori di qualità individuati.

2. ELENCO COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO PER LA PREDISPOSIZIONE DEL DOCUMENTO

Coordinatore clinico: Prof. Marco Moschetta

- U.O.S.D. Radiodiagnostica ad Indirizzo Senologico, Responsabile: Prof. M. Moschetta
Dott. M. Telegrafo

Infermiera Case Manager. CPS Esperta Infermiera: Sig.ra D. Cazzarò (c/o U.O.S.D. Radiodiagnostica ad Indirizzo Senologico)

- U.O.S.D. Radioterapia, Responsabile: Dott. M. Piombino
- U.O.C. Anatomia Patologica, Direttore: Prof. L. Resta

Prof. E. Maiorano, Prof. G. Serio, Prof. M.G. Mastropasqua, Dott.ssa C. Caporusso

- U.O.S.D. Chirurgia Senologica, Responsabile: Dott. A. Cirilli

Dott.ssa A. Montanaro, Dott.ssa D. Signorile, Prof.ssa C. Punzo

- U.O.C. Chirurgia Universitaria "Bonomo", Direttore: Prof. M. Testini
Prof.ssa A. Gurrado
- U.O. C. Chirurgia Plastica Ricostruttiva. Direttore: Prof. G. Giudice
- U.O. C. Oncologia Medica, Direttore: Prof. C. Porta

Dr.ssa L.S. Stucci

- U.O.C. Radiodiagnostica Universitaria, Direttore: Prof. A.A. Stabile Ianora
- U.O.C. Medicina Nucleare, Direttore: Prof. G. Rubini

Dott. ssa F. Iuele

- U.O.C. Genetica Medica Universitaria (G. M. Oncolog), Direttore: Prof. ssa M. Resta

Prof. C. Simone

- U.O.C. Medicina Fisica e Riabilitazione, Direttore: Prof.ssa M. Megna

Dr.ssa P. Dicillo

- U.O. S. Psicologia e Neuropsicologia, Responsabile: Prof.ssa M.F. De Caro (all'interno di UOC Neurologia "Amaducci")
- U.O. S. Terapia del Dolore Responsabile Prof.ssa Filomena Puntillo
- U.O. Rischio Clinico, Direttore: Prof. A. Dell'Erba

Dr.ssa F. Zotti

- U.O.C. Ginecologia ed Ostetricia; Direttore: Prof. Ettore Cicinelli
Prof.ssa V. Loizzi
- U.O.C. Gastroenterologia Universitaria, Direttore: Prof. A. Di Leo
- Direzione Sanitaria, Direttore: Dott.ssa A.M. Minicucci
Dott. M. Aricò, Dott. F. Lisena, Dott.ssa G. Milone
- U.O.S. Ufficio Qualità
- U.O.S. Formazione, Responsabile: Dott. M. De Luca
- U.O. S.D. Ufficio Informatico, Dirigente Responsabile Ing. N. Serrone
- U.O.S.D. Controllo di Gestione, Direttore Dr R. Reda

3. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI E NORMATIVI

3.1 Generalità

Nella stesura di questo PDTA sono state prese in considerazione le evidenze più recenti della letteratura, riassunte sostanzialmente nelle principali linee guida/raccomandazioni internazionali e nazionali. Tra queste, sono state poi scelte quelle che meglio soddisfano criteri di elevata qualità e di attualità.

Inoltre si fa riferimento alle disposizioni legislative nazionali e regionali e a quanto già esiste in letteratura in merito ai modelli di organizzazione a rete dei servizi oncologici.

Nello specifico, le fonti a cui si è fatto riferimento sono le seguenti:

- 1 Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella in Italia. I risultati del progetto IMPATTO dei programmi di screening mammografico.
- 2 Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) sulla "Mammella" 2016
- 3 Wells C.A. "European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. fourth edition 2006 "
- 4 Linee guida EUSOMA, 2013
- 5 Linee guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014
- 6 Linee guida Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic (NCCN) 2022 -Versione 1
- 7 Linee guida della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC-IAP) Divisione italiana della International Academy of Pathology 2013
- 8 Linee guida dell'Associazione Italiana Radioterapia Oncologica - AIRO, 2014
- 9 Analisi dei percorsi diagnostico terapeutici in Oncologia
- 10 I tumori della Mammella Regione Lombardia
- 11 I tumori in Italia rapporto AIRTUM 2015
- 12 Epidemiologia del Tumore della Mammella Femminile
- 13 Marcatori Circolanti in Oncologia: Guida all'Uso Clinico Appropriato.
- 14 I Quaderni di Monitor, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Roma, 2016 Gion M., Trevisiol C., Rainato G., Fabricio A.S.C.
- 15 Documento del Gruppo di lavoro per la definizione di specifiche modalità organizzative ed assistenziali della rete dei centri di senologia Roma, Ministero della Salute, Maggio 2014
- 16 Gandhi S. et al. "A systematic review and quality appraisal of international guidelines for early breast cancer systemic therapy: are recommendations sensitive to different global resources?"; The Breast-August 2015, vol. 24, Issue 4; pag.: 309-317.
- 17 Moran MS et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology: Consensus Guideline on margin for breast conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer. JCO 2014; 32:1507-1515
- 18 - Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients with Early-Stage Breast Cancer: American of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014; JCO. ASCO GUIDELINE UPDATE
- 19 - The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013
- 20 - Schem C, Maass N, Bauerschlag DO, et al. one-step nucleic acid amplification-a molecular method for the detection of lymph node metastases in breast cancer; results of the German study group. Virchows Arch 2009; 454: 203-210.
- 21 - Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. Clin Cancer Res 2007; 13: 4807-4816.
- 22 - Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013; 14: 297-305
- 23 - Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol 2013; 24: 2206-2223.
- 24 Raccomandazioni GIPAM (dicembre 2015): Gruppo Italiano dei Patologi della Mammella SIAPEC -IAP(Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia) - Divisione Italiana della International academy of Pathology

- 25 Wolff AC et al. "Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology /College of American pathologists clinical practice guideline update" American Society of Clinical Oncology.; College of American Pathologists..Arch Pathol Lab Med. 2014 Feb;138(2):241-56. doi: 10.5858/arpa.2013-0953-SA. Epub 2013 Oct 7.
- 26 "Requisiti minimi e standard di refertazione per carcinoma della mammella, SIAPEC Piemonte, Rete Oncologica 2009.
- 27 "Protocol for the examination of specimen from patients with ductal carcinoma in situ of the breast". College of American Pathologist 2012
- 28 "WHO Classification of tumours of the breast" Lakhani S.L. Ellis I.O., Schnitt S.J. van de Vijver M.J. IARC ,Lyon 2012
- 29 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Palliative Care. Version 1, 2014.
- 30 Dalal S, Tanco KC, Bruera E. State of art of managing pain in patients with cancer. Cancer J. 2013 ;19(5):379-89.
- 31 Alicino I, Giglio M, Manca F, Bruno F, Puntillo F. Intrathecal combination of ziconotide and morphine for refractory cancer pain: a rapidly acting and effective choice. Pain. 2012 Jan;153(1):245-9.
- 32 Raccomandazioni procedurali AIMN per lo studio dell'apparato scheletrico, Vers. 03/2012
- 33 FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J NuclMedMolImaging2015.
- 34 ACR BI-RADS Atlas® 5th Edition, 2013.
- 35 – AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Linee guida Neoplasie della mammella, ottobre 2018.
- 36 – AIOM. I conferenza AIOM di consenso sulle cure simultanee, 2013.
- 37 – AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2018 – I dati regionali, settembre 2018.
- 38 – AIRO. Linee guida dell'Associazione Italiana Radioterapia Oncologica. La Radioterapia dei Tumori della Mammella - Indicazioni e Criteri Guida, 2013.
- 39 – American Society of Plastic Surgeon, Alderman Amy et al.: "Clinical Practice Guidelines Summery on Breast Reconstruction with Expanders and Implant"; PRS Journal, October 2014.
- 40 – ASL TO4. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Breast Unit "Ovidio Palno". Percorso clinico delle strutture operative. Allegato alla Deliberazione n. 1271 del 22/12/2016.
- 41 – Associazione Nazionale Italiana Senologi Chirurghi A.N.I.S.C "Position Statement sulla Mastectomia Profilattica o Risk Reducing".
- 42 DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 22 maggio 2018, n. 854. Istituzione della Breast Unit network - Centri pugliesi di senologia: definizione dei criteri organizzativi di funzionamento e monitoraggio ai sensi dell'Accordo Stato-Regioni del 18/12/2014 recante "Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei Centri di Senologia".
- 43 Eicher M et al. Training breast care nurses throughout Europe: the EONS postbasic curriculum for breast cancer nursing. Eur J Cancer. 2012;48(9):1257-62.
- 44 FDA. Anaplastic Large cell Lymphoma in women with Breast implants: medical device reports of breast implants in women with ALCL. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProstheses/BreastImplants/ucm481899.htm>

- 45 Mamounas EP et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3960-6.
- 46 Maria Vittoria Dieci et al "Article Inclusion of Platinum Agents in Neoadjuvant Chemotherapy Regimens for Triple-Negative Breast Cancer Patients: Development of GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) Recommendation by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM)" *Cancers* 2019, 11, 1137; doi:10.3390/cancers11081137
- 47 Ministero della Salute. Documento del Gruppo di lavoro per la definizione di specifiche modalità organizzative ed assistenziali della rete dei centri di senologia, maggio 2014.
- 48 Oncoplastic Breast Reconstruction – Guidelines for Best Practice – Editors Dick Rainsbury and Alexis Willett – First edition 2012 – Reviewed on November 2014.
- 49 Regione Emilia-Romagna. Il Protocollo Diagnostico-Terapeutico e Assistenziale per il carcinoma mammario della Regione Emilia-Romagna - I ed. anno 2018.
- 50 Regione Puglia. DGR n.129 del 2018 su BURP n.30 del 27.02.2018. Programma operativo 2016-2018. Piano delle azioni avviate nel biennio 2016-2017 e delle misure da attuare nel 2018.
- 51 PDTA Regione Puglia Neoplasie mammarie. Delibera 132/2020 ARESS del 19.06.2020
- 52 Registro Tumori della Puglia e SDO - fonte dati A.Re.S.S.
- 53 Rete Oncologica Veneta. PDTA della Rete Oncologica Veneta per i pazienti affetti da tumori della mammella, 2016.
- 54 Royal College of Nursing. Clinical standards for working in a breast specialty - RCN guidance for nursing staff, 2007.
- 55 Sardanelli F, et al.: Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group - *Eur J Cancer.* 2010;46(8):1296-316.
- 56 Schmauss D. Et al. "Breast Reconstruction after Mastectomy" – *Frontiers in Surgery (Review)*, January 2016. Taccuino IORT Mammella – Istruzioni Operative. Coordinatori Tomio L e Guenzi M, marzo2014.

3.2 Evidenze Europee

La Conferenza Europea sul carcinoma della mammella, organizzata dalla European Society of Mastology (EuSoMa), dalla European Organization for the Research and Treatment of Cancer , BreastCancer Cooperative Group (EORTC-BCCG) e da Europa Donna raccomanda che il trattamento delle pazienti avvenga in Unità Operative Specialistiche (Breast Unit-BU), multidisciplinari, multi professionali e che tutti i processi siano sottoposti ad un programma di monitoraggio della qualità.

2001-raccomandazioni della CE per lo screening mammografico.

2002-Relazione dell'Unione Europea sul carcinoma della mammella (documento n. 2279)

Le risoluzioni del Parlamento Europeo (Strasburgo, giugno 2003-2006) hanno stabilito i seguenti principi:

- la diagnosi, la cura e la post-terapia del cancro al seno dovrebbero essere effettuate esclusivamente da una equipe specialistica interdisciplinare, perché ciò aumenta notevolmente le possibilità di sopravvivenza delle pazienti

- l'equipe interdisciplinare deve comprendere medici esperti in chirurgia mammaria, che operano unicamente patologie mammarie
- Il personale infermieristico deve essere anch'esso specializzato in malattie del seno
- le pazienti devono poter fruire di una consulenza oncologico-psicologica di sostegno psicoterapeutico
- La stessa risoluzione inoltre invita a varare una regolamentazione specifica sui diritti individuali del paziente che riconosca i seguenti principi:
 - Diritto ad un'assistenza medica adeguata e qualificata da parte di personale medico in ambulatori ed ospedali adeguatamente attrezzati e organizzati
 - diritto alla riservatezza e alla protezione dei dati affinché in futuro l'ospedalizzazione e il trattamento medico non siano più per le donne causa di inutile stress
- Programmi sulla Salute della CE 2008-2013: raccomanda procedure di accreditamento delle Breast Unit nell'ambito della CE.

3.3 Normativa Nazionale e Regionale

- Piano Oncologico Nazionale 2006-2008;
 - Documento tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattia del cancro -anni 2011-2013;
 - Intesa Stato-Regioni del 30 ottobre 2014 ,che ha posto come imperativo l'istituzione delle Reti Oncologiche regionali
 - Piano Nazionale Governo delle Liste di Attesa (PNGLA) 2010-2012 : sancisce che la diagnosi e la terapia di alcune patologie croniche e di alcune neoplasie (fra cui la mammella) avvengano attraverso l'implementazione di Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) allineati a precisi standard qualitativi;
 - La Conferenza Stato-Regioni del 18 dicembre 2014 ha sancito un'intesa tra governo, regioni e province autonome sul documento recante "Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei Centri di Senologia", rifacendosi alle Linee Guida EuSoMa aggiornate al 2013 e pubblicate su European Journal of Cancer, e richiamando il "Piano Oncologico Nazionale 2011-2013", sono state fornite le seguenti raccomandazioni: offrire standard diagnostici e terapeutici sempre più elevati; sviluppare e applicare nuove metodologie diagnostiche e terapeutiche ad alto contenuto tecnologico; sviluppare reti oncologiche dedicate in ogni regione;
 - DGR n. 1379 del 24.06.2011 Piano Regionale Governo Liste di Attesa (PRGLA)2011-2013 : recepimento Piano Nazionale;
 - DGR n. 479 23 marzo 2014 : Linee Guida sulle prestazioni ambulatoriali;
- Nel 2013 Eusoma ripubblica, aggiornandoli, i requisiti fondamentali di una Special Breast Unit. I vantaggi dell'istituzione di una Breast Unit (BU-Centro altamente Specialistico di Senologia) possono essere così sintetizzati:
- Centralizzazione dei percorsi;
 - Razionalizzazione dei costi a carico del Sistema Sanitario Nazionale;
 - Standardizzazione delle terapie in ambiti definiti;
 - Riduzione dei costi sociali;
 - Miglioramento "outcome" attraverso specifici indicatori di risultato;
 - Miglioramento del tasso di sopravvivenza (Dati clinico-epidemiologici indicano una riduzione di mortalità a 5 anni del 18% per quelle donne che accedono in strutture dotate di team multidisciplinari per il trattamento del carcinoma mammario; EM Kesson: BMJ 2012).
- Nell' ambito della BU viene individuato un Core Team, con cui collaborano in modo complementare altre figure professionali.
- Uno dei requisiti richiesti da Eusoma è la redazione, scritta e condivisa fra tutti i membri della BU, del PDTA da implementare nelle Aziende Sanitarie di appartenenza.
- Deliberazione del Commissario Straordinario AReSS n.32/2018: Istituzione del Breast Unit Network – Centri pugliesi di senologia: definizione dei criteri organizzativi di funzionamento e monitoraggio.

- DGR n. 1104 del 16/07/2020 la Regione Puglia ha preso atto delle DDG A.Re.S.S. n. 132 del 19/06/2020 e n. 141 del 29/06/2020 di approvazione delle proposte di revisione ed aggiornamento dei 5 PDTA, fra cui il PDTA delle Neoplasie Mammarie;

Il COrO

Il COrO aziendale risulta strettamente connesso alle attività di presa in carico della BU ed assicura i propri compiti:

- informativi e di accoglienza
- di gestione medica della patologia oncologica sospetta e delle procedure per giungere alla diagnosi e/o completarla in maniera tempestiva;
- amministrativo – gestionali
- di segnalazione e supporto
- di comunicazione e divulgazione degli esiti.

Il COrO può infatti rappresentare la porta di ingresso al percorso di cura oncologica sia per pazienti con sospetta diagnosi da accertare, sia per pazienti con diagnosi già accertata, ma che richiedano il completamento dell'iter stadiativo propedeutico all'avvio della terapia.

Il COrO deve orientare e supportare l'ingresso dei nuovi pazienti in BU, indirizzarli ai team multidisciplinari, assicurarne la presa in carico iniziale ed il mantenimento in carico al termine di ogni ciclo terapeutico, tenere traccia dell'intero percorso diagnostico-terapeutico fungendo anche da punto di riferimento per il disbrigo delle pratiche amministrative connesse al percorso di cura.

Funge, pertanto, da elemento cardine per la gestione della continuità assistenziale della paziente attraverso funzione di raccordo con gli altri COrO e con i restanti elementi costitutivi della rete oncologica pugliese.

Team Multidisciplinare

Il team multidisciplinare rappresenta lo strumento gestionale qualificante di ogni PDTA oncologico. Ogni caso viene sottoposto a valutazione multidisciplinare pre e postoperatoria per la formulazione condivisa della strategia terapeutica, con indicazioni specifiche per la chirurgia, la terapia medica, la radioterapia, la terapia riabilitativa e il follow up.

In sede di valutazione multidisciplinare viene anche decisa la necessità di ulteriori indagini.

Le varie proposte relative all'inquadramento diagnostico e le strategie terapeutiche formulate dal Team nell'ambito della valutazione multidisciplinare vanno condivise con il paziente, nel rispetto delle caratteristiche cliniche e delle preferenze

4.DEFINIZIONE DEL CORE TEAM

Il Team multidisciplinare della Breast Unit è composto dalle seguenti figure professionali: Radiologo, Chirurgo Senologo, Chirurgo Plastico, Anatomo Patologo, Oncologo, Radioterapista, Medico Nucleare, Case Manager e, a seconda delle necessità, altre figure professionali specialistiche. Nei casi in cui si presenti la necessità, devono essere garantite le seguenti ulteriori figure professionali: psico-oncologo, onco-genetista, il ginecologo, il terapeuta del dolore, il medico della medicina fisica e riabilitativa, il fisioterapista, il nutrizionista, il geriatra (per pazienti di età uguale o superiore ad anni 65). Tutti i suddetti membri devono possedere requisiti di formazione, di esperienza e di casistica che garantiscano la loro qualificazione così come specificato dalle linee guida europee.

Un meeting multidisciplinare è lo strumento gestionale qualificante attraverso il quale tutti i membri del team si ritrovano a discutere e a pianificare il trattamento in almeno il 90% dei casi.

Inoltre, possono essere coinvolti i medici di medicina generale (MMG), gli specialisti ambulatoriali esterni e le associazioni delle pazienti e del volontariato.

E' l'entità che si rende garante della qualità e appropriatezza delle prestazioni erogate, assicura la continuità e la tempestività assistenziale nel corso dell'intero processo, attraverso la valutazione congiunta dei casi e consulti periodici nel corso della pianificazione dei trattamenti. Periodici incontri, programmati dal Coordinatore serviranno per valutare le criticità organizzative, per gli eventuali aggiornamenti dei percorsi organizzativi interni alla luce di nuove acquisizioni scientifiche e per eventuale comunicazione di nuove procedure da adottare alla luce di tali acquisizioni.

La patologia neoplastica della mammella che, come i dati acquisiti dalla Regione Puglia hanno mostrato, presenta un costante incremento ed impone una organizzazione qualitativa e delle tempistiche che oggi solo i Centri di Senologia organizzati sul territorio possono garantire. E' dimostrato che sia la sopravvivenza delle pazienti che la loro qualità di vita migliorano quando la cura viene effettuata in un centro pluridisciplinare qual è un Centro di Senologia.

Il Team multidisciplinare della BU attualmente dispone di strumenti multimediali in grado di fornire e/o garantire eventuali second opinion a distanza con altre BU nazionali od internazionali, il coinvolgimento anche a distanza dei medici di medicina generale per una idonea integrazione con il territorio nonché consulti specialistici multidisciplinari dedicati alla patologia mammaria mediante apposite agende di prenotazione di teleconsulto o telemedicina.

5. EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DELLA MAMMELLA

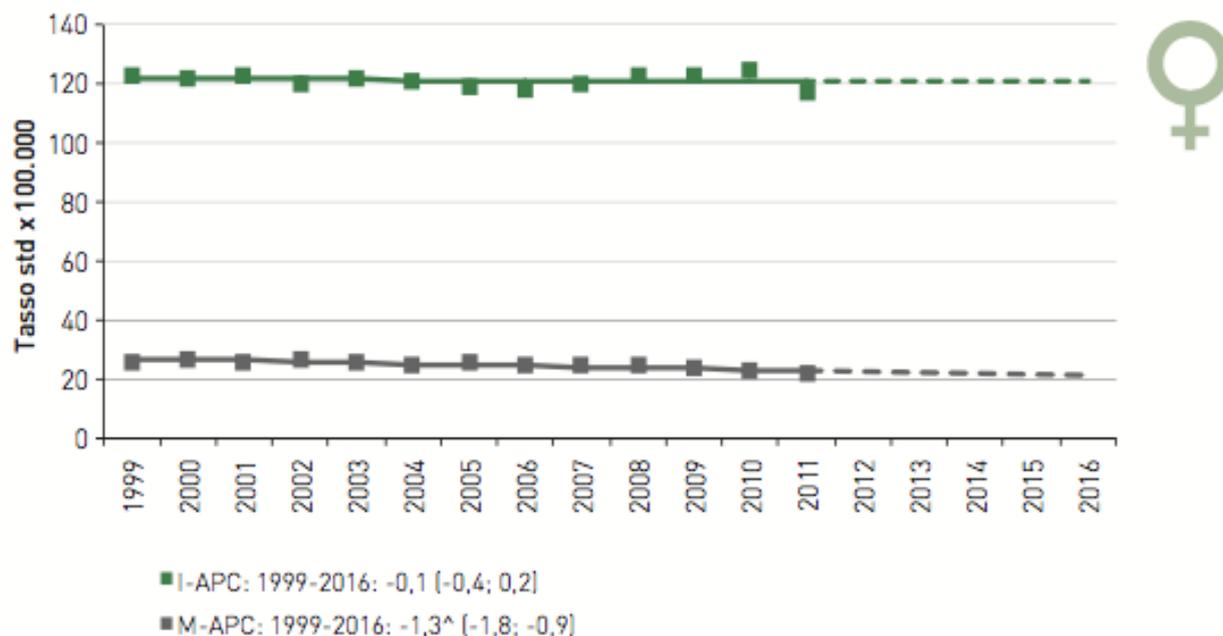
Il rischio di ammalarsi di carcinoma della mammella aumenta con l'aumentare dell'età, con una probabilità di sviluppo di cancro al seno del 2,4% a 49 anni (1 donna su 42), del 5,5% tra 50 e 69 anni (1 donna su 18) e del 4,7% tra 70 e 84 (1 donna su 21). La curva di incidenza cresce esponenzialmente sino agli anni della menopausa (intorno a 50-55 anni) e poi rallenta con un plateau dopo la menopausa, per poi riprendere a salire dopo i 60 anni: tale andamento è legato sia alla storia endocrinologica della donna sia alla presenza e alla copertura dei programmi di screening mammografico. Si stima che nel 2016 verranno diagnosticati in Italia circa 50.000 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile.

Incidenza: i tumori della mammella rappresentano il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'età 0-49 anni (41%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana ≥ 70 anni (21%). Il trend di incidenza del tumore della mammella in Italia appare stabile mentre continua a calare, in maniera significativa, la mortalità (-1,3% per anno). Analizzando le fasce di età più giovani, si osserva che nelle under 35 l'incidenza è stabile e la mortalità in lieve calo, anche se non significativo; anche nella fascia di età 35-44 l'incidenza appare stabile ma qui la mortalità cala in maniera significativa (-2,8% per anno).

Mortalità: Anche per il 2018 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 11.939 decessi (fonte ISTAT). È la prima causa di morte nelle diverse età della vita, rappresentando il 29% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 16% dopo i 70 anni.

Sopravvivenza: La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore della mammella in Italia è pari all'85,5%, più elevata rispetto alla media europea (81,8%), ma anche rispetto al Nord Europa (84,7%).

Prevalenza: Complessivamente in Italia vivono 692.955 donne che hanno avuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 41% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 23% di tutti i casi prevalenti (maschi e femmine).



Tumore della mammella femminile. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

6. FASI DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO

6.1 Invio dell'Utente

L'invio dell'utente avviene attraverso il Medico di Medicina Generale o dello Specialista Ambulatoriale del SSN che indirizzano le pazienti verso la "Breast Care Unit", previa prenotazione attraverso il CUP con agenda dedicata o attraverso le agende delle singole UU.OO. dedicate alla BU.

L'utenza può essere di due tipi e per la quale è previsto un percorso diverso a seconda che si tratti di persona senza diagnosi o persona con diagnosi già fatta.

Il percorso inizia per tutte le persone dalla U.O.S.D. di Radiodiagnostica ad Indirizzo Senologico.

6.2 Radiodiagnostica ad Indirizzo Senologico

La UO di Radiodiagnostica ad Indirizzo Senologico è il primo avamposto di una Breast Unit. I percorsi di accesso della donna alla Breast Unit si articolano su 2 fronti: donne asintomatiche che desiderano aderire ad un modello di diagnosi precoce al di fuori dei programmi di screening mammografico previsti per le sole donne in fascia d'età compresa tra i 50 ed i 69 anni e donne sintomatiche.

In questa prima fase, in corso dell'anamnesi, verrà compilata una scheda di valutazione di interesse genetico, in seguito alla quale l'utente potrà essere inviato al counseling genetico.

6.2.1 Paziente asintomatica:

La donna accederà alla prenotazione della prestazione senologica, direttamente o telefonicamente al CUP, con impegnativa del medico curante per "visita senologica ed ecografia mammaria" se di età inferiore a 40 anni oppure per "visita senologica, mammografia ed ecografia" se di età

maggiore/uguale a 40 anni in caso di prima visita presso la struttura. La tipologia d'esame e la tempistica dei controlli successivi sarà indicata dallo specialista al termine del primo accesso. A tale scopo sono previste agende di prenotazione differenziate per ogni tipologia di accesso e priorità di prestazione.

Potrà prenotare come prima visita qualsiasi donna che non abbia mai effettuato un esame senologico o ne abbia eseguito uno precedente presso altra struttura 12 mesi o più prima della data.

Se l'esame sarà negativo o verrà riscontrata una patologia già accertata in precedenza o non meritevole di ulteriori approfondimenti la donna verrà inviata al controllo annuale/biennale a seconda dell'età, della complessità della ghiandola mammaria e di eventuali altri parametri da valutare caso per caso.

In caso di reperti dubbi la paziente verrà indirizzata in un percorso di approfondimento diagnostico:

- Prelievo microistologico, ecoguidato o stereotassico, che verrà effettuato in apposite sedute e la cui prenotazione avviene contestualmente in apposite agende a gestione esclusiva da parte dell'U.O. di Radiodiagnostica ad Indirizzo Senologico con un tempo di attesa massimo di 20 gg;
- Controllo ravvicinato a cadenza semestrale per cui sono predisposte agende dedicate a gestione esclusiva dell'U.O. di Radiodiagnostica ad Indirizzo Senologico che garantiscono il controllo al tempo stabilito;
- Risonanza magnetica prenotabile presso la U.O. di Radiodiagnostica ad Indirizzo Senologico.

Le donne che dopo gli esami di approfondimento risultano affette da patologia benigna verranno avviate, a seconda dei casi, al follow-up ravvicinato o al controllo periodico di routine oppure all'intervento chirurgico.

In caso di esami di base già positivi per neoplasia o che siano risultati tali dopo completamento dell'approccio diagnostico con prelievo microistologico, la donna, dopo comunicazione dell'esito diagnostico da parte del senologo presso una delle due "stanze rosa" aziendali, previa eventuale consulenza psicologica, verrà presa in carico dall'organizzazione multidisciplinare per essere avviata alla fase terapeutica.

L'impegnativa necessaria a qualsiasi esame di approfondimento diagnostico verrà contestualmente compilata dal medico specialista.

6.2.2 Paziente sintomatica

Può accedere alla struttura attraverso diversi canali:

Autodiagnosi o diagnosi clinica da parte del medico curante o altro specialista esterno alla struttura: la donna potrà accedere ad una prenotazione prioritaria degli esami diagnostici di base rivolgendosi direttamente alla U.O. di Radiodiagnostica ad Indirizzo Senologico con una richiesta del medico curante riportante una classe di priorità U o B. Il medico curante dovrà specificare il quesito diagnostico supportato da un dato clinico significativo (nodulo o addensamento persistente). La mastodinia non può essere considerata motivo di accesso prioritario alla diagnostica senologica.

Invio da parte di specialisti della struttura (chirurghi ed in minor misura oncologi e ginecologi) alla cui osservazione siano giunti casi già diagnosticati in altre strutture da sottoporre a verifica diagnostica e/o ad esami di approfondimento in fase pre-chirurgica. Queste donne verranno inviate con richiesta interna previa prenotazione dell'esame diagnostico su agende dedicate alla BU aziendale.

A tutte le donne operate per carcinoma mammario, in ragione dell'elevato rischio di sviluppare progressione di malattia, è riservata un'agenda che garantisce la prenotazione diretta presso la struttura di qualsiasi prestazione sia prevista dai follow-up oncologici.

6.2.3 Percorso della paziente con diagnosi di positività presunta o certa di patologia neoplastica.

Dopo la valutazione clinica e strumentale presso l'unità di Senologia la paziente verrà avviata alla consulenza chirurgica che stabilirà l'operabilità della lesione ed il tipo di intervento chirurgico, e alla

consulenza psico-oncologica per la comunicazione della diagnosi o del sospetto diagnostico presso una delle due “stanze rosa” aziendali.

Dopo di ciò la paziente verrà affidata al “Case Manager”.

6.2.4 DIAGNOSI STRUMENTALE

Il percorso inizia per tutti i pazienti dalla UO di Radiodiagnostica ad Indirizzo Senologico (indipendentemente dalla presenza o meno di una diagnosi istologica), con accesso a iter differenziati sulla base della distinzione in 3 categorie:

1. diagnosi radiologica in donne sintomatiche
2. prevenzione secondaria in donne asintomatiche
3. sorveglianza specifica per donne ad alto rischio.

6.2.4.1. Diagnosi radiologica in donne sintomatiche

L'autodiagnosi o diagnosi clinica di un quadro clinico dubbio/sospetto da parte del medico curante o altro specialista, porterà la donna ad accedere ad una prenotazione prioritaria degli esami diagnostici di base, rivolgendosi a COro, oppure direttamente alla UO di Radiodiagnostica ad Indirizzo Senologico dotata di agende dedicate alla Breast Unit, con una richiesta riportante una classe di priorità U o B ed il quesito diagnostico. La mastodinia non può essere considerata motivo di accesso prioritario alla diagnostica senologica.

Il percorso dell'urgenza deve comprendere tutti gli accertamenti necessari a definire la diagnosi: per le donne con età ≥ 40 anni l'accertamento iniziale è la mammografia associata all'esame clinico ed ecografia, mentre per le donne con età < 40 anni l'accertamento iniziale è la visita senologica con l'esame ecografico.

Il radiologo senologo valuterà se modificare o integrare con altri tipi di indagine in base ai principi di appropriatezza diagnostica e ai criteri di giustificazione ed ottimizzazione dell'esame radiologico, effettuando la “presa in carico” della paziente fino a completamento dell'iter diagnostico.

È importante ricordare la valutazione ecografica delle stazioni linfonodali ascellari in caso di sospetto clinico-strumentale.

Allo stato attuale, per la sua alta sensibilità ma relativa bassa specificità, la Risonanza Magnetica Mammaria (RM) rappresenta una possibile risorsa in grado di integrare le altre tecniche di imaging, sempre su indicazione del team multidisciplinare. La Mammografia con mezzo di contrasto iodato (CESM) può sostituire la RM in casi selezionati ed in cui non è possibile eseguire la RMN sebbene indicata.

La refertazione di ciascun esame radiologico deve essere affidata a radiologi esperti, possibilmente rifacendosi ai criteri del sistema di classificazione BI-RADS® (Breast Imaging Reporting and Data System) dell'ACR (American College of Radiology).

L'inquadramento diagnostico della patologia mammaria fornito da procedure percutanee miniinvasive è propedeutico alla corretta programmazione del trattamento terapeutico. Esse sono rappresentate da: agoaspirato percutaneo con ago sottile, agobiopsia percutanea semplice (Needle Core Biopsy/N-CB) o supportata da sistemi automatizzati e informatizzati (Vacuum Assisted Breast Biopsy/VABB), agocentesi, localizzazione preoperatoria di lesioni non palpabili in caso di intervento chirurgico conservativo.

Follow-up

Non ci sono indicazioni univoche sulla gestione del follow-up clinico strumentale.

In linea di massima, la prima mammografia di controllo viene consigliata dopo 6 mesi dal completamento del trattamento radioterapico sul parenchima mammario residuo e, quindi, circa 6 mesi dopo l'intervento chirurgico. Successivamente, è raccomandato ripeterla annualmente.

La durata del follow-up non dovrebbe essere inferiore ai 10 anni e andrebbe definito sulla base dell'età della donna e dell'aspettativa di vita. Superati i 10 anni, in assenza di diffusione sistemica della patologia primitiva e terminato ogni trattamento farmacologico, sarà premura del medico di medicina generale indirizzare la paziente ai controlli successivi, sulla base dei protocolli previsti per la popolazione generale a seconda delle varie fasce d'età.

6.2.4.2 Prevenzione secondaria in donne asintomatiche

La prevenzione secondaria periodica è rivolta a donne asintomatiche al fine di effettuare una diagnosi di carcinoma mammario in stadio precoce e, quindi, offrire trattamenti meno aggressivi, con l'obiettivo di ridurre la mortalità da tumore della mammella e ottenendo, allo stesso tempo, eccellenti risultati in ambito prognostico ed estetico.

L'accesso delle donne asintomatiche avviene secondo modalità spontanea e prevede esami clinico-strumentali idonei all'età, mediante richiesta medica fornita dal MMG o altro specialista, che riporti codici di priorità non urgente.

6.2.4.3 Sorveglianza specifica per donne ad alto rischio

Nelle donne ad alto rischio per importante storia familiare di carcinoma mammario o perché portatrici di mutazione di BRCA1 e/o BRCA2, i controlli strumentali dovrebbero essere iniziati all'età di 25 anni, con l'esecuzione dell'ecografia mammaria a cadenza semestrale, o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane. La mammografia dovrebbe essere eseguita a partire dai 35 anni e ripetuta annualmente. La Risonanza Magnetica Mammaria con mezzo di contrasto (mdc) con cadenza annuale di screening, trova indicazione nelle donne ad alto rischio definite come segue:

- mutazione BRCA1 o BRCA2;
- lifetime risk >25-30% secondo i comuni modelli di predizione del rischio (anche senza mutazione BRCA1/2);
- sindrome di Li-Fraumeni, Cowden o Bannayan-Riley-Ruvalcaba;
- pregressa radioterapia toracica tra i 10 e i 30 anni.

6.3 Prericovero

L'U.O. che prenderà in carico la paziente effettuerà tutte le indagini strumentali e di laboratorio necessarie per il trattamento specifico.

Nel Prericovero la paziente eseguirà ulteriori consulenze specialistiche:

- Chirurgia Plastica
- Fisiatrica
- Psicologica
- Ginecologica (in donne giovani)

Successivamente, con l'acquisizione dei referti, il caso clinico sarà oggetto della valutazione del TMD.

6.4 Case Manager

E' rappresentato dalla figura dell'Infermiere deputato alla presa in carico della paziente ed è ubicato presso l'U.O.S.D. di Radiologia ad indirizzo senologico.

Svolgerà la propria attività nelle ore di apertura della relativa struttura e in essa sarà contattabile.

Tale figura seguirà tutto il percorso clinico della paziente, ne predisporrà tutte le azioni dalla presa in carico della donna da parte della Breast Care Unit aziendale seguendola per l'intero percorso terapeutico e di follow up.

Sarà sua cura predisporre l'anagrafica inserendola nel sistema informatico, organizzerà eventuali consulenze specialistiche. Avrà il compito di rendere disponibile tutta la documentazione sanitaria di ogni paziente da sottoporre alla valutazione del TMD del quale fa parte. E' la persona di riferimento per tutte le necessità delle pazienti e dei componenti il TMD.

6.5 Valutazione Multidisciplinare

L'incontro tra pari, convocato e coordinato dalla figura designata al coordinamento del TMD, è il momento in cui avviene la valutazione multidisciplinare pre e post-operatoria e la formulazione della strategia terapeutica, con indicazioni specifiche per la chirurgia, la terapia medica, la radioterapia, la terapia riabilitativa e il follow-up. Le proposte andranno poi condivise con la paziente che, se accettate,

andranno da queste sottoscritte con apposita nota informativa allegato al PDTA. La frequenza di questi incontri è di norma settimanale. La seduta si conclude con una relazione scritta che riassume i dati salienti e le decisioni assunte, con individuazione di chi è responsabile della presa in carico della paziente da parte dell'Unità Operativa competente. Tale relazione va conservata presso gli archivi del centro con una copia nella documentazione clinica. La gestione di ciò è a cura del coordinatore che ne curerà e gestirà l'archivio.

La relazione della valutazione multidisciplinare, integrata da eventuali modifiche emerse in seguito a visita e colloquio con la paziente, verrà consegnata alla paziente e al MMG dallo specialista che prenderà in carico la paziente. Il MMG sarà invitato a partecipare alle riunioni del TMD anche telematicamente attraverso le attrezzature multimediali disponibili presso la sala riunioni della UO di Radiodiagnostica ad Indirizzo Senologico, sede del TMD della BU.

Se il tumore è operabile la paziente sarà sottoposta a

-Terapia Chirurgica

-Terapia medica neoadiuvante se il tumore non è operabile.

La terapia neoadiuvante si adotta anche per tumori resecabili ma che possono beneficiare di una riduzione del volume della massa tumorale in modo da rendere l'intervento meno demolitivo .

In sede di valutazione multidisciplinare viene decisa la necessità di ulteriori indagini (eventuale indicazione a RM se sospetto di malattia multicentrica). Sempre in questa sede verrà deciso se eseguire la ricerca del linfonodo sentinella o lo svuotamento ascellare.

In caso di necessità, sarà possibile fare ricorso ad una Second Opinion con altri Centri Nazionali o Internazionali mediante utilizzo delle attrezzature multimediali disponibili presso la sala riunioni della UO di Radiodiagnostica ad Indirizzo Senologico, sede del TMD della BU.

6.6 Psicologia

La diagnosi di una predisposizione genetica a sviluppare il carcinoma mammario implica la capacità di gestire una serie di problematiche etiche, deontologiche e medico-legali di grande rilevanza. Dal punto di vista psicologico si tratta di un evento emozionalmente perturbante e di forte impegno psicologico sia per la donna ed i familiari a rischio sia per gli operatori coinvolti. La risposta individuale alla percezione e alla consapevolezza del rischio rende ragione del diverso atteggiamento delle donne nei confronti dell'offerta di eseguire l'analisi genetica. La preoccupazione per ciò che può conseguire può mobilitare difese di negazione o un coping di evitamento che inducono la persona a rifiutare il test.

Le conseguenze psicosociali del CM sono ripartite in tre ampie aree:

- 1 Disagio psicologico (ansia, depressione, rabbia);
- 2 Cambiamenti nello stile di vita (relativo a disturbi fisici, problematiche coniugali e sessuali, diminuito livello di attività);
- 3 Paure e preoccupazioni (riguardanti la mastectomia e l'immagine corporea, le recidive, la morte).

6.6.1 La Fase Preoperatoria

Lo psicologo contribuisce, dunque, alla realizzazione di un modello di cura che comprenda l'ascolto, maggiore attenzione alle esigenze personali e alla sofferenza emotiva della paziente, rendendola più partecipe al proprio percorso terapeutico.

Intervento psicologico previsto per il CM è mirato a:

- Favorire il processo di accettazione e adattamento alla patologia;
- Facilitare la relazione terapeutica con l'equipe curante;
- Sostenere la paziente sul piano emotivo promuovendo l'assunzione di responsabilità individuale nel percorso di cure;
- Considerare la donna nella sua soggettività ed interezza prestando attenzione a paure, sensazioni, emozioni, fantasie e ricordi attivati dall'ingresso della malattia nella sua vita.

6.6.2 La fase postoperatoria

Consiste nella valutazione delle risorse della paziente e delle sue strategie di coping nell'adattamento e nell'accettazione del cambiamento.

La presenza dello psicologo assume importanza anche per gli operatori sanitari, in modo da formare le basi per un lavoro integrato, che tenga conto dei bisogni complessivi della donna, migliorando le possibilità di ripresa e fornendo all'ambiente di cura maggiori risorse.

6.6.3 Intervento psicoterapeutico di gruppo

Il gruppo in oncologia, in particolare quello di tipo *supportivo*, sembra avere maggior efficacia clinica rispetto ad interventi individuali; non si può certo negare che esso migliori le capacità di reazione alla malattia mediante l'osservazione delle modalità di reazione dei membri del gruppo. Quest'ultimo diviene il contesto di condivisione ed analisi degli ostacoli comuni, sviluppando un senso di universalità che allevia la sensazione di solitudine e di impotenza. Questo intervento propone come area focale il significato delle relazioni interpersonali, considerate come forza motrice del gruppo e area focale dell'intervento; contrasta i sentimenti di impotenza e inutilità mediante l'aiutarsi a vicenda tra i membri; migliora la capacità di comunicazione ed espressione emozionale sia nel qui e ora del gruppo che nella realtà esterna. Gli interventi di gruppo psicoterapeutici che saranno previsti sono di due tipi: gruppi di informazione-educazione e gruppi con focus cognitivo e coping skills training.

6.6 Paziente Candidabile a Terapia Neoadiuvante

Per i pazienti candidabili a terapia neoadiuvante è necessaria la caratterizzazione istologica della lesione e la valutazione dei markers prognostico-predittivi (ER, PgR, Ki67, Her2-neu:).

Criteri di selezione della paziente

- Carcinoma mammario localmente avanzato (stadio IIB-IIIC): indipendentemente dal sottotipo di tumore mammario sono ideali candidate al trattamento preoperatorio perché nella maggior parte dei casi non suscettibili di chirurgia conservativa e perché il rischio di recidiva giustifica un programma di chemioterapia sistemica.
- Carcinoma mammario in stadio iniziale (I o IIA): le pazienti con stadio iniziale possono essere candidate a trattamento preoperatorio dopo discussione multidisciplinare nei seguenti casi: - qualora la chirurgia conservativa non sia proponibile (elevato rapporto tumore/ mammella o se l'esito cosmetico atteso sia subottimale a causa di una particolare localizzazione tumorale) - se appartenenti alla categoria di tumore triplo negativo o HER-2 positivo, sottogruppi molto chemiosensibili e che di norma sarebbero comunque candidate ad un trattamento postoperatorio - carcinoma mammario HR+/Her-2 negativo, basso ki67: ruolo meno chiaro della neoadiuvante negli studi rispetto alla sola terapia ormonale. Il trattamento endocrino preoperatorio può essere riservato alle pazienti non candidabili alla chemioterapia e fortemente endocrino-responsive o alle pazienti anziane frail. Sebbene non sia stato identificato uno standard nella durata della terapia endocrina neoadiuvante, gli studi suggeriscono una durata di almeno 4-6 mesi con monitoraggio frequente della risposta clinica e approccio chirurgico nel caso in cui insorgessero segni di progressione.

Per la stadiazione della malattia in questa fase può essere utile la biopsia del linfonodo sentinella che può essere eseguita in caso di negatività clinica e strumentale (ecografica) del cavo ascellare. (Vedi paragrafo LNS)

6.7.1 Esami strumentali al basale pretrattamento neoadiuvante

Agobiopsia mammaria e agoaspirato/biopsia dei linfonodi ascellari se clinicamente o ecograficamente sospetti, per la determinazione delle caratteristiche istopatologiche, dello stato dei recettori ormonali, HER-2 e Ki67. Raccomandato il posizionamento di clips PDTA Regione Puglia Neoplasie mammarie pag. 28 GrIP Versione del 18.06.2020 28 radiopache intratumorali o reperi dermatografici di superficie per facilitare la successiva chirurgia, specialmente quando è attesa una significativa eradicazione/riduzione della massa tumorale. - Imaging: ecografia e mammografia sono esami sufficienti. In aggiunta agli esami radiologici di primo livello, la RMN rappresenta lo strumento più idoneo per la valutazione nelle pazienti sottoposte a trattamento preoperatorio, poiché fornisce informazioni aggiuntive necessarie nei casi di malattia multicentrica, specie nella mammella densa alla mammografia, in casi di coinvolgimento dei linfonodi della catena mammaria interna, di invasione dei muscoli della parete toracica, oltre a dare informazioni aggiuntive necessarie nei casi di malattia multicentrica, mammella densa all'RX mammografia, in casi di linfonodi della catena mammaria interna, invasione dei muscoli della parete toracica; la RMN è mandatoria se la paziente presenta mutazione del BRCA1/2 e nelle diagnosi di carcinoma lobulare. - Stadiazione di malattia per la ricerca di eventuali metastasi a distanza: nei casi in stadio clinico I o II non è necessario procedere con esami strumentali mentre risulta necessario lo staging nei casi III o nei casi di carcinoma infiammatorio o nei pazienti con sintomi clinici sospetti. L'indicazione ad eseguire esami più approfonditi come PET/CT verrà decisa in sede di valutazione multidisciplinare.

6.7.2 Terapia Neoadiuvante

La terapia neoadiuvante si basa su l'utilizzo di ormonoterapia, chemioterapia e farmaci biologici in caso di Her2 positività. Nelle donne con carcinoma mammario triplo negativo e BRCA positivo l'aggiunta del platino ad uno schema standard di trattamento dovrebbe essere preso in considerazione. Nelle pazienti candidate a terapia neoadiuvante, prima dell'inizio del trattamento, deve essere posizionato un reperi che consenta di localizzare la sede della malattia.

6.7.3 Rivalutazione Strumentale della risposta alla Terapia

Procedure post trattamento medico neoadiuvante

La chirurgia mammaria al termine del trattamento neoadiuvante dovrà essere programmata entro 3-8 settimane dal termine della terapia sistemica. Sono raccomandati l'esame fisico, l'ecografia ascellare e mammaria e/o la mammografia. La RMN mammaria è utile nei casi in cui il tumore non fosse stato ben visualizzato o se non disponibile alla valutazione basale o per una migliore definizione dell'estensione di malattia post-trattamento. Sono raccomandati l'esame clinico, la mammografia, l'ecografia mammaria e ascellare e la RMN (o CESM in alternativa). Nelle pazienti in cui è stata posta l'indicazione a eseguire test genetico per mutazione BRCA, l'esito del test, se non già noto, dovrà essere disponibile al momento della pianificazione chirurgica.

6.8 Valutazione Multidisciplinare dopo Terapia Neoadiuvante

Al completamento del programma di terapia neoadiuvante in sede multidisciplinare verrà valutata la risposta clinico-strumentale e si discuterà l'approccio chirurgico più adeguato e le eventuali procedure ricostruttive.

6.9 Chirurgia Senologica

Tutte le pazienti affette da neoplasia della mammella vengono avviate all'ambulatorio di chirurgia senologica e quelle candidabili ad intervento chirurgico vengono prese in carico dal chirurgo senologo. Le neoplasie localmente avanzate vengono invece discusse dal team multidisciplinare senologico e avviate ad un percorso alternativo.

Il trattamento chirurgico, varia a seconda della biologia della malattia, dello stadio, delle dimensioni della mammella, delle condizioni generali della paziente, e delle linee guida del trattamento chirurgico.

Ogni donna, deve essere edotta dal chirurgo sulle diverse possibilità terapeutiche e sui risultati che con le diverse opzioni si ottengono in termini di estetica, sopravvivenza, ripresa locale ed a distanza della malattia. Ogni paziente deve poter scegliere il trattamento chirurgico più consono anche sulla base propri fattori personali che possono variare da caso a caso.

6.9.1 Esami Preoperatori

Prima dell'intervento: ECG, RX torace, routine ematochimica, visita anestesiologicala, visita integrata oncoplastica (in caso di intervento demolitivo).

6.9.2 Ricovero

Il giorno del ricovero le pazienti vengono prese in carico dal personale infermieristico che le informano sui regolamenti del reparto (es: colloqui con i medici, orari di visita), compilano la cartella infermieristica e danno informazioni su eventuali accertamenti da eseguire in giornata. Il giorno dell'intervento chirurgico la paziente in reparto viene poi preparata eseguendo:

- lavaggio igienico preoperatorio,
- tricotomia preoperatoria,
- profilassi antibiotica.

6.9.3 Intervento Chirurgico

Il trattamento chirurgico comprende diverse tecniche:

A) Chirurgia conservativa della mammella con o senza reperi metallici per le lesioni infracliniche o le microcalcificazioni neoplastiche (quadrantectomia, tumorectomia).

L'intervento conservativo è controindicato in caso di:

- Multicentricità
- Multifocalità con lesioni distanti tra loro
- Microcalcificazioni maligne estese
- Elevate dimensioni (T2-T3)
- Sfavorevole rapporto tra volume della mammella (mammelle piccole) e volume del tumore
- Tumore della mammella maschile
- Controindicazioni alla radioterapia

B) Chirurgia demolitiva della mammella:

- mastectomia semplice
- Skin-sparing mastectomy (con ricostruzione immediata o differita in due tempi)
- Nipple-sparing mastectomy (con ricostruzione immediata o differita in due tempi)

C) Chirurgia dell'ascella: biopsia del linfonodo sentinella, con esame intraoperatorio ed eventuale linfadenectomia.

6.9.3.1 Chirurgia Conservativa della Mammella

6.9.3.1.1 Intervento conservativo per carcinoma duttale e lobulare in situ.

• Dopo quadrantectomia, i margini di resezione vengono considerati infiltrati se all'esame istologico è presente inchiostro sul tumore. In questo caso, e nel caso in cui sia presente multifocalità, deve essere preso in considerazione un secondo intervento chirurgico.

• Dopo il primo trattamento chirurgico, vengono controllati i tassi di recidiva dalla chirurgia senologica.

• Le pazienti dopo l'intervento devono sottoporsi a sedute di terapia radiante della mammella.

• In caso di malattia di Paget, l'intervento conservativo con rimozione del complesso areola capezzolo è possibile nel caso in cui la malattia sia localizzata ed a sola diffusione superficiale.

• Tutti gli interventi vengono condotti secondo criteri di chirurgia oncoplastica, al fine di

garantire radicalità oncologica ed un buon risultato estetico.

6.9.3..2 Intervento chirurgico per carcinoma invasivo.

In presenza delle adeguate condizioni, vale a dire nessuna infiltrazione del margine in caso di tumore invasivo o DCIS; questa condizione si applica anche in caso di istologia lobulare (Houssami N. et al JSO 2014"Margins in breast conservation: a clinician's perspective and what literature tells us-vol. 110:2-7),viene eseguito intervento chirurgico conservativo con criterio oncoplastico, come stabilito dalla St Gallen Consensus Conference 2015 (18).

6.9.4 Chirurgia Demolitiva della Mammella

Nel caso in cui vi siano indicazioni ad intervento demolitivo, la paziente viene informata della possibilità di una eventuale ricostruzione della mammella. La mastectomia viene presa in considerazione nelle seguenti condizioni:

- Carcinoma invasivo precoce operabile
- Carcinoma infiammatorio dopo chemioterapia neoadiuvante
- Malattia di Paget
- Carcinoma duttale in situ esteso per il quale al momento dell'intervento vengono valutati i seguenti fattori:
- Dimensioni del tumore
- Rapporto tra dimensioni del tumore e della mammella
- Posizione del tumore
- Presenza di multifocalità o multicentricità.
- Controindicazioni alla radioterapia
- Inidoneità alla chirurgia conservativa
- Scelta della paziente

Nel caso del carcinoma lobulare sussistono le stesse indicazioni di quello duttale. Data l'elevata incidenza di multifocalità e bilateralità nel carcinoma lobulare, la mastectomia rappresenta la tecnica chirurgica di scelta in una percentuale più elevata di pazienti rispetto al carcinoma duttale (San Gallen Consensus Conference 2015).

6.9.5 Chirurgia dell'ascella

La chirurgia del cavo ascellare deve essere eseguita in tutte quelle pazienti affette da carcinoma mammario infiltrante e questa è necessaria per la stadiazione e per le scelte terapeutiche successive.

6.9.5.1 Linfonodo Sentinelli (LNS)

Identificazione, prelievo ed esame del LNS

Razionale e motivazioni

6.9.5.1 Linfonodo Sentinella (LNS)

Identificazione, prelievo ed esame del LNS

Razionale e motivazioni

Nell'approccio chirurgico al carcinoma della mammella in cui è prevista la mastectomia o la quadrantectomia, l'interessamento linfonodale al momento della diagnosi si verifica in circa il 30-50% delle pazienti ed è inferiore al 10% per neoplasie di diametro inferiore al centimetro.

Lo studio del linfonodo sentinella è utilizzato nei pazienti con carcinoma mammario iniziale

(stadio I-II) con cavo ascellare clinicamente ed ecograficamente negativo o nelle pazienti con linfonodi clinicamente sospetti ma con citologia negativa. La biopsia del LS può essere anche applicata in caso di tumori multicentrici e di pregressa chirurgia della mammella e del cavo ascellare; inoltre, può essere valutata nei pazienti con tumori particolarmente favorevoli biologicamente, ossia per le pazienti per le quali non è possibile eseguire una terapia adiuvante sistemica e/o radioterapica, o per pazienti con gravi comorbilità o per pazienti anziane. (Riferimento bibliografico: linee guida AIOM 2020).

Non sono candidate alla biopsia del linfonodo sentinella le pazienti affette da mastite carcinomatosa (o carcinoma infiammatorio) e quelle con esame citologico positivo dopo agoaspirato linfonodale percutaneo.

Nelle pazienti candidate a terapia neoadiuvante, la BLS può essere eseguita prima della terapia neoadiuvante o al momento della chirurgia definitiva. La strategia relativa al momento di esecuzione del linfonodo sentinella va discussa sia nel TMD che con la paziente.

In caso di sospetto clinico e/o strumentale di localizzazione linfonodale di malattia, si deve procedere ad accertamento citologico/istologico del linfonodo. In caso di positività, va sempre eseguita la dissezione ascellare al termine del programma neoadiuvante. Sia per i pazienti sottoposti a chirurgia sia per i pazienti che hanno intrapreso terapia neoadiuvante seguita da chirurgia, il caso deve essere nuovamente discusso al meeting interdisciplinare dopo l'intervento.

Una volta espletato l'esame anatomopatologico, il referto diagnostico, completo anche dei markers tumorali, verrà sottoposto all'attenzione del team multidisciplinare per la pianificazione del successivo iter terapeutico.

Nella presa in carico della paziente per la quale sia prevista la biopsia del LS, il chirurgo programma con il Medico Nucleare la linfoscintigrafia preoperatoria.

La linfoscintigrafia per la ricerca del linfonodo sentinella risulta essere fondamentale per valutare l'interessamento metastatico linfonodale e selezionare le pazienti da sottoporre a linfoadenectomia ascellare, in quanto consente di valutare le vie di drenaggio linfatico di una lesione mammaria per determinarne i distretti linfonodali di competenza e, nell'ambito di questi, individuare il linfonodo "sentinella".

Indicazioni

- Carcinoma infiltrante, N0 clinico e strumentale T1, T2 (Tumori T1 e T2 con linfonodi ascellari clinicamente/ecograficamente negativi)
- T3 e T4, solo dopo previa discussione multidisciplinare (valutazione benefici)
- Tumori multicentrici/multifocali; N.B. il tasso di positività linfonodale nei carcinomi multicentrici è più elevato rispetto a tumori unicentrici di analoghe dimensioni
- Prima o dopo chemioterapia neoadiuvante se N0, previa discussione multidisciplinare
- In caso di pregresso intervento mammario solo se la sede del pregresso intervento non sia interposta tra il tumore e l'ascella

- Nel carcinoma duttale in situ nelle forme ad alto rischio per grado, dimensioni e palpabilità

Controindicazioni

- Carcinoma infiammatorio
- Presenza di infezione locale o franco processo infiammatorio nel sito di somministrazione del radiofarmaco
- Incapacità del paziente a cooperare con la procedura
- Presenza di linfonodi ascellari palpabili (controindicazione relativa essendo il 40% dei pazienti indenni da malattia linfonodale metastatica. La BLS potrebbe essere applicata in questi pazienti dopo esame ecografico ed eventuale valutazione citologica/bioptica).

Avvertenze:

- la gravidanza non è una controindicazione assoluta all'esame, per la bassa dose di esposizione al feto;
- Sospendere l'allattamento 24h prima dell'esecuzione dell'esame.

Informazioni sull'esecuzione della linfo-scintigrafia: (Riferimento bibliografico: linee guida Associazione Italiana Medicina Nucleare)

Preparazione della paziente per la linfo-scintigrafia: Nessuna

Generalmente l'esame deve essere eseguito da 2 a 24 ore prima dell'intervento. La paziente viene informata sui rischi connessi alla procedura e sulla possibilità di risultati falsamente negativi e firma un apposito consenso.

Viene somministrato per via intradermica, generalmente in sede periareolare e/o peritumorale, un radiofarmaco costituito da particelle colloidali di albumina umana marcate con ^{99m}Tc . Una volta avvenuta la somministrazione del radiofarmaco, la paziente attende circa 10 minuti nella sala d'attesa "calda", successivamente si accomoda sul lettino della gamma-camera dove si procede all'acquisizione di immagini seriate planari e, se necessario, tomografiche SPECT/CT. Nel caso di mancata visualizzazione del linfonodo in sede ascellare, si possono ripetere le acquisizioni fino a 24 ore dalla somministrazione, riconvocando la paziente.

Dopo le acquisizioni e la visualizzazione del primo linfonodo della catena loco-regionale della mammella, viene indicata la proiezione del linfonodo sentinella su cute con un pennarello dermografico. L'esame è completato con conferma della sede del linfonodo sentinella mediante conteggio radioattivo esterno da effettuarsi con gamma-probe.

Successivamente, si collabora con il chirurgo all'asportazione del linfonodo individuato

scintigraficamente.

Prelievo del LNS: In sede chirurgica il Medico Nucleare utilizza una sonda ad alta sensibilità, in grado di rivelare le radiazioni gamma, e collabora con il chirurgo nell'individuazione del linfonodo sentinella, che sarà esciso chirurgicamente e esaminato istologicamente.

Esame del LNS: Il linfonodo sentinella viene prelevato all'inizio dell'intervento chirurgico posto in un contenitore o in una provetta sterile e inviato al laboratorio di Anatomia Patologica. In caso di esame biomolecolare con metodo OSNA (One Step Nucleic acid Amplification) la provetta con il linfonodo deve essere a sua volta posta in un contenitore termico con ghiaccio e inviato nel più breve tempo possibile in Anatomia Patologica.

Lo studio del linfonodo può essere condotto mediante tecnica OSNA o mediante esame istologico intraoperatorio.

La metodica biomolecolare OSNA utilizzata dal 2012 nella UO di Anatomia Patologica del Policlinico di Bari consente durante l'intervento chirurgico, in un tempo di circa 30' di esaminare tutto il LNS e di valutare la presenza/assenza di metastasi .

Il linfonodo dopo essere stato ripulito dal grasso circostante viene misurato e pesato e quindi frammentato per poter essere avviato alla procedura . Non c'è quindi come nella procedura istologica materiale incluso su cui poter ripetere la valutazione. Ciò va portato a conoscenza della paziente che prima dell'intervento deve firmare un apposito consenso informato.

OSNA consente di valutare la presenza nel linfonodo di RNA messaggero (mRNA) per la CK 19 e quindi la presenza di metastasi. In rapporto al numero di copie di mRNA è possibile definire se il linfonodo è negativo per metastasi (valori <250 copie), presenta una micrometastasi (n. di copie compreso tra 250 e 5000) o una macrometastasi o metastasi (n. di copie \geq 5000)

La metodica istologica tradizionale che oggi viene utilizzata solo in particolari circostanze, consiste nel congelamento del LNS e nel taglio al criostato di un numero adeguato di sezioni per poter fare diagnosi intraoperatoria. La rimanente parte del linfonodo successivamente viene inclusa in paraffina e vengono esaminate numerose altre sezioni istologiche. In caso di negatività del linfonodo le sezioni vengono eseguite fino a esaurimento di questo. Quando il linfonodo viene valutato istologicamente viene considerata micrometastasi quella che ha diam <2mm e metastasi quella > di 2mm.

Data la bassissima incidenza di coinvolgimento metastatico di altri linfonodi ascellari in caso di micrometastasi nel LNS solo le pazienti che presentano macrometastasi (Istologia >2mm - OSNA \geq 5000 copie) saranno sottoposte a linfadenectomia

Il patologo nel momento in cui osserva il linfonodo, nel caso questo appaia francamente metastatico si riserva di avviarlo alla procedura istologica invece che a quella molecolare.

Nei casi di carcinoma duttale in situ in cui sia richiesto l'esame del linfonodo sentinella questo va eseguito preferibilmente con metodica istologica.

6.9.5.2 Linfadenectomia: la linfadenectomia del cavo ascellare viene riservata a quelle pazienti con positività per metastasi del linfonodo sentinella (OSNA o esame istologico) o con agobiopsia linfonodale positiva per metastasi.

6.9.6 Situazioni Chirurgiche Particolari

6.9.6.1 Carcinoma mammario in gravidanza

L'indicazione al trattamento chirurgico conservativo della mammella e della ascella tiene conto del timing della radioterapia adiuvante e dell'età gestazionale, mentre la tecnica del LNS non è più controindicata (marcatura mediante Tc99).

La strategia terapeutica complessiva e non solo il trattamento chirurgico vengono sempre concordati nell'ambito dall'unità multidisciplinare senologica: fondamentali nella scelta strategica oltre al chirurgo sono anche l'oncologo medico, il radioterapista, il ginecologo e lo psicologo.

6.9.6.2 Sarcoma della mammella

Nel sarcoma mammario è indicata una mastectomia totale o quadrantectomia o resezione mammaria con ampi margini di resezione. Non viene eseguito il BLNS o dissezione ascellare.

6.9.6.3 Carcinoma mammario in età avanzata

Il trattamento chirurgico va personalizzato a seconda delle condizioni generali, lo stadio e il pensiero della paziente:

- tumorectomia (anche in anestesia locale) nei casi di neoplasia iniziale
- chirurgia demolitiva nei casi localmente avanzati, qualora le condizioni generali lo permettano.

6.9.7 Dimissioni

Per le pazienti ricoverate in Day Surgery la dimissione avviene in giornata, dopo controllo da parte del medico. Per le pazienti ricoverate in regime ordinario sono di norma previste per il giorno successivo all'intervento, previa visita medica ed eventuale rimozione di drenaggio con compilazione di una lettera di dimissioni indirizzata al MMG. Tutte le pazienti verranno sottoposte a medicazioni successive presso l'ambulatorio di chirurgia senologica insieme al chirurgo plastico nel caso in cui si fosse realizzata una ricostruzione mammaria.

Il prosieguo terapeutico viene definito collegialmente sulla base dei dati definitivi.

6.10 Medicina Nucleare

6.10.1 Linfoscintigrafia e Ricerca Intraoperatoria Radioguidata del Linfonodo Sentinella. (vedi punto 6.9.5.1)

6.10.2. Scintigrafia Scheletrica

La scintigrafia scheletrica total body riveste un ruolo fondamentale nella stadiazione iniziale, nella valutazione del trattamento (chemio e/o radioterapico) e nel follow-up.

Lo scheletro rappresenta la sede più frequente (60-80%) di metastatizzazione da carcinoma mammario dopo quella linfonodale. Anche l'incidenza di metastasi scheletriche al momento della ripresa di malattia è elevata (32-34%). La scintigrafia scheletrica è una metodica che consente di valutare, mediante un unico esame e mediante unica somministrazione del radiofarmaco osteotropo, tutto lo scheletro, con un carico dosimetrico per il paziente inferiore rispetto ad un equivalente studio radiografico.

Inoltre, presenta elevata sensibilità diagnostica (pari al 95%) nell'identificare le metastasi scheletriche poiché permette di riconoscere alterazioni del metabolismo osseo distrettuale prima che diventino radiologicamente evidenziabili. Perché una lesione ossea possa essere evidenziata con un esame radiologico tradizionale, è necessaria una riduzione del contenuto di calcio superiore al 35-40%,

mentre perché sia evidenziabile con un esame scintigrafico, è sufficiente una modesta variazione (ca. 2%).

I difosfonati marcati con tecnezio-99m sono i radiofarmaci di scelta per la scintigrafia ossea: essi diffondono passivamente negli spazi extravascolari ed extracellulari e si depositano intorno alla matrice ossea. La quota di radiofarmaco che non si fissa nelle strutture scheletriche, viene eliminata dal plasma per escrezione renale.

Durante la visita di medicina nucleare preventiva, eseguita nella stessa giornata, i pazienti vengono informati sulla metodica, sulle precauzioni radioprotezionistiche da ottemperare, e successivamente alla raccolta dell'anamnesi e valutazione della documentazione portata in visione, i pazienti sono invitati a firmare il consenso informato. Dopo la somministrazione e.v. dei difosfonati radiomarcanti, il paziente attende in una apposita stanza di attesa ("attesa calda") in cui viene invitato a bere almeno 1 L di acqua e ad urinare al bisogno. L'esame viene eseguito circa 2-4 ore dopo l'iniezione per ottenere un elevato rapporto osso/fondo, che garantisce una buona qualità dell'immagine. Le acquisizioni consistono in immagini planari whole body ed eventualmente SPECT/CT di uno o più distretti scheletrici in caso di lesioni sospette o non ben visibili all'acquisizione planare.

6.10.2.1. Indicazioni Oncologiche

- stadiazione in pazienti ad alto rischio di malattia metastatica asintomatica all'esordio (positività ai linfonodi ascellari, tumori di grandi dimensioni (<5cm) e biologia aggressiva)
- stadiazione in pazienti sintomatiche o che presentano segni clinici o di laboratorio suggestivi per la presenza di metastasi
- nel follow-up solo in caso di sospetto clinico di ripresa di malattia
- risposta a terapie antitumorali (radio e chemioterapia)
- può essere omessa per la stadiazione preoperatoria sistemica di pazienti in stadio I e II (in assenza di sintomi e/o segni di malattia metastatica all'esordio) (necessaria valutazione del TDM). (Riferimento bibliografico: linee guida AIOM 2020)

6.10.2.2. Controindicazioni

- Gravidanza

6.10.2.3. Preparazione del paziente

- Nessuna

6.10.3. PET/CT

La PET/CT è rapidamente divenuta uno strumento indispensabile nella valutazione diagnostica iniziale e nel monitoraggio/follow-up di molte neoplasie. Nelle sue principali applicazioni oncologiche, la PET/CT possiede una sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica vicine al 90% e nella stadiazione e ristadiazione di pazienti oncologici può cambiare le scelte terapeutiche in circa il 30% dei casi.

In molte neoplasie, le cellule tumorali presentano un aumentato metabolismo glucidico rispetto alle cellule sane. Sfruttando questo principio, è stato messo a punto un radiofarmaco analogo del glucosio, il 18F-fluorodesossiglucosio (FDG), fisiologicamente identico al suo substrato biologico naturale (il glucosio appunto), di cui mima il comportamento. Gli atomi del radiofarmaco iniettato per via e.v.

emettono fotoni che vengono misurati e localizzati precisamente dal tomografo PET all'interno del corpo del paziente, in sezioni sottili (da 5 a 10 mm). Questa metodica sta cambiando il protocollo di stadiazione dei pazienti neoplastici, consentendo significativi risparmi economici nella gestione delle varie patologie tumorali, evitando o riducendo il numero di procedure diagnostiche invasive di secondo livello, di terapie chirurgiche o mediche non necessarie, ottimizzando l'impostazione dei percorsi terapeutici e portando una migliore qualità di vita ai pazienti. La PET/CT non è un esame di screening oncologico e non va eseguita in pazienti senza evidenza di lesioni mammarie o in pazienti con lesioni mammarie di cui sia già documentata la natura tumorale, ad esempio mediante biopsia o escissione.

6.10.3.1. Indicazioni per le neoplasie della mammella

- Ristadiazione in pazienti con sospetto di recidiva e reperti dubbi o negativi all'imaging morfologico, in particolare per la elevata accuratezza nell'identificare le metastasi linfonodali e a distanza;
- Monitoraggio della risposta alla chemio-radioterapia
- Valutazione prognostica del carcinoma mammario localmente avanzato
- Stadiazione di pazienti ad alto rischio asintomatiche all'esordio o sintomatiche o con segni clinici suggestivi di malattia metastatica solo se gli altri esami strumentali sono risultati inconclusivi o non dirimenti (Riferimento bibliografico: linee guida AIOM 2020).

6.10.3.2 Controindicazioni relative

- Gravidanza
- allattamento.

6.10.3.3 Preparazione del paziente

Il paziente si reca presso l'U.O.C. di Medicina Nucleare. La preparazione del paziente prevede digiuno da almeno 6 ore prima dell'inizio dell'esame 18F-FDG PET/CT per i pazienti non diabetici; i pazienti diabetici dovranno seguire una preparazione specifica, esposta dalla equipe di Medicina Nucleare, considerando che livelli elevati di glicemia (tra 150/200 mgr/dl) possono pregiudicare l'affidabilità dell'esame, come pure la presenza nell'organismo di farmaci che mantengano nella norma tale livello (es. insulina).

Il paziente che deve sottoporsi all'esame PET/CT può continuare le terapie in corso, se non altrimenti specificato dallo specialista. Inoltre, è opportuno astenersi da ogni attività fisica intensa nelle ore precedenti l'esecuzione dell'esame che potrebbe alterare la captazione del radiofarmaco.

Al paziente verrà richiesto di portare con sé tutta la documentazione inerente il suo stato di salute e una bottiglia d'acqua da bere una volta effettuata la somministrazione del radiofarmaco. Completata l'anamnesi in cui si informerà il paziente circa l'esecuzione dell'esame, le norme e precauzioni radioprotezionistiche da ottemperare, sarà invitato a firmare un consenso informato, e successivamente si procederà con la misurazione della glicemia (valori ottimali di glicemia <200 mg/dl). Se i livelli glicemici risulteranno accettabili, si procederà con la somministrazione per via endovenosa del radiofarmaco 18F-FDG; il paziente verrà poi invitato a bere acqua non gassata e fatto attendere in una sala di attesa dedicata ("attesa calda") per circa 45-60 minuti. Poco prima dell'acquisizione delle immagini, il paziente deve urinare per ridurre la radioattività della vescica. L'acquisizione dura all'incirca 20 minuti.

6.10.4 La terapia radiometabolica delle metastasi ossee

Le metastasi ossee sono una frequente e grave complicanza negli stadi avanzati di malattia neoplastica (70% in pazienti con neoplasia prostatica o carcinoma della mammella). Le maggiori complicanze associate a interessamento metastatico osseo di malattia neoplastica sono il dolore (inizialmente di intensità lieve-media, poi crescente), l'ipercalemia, la compressione radicolare e/o del midollo spinale, e le fratture patologiche. Il trattamento dei pazienti con dolore da metastasi scheletriche deve essere multidisciplinare, dato che può includere (in sequenza o, talora, in associazione fra alcune delle opzioni terapeutiche) radioterapia, chirurgia, chemioterapia, trattamento ormonale, analgesia, bisfosfonati, e terapia radiometabolica. L'analgesia con FANS fino ad arrivare agli oppioidi rappresenta di solito il primo approccio terapeutico, mentre la chirurgia e la radioterapia possono essere impiegate in casi di malattia metastatica localizzata. In pazienti con interessamento metastatico a carico di segmenti multipli dello scheletro, i radiofarmaci osteotropi rappresentano invece un'importante strategia per la palliazione del dolore. In virtù del loro meccanismo di localizzazione (del tutto analogo a quello dei corrispondenti radiofarmaci diagnostici, come il ^{99m}Tc -MDP), i radiofarmaci osteotropi (^{153}Sm -EDTMP, ^{186}Re -HEDP, ^{89}Sr -cloruro) trovano impiego ottimale nella palliazione del dolore da metastasi di tipo osteoblastico e nella maggior parte delle lesioni metastatiche miste di tipo osteoblastico/osteolitico.

Prima di effettuare una terapia con radiofarmaci osteotropi, è necessario effettuare una scintigrafia scheletrica diagnostica, per valutare la presenza, la sede e l'estensione delle secondarietà scheletriche

6.10.4.1 Indicazioni

- trattamento di algie dovute a metastasi ossee osteoblastiche o miste;

6.10.4.2 Controindicazioni

Assolute

- Gravidanza e allattamento;
- ipersensibilità ai componenti del radiofarmaco;
- rischio imminente di frattura patologica o compressione midollare;
- insufficienza renale acuta o cronica ($\text{GFR} < 30 \text{ mL/min}$) che determinerebbe aumento di mielotossicità per rallentata escrezione renale del radiofarmaco;
- breve aspettativa di vita (< 1 mese);
- ridotta riserva midollare o rapido deterioramento della crasi ematica (piastrine $< 60\,000/\mu\text{L}$; leucociti $< 2500/\mu\text{L}$);
- rischio di coagulazione intravascolare disseminata.

Relative

- interessamento midollare esteso (che si traduce dal punto di vista scintigrafico nel quadro cosiddetto di "superscan"): si può effettuare solo nel caso in cui il quadro ematologico si mantenga al di sopra delle soglie sopra citate o che la sostituzione midollare non sia tale da far presumere una grave mielotossicità;
- riserva midollare ridotta solo modestamente (piastrine fra 60000 e 100000/ μL).

6.10.4.3 Effetti Collaterali

- comparsa di flush
- effetto flare (aumento transitorio del dolore)
- mielosoppressione

6.11 Chirurgia Oncoplastica

Il trattamento chirurgico più adeguato per le pazienti affette da carcinoma mammario è ottenuto mediante la coordinazione e l'integrazione fra l'attività del Chirurgo Oncologo e del Chirurgo Plastico. La ricostruzione mammaria ha il fine di rimodellare, dopo l'intervento chirurgico demolitivo, una neo-mammella di aspetto gradevole, quanto più possibile simile alla mammella controlaterale. È stato scientificamente dimostrato che l'intervento di ricostruzione mammaria non peggiora in alcun

modo la prognosi del tumore della mammella ma, al contrario, se correttamente eseguito, può avere influenza positiva sull'equilibrio psicologico, sulle difese immunitarie e sulla qualità di vita della paziente.

La ricostruzione mammaria può essere immediata o differita: si parla di ricostruzione immediata qualora questa venga effettuata contestualmente all'intervento di asportazione del tumore e di ricostruzione differita quando viene eseguita a distanza di tempo dallo stesso. La ricostruzione immediata, salvo specifiche controindicazioni, deve essere considerata sempre l'opzione chirurgica di prima scelta. Il differimento dell'intervento ricostruttivo viene consigliato solo in caso di pazienti in condizioni generali scadenti, con elevato rischio operatorio e di complicanze post-operatorie ed in pazienti con carcinoma in stadio avanzato o con mastite carcinomatosa infiammatoria, per permettere quanto prima l'inizio delle terapie adiuvanti.

L'iter ricostruttivo ha inizio con la prima visita che viene effettuata presso un ambulatorio dedicato di Chirurgia Plastica. La paziente viene inviata in genere dal Chirurgo Senologo. Sin dalla prima visita il Chirurgo Senologo ed il Chirurgo Plastico stabiliscono il programma demolitivo e ricostruttivo specifico per ogni singola paziente.

Sin dalla prima visita il Chirurgo Senologo ed il Chirurgo Plastico stabiliscono il programma demolitivo e ricostruttivo specifico per ogni singola paziente. Salvo specifiche controindicazioni, la ricostruzione immediata della mammella, contestuale alla demolizione, è l'opzione di prima scelta. La scelta della tecnica ricostruttiva ottimale per ciascuna paziente tiene conto di una serie di fattori che vengono presi in considerazione durante la prima visita.

Tra questi:

- caratteristiche del tumore (tipo, sede e dimensione)
- caratteristiche della mammella (forma, volume, coppa, ptosi). In relazione alle dimensioni della mammella distinguiamo, per praticità, mammelle piccole o medio/piccole (coppa A/B) e mammelle medio-grandi o grandi (coppa C/D o più)
- tipo di difetto residuo alla rimozione del tumore: asportazione limitata al tumore (tumorectomia) o ad un quadrante (quadrantectomia) della mammella, asportazione di tutta la mammella (mastectomia), risparmio dell'involucro cutaneo, conservazione del complesso areola-capezzolo etc.
- timing della ricostruzione (immediata o differita)
- disponibilità di tessuti autologhi (lombi, tessuto adiposo)
- caratteristiche fisiche e condizioni generali della paziente, eventuali comorbidità, pregressi trattamenti medici e/o chirurgici
- desiderio e scelta della paziente (es. rifiuto delle protesi e/o di cicatrici aggiuntive, rifiuto di interventi complessi, disponibilità all'adeguamento della mammella controlaterale etc.) sottoposta in ogni caso ad accurata valutazione di psico-oncologia e psicologia clinica preoperatoria
- terapie adiuvanti previste (ove possibile)

Le tecniche chirurgiche di ricostruzione mammaria possono essere raggruppate essenzialmente in 2 tipi:

6.11.1 Tecniche chirurgiche che prevedono l'utilizzo di presidi protesici

La ricostruzione mammaria con protesi oggi è sicuramente la più utilizzata nel mondo; può prevedere due diverse modalità:

1. Ricostruzione mammaria con presidi protesici in un tempo unico (one-stage) mediante inserimento immediato di protesi mammaria che può avvenire qualora sia stato possibile conservare, durante l'intervento demolitivo, un involucro cutaneo adeguato (mastectomia skinsparing o nipplesparing). La protesi può essere posizionata in sede pre-pettorale (ovvero al davanti del muscolo grande pettorale) avvolta da una membrana biologica o sintetica oppure in una tasca parzialmente sottomuscolare, formata dai muscoli gran pettorale con l'ausilio di

matrici biologiche o sintetiche a protezione del polo protesico inferiore (DTI- Direct to Implant). I vantaggi della tecnica prepettorale con risparmio della muscolatura pettorale sono rappresentati dalla riduzione del dolore post-operatorio, da una migliore funzionalità motoria della parete toracica e dell'arto superiore, da una più rapida ripresa delle normali attività di vita quotidiana, da una ridotta mobilità protesica e da un risultato morfologico ed estetico più naturale. La candidata ideale alla ricostruzione mammaria immediata con impianto prepettorale è una paziente sottoposta a mastectomia conservativa con mammelle di medio-piccole dimensioni (<500gr), in presenza di lembi cutanei adeguati (vitali e di spessore pari a circa 1cm), non sottoposta a radioterapia neo-adiuvante. Pazienti con mammelle di maggiori dimensioni possono essere, tuttavia, ugualmente sottoposte a ricostruzione immediata prepettorale qualora si preveda una riduzione dell'involucro cutaneo e, dunque, delle dimensioni della mammella (mastectomia skin reducing). Questa tecnica prevede di utilizzare nella mastectomia le incisioni della mastoplastica riduttiva a "T" invertita.

2. Ricostruzione mammaria con presidi protesici in due tempi: questa tecnica prevede, in un primo tempo, il posizionamento di un espansore in una tasca sottomuscolare (muscolo gran pettorale, muscolo dentato e fascia anteriore del muscolo retto dell'addome). Tale procedura viene eseguita contemporaneamente all'intervento demolitivo. L'espansore viene gradualmente espanso con soluzione fisiologica in ambulatorio, fino ad ottenere il volume mammario desiderato. Alcuni mesi dopo (circa cinque/sei mesi) l'espansore viene rimosso con una seconda procedura chirurgica e sostituito da una protesi definitiva. In presenza di ptosi mammaria ed eccesso cutaneo, una valida opzione può essere, anche in questo caso, l'utilizzo della cosiddetta skin-reducing mastectomy, che prevede una riduzione del mantello cutaneo e pessi mammaria.

6.11.2 Tecniche chirurgiche che prevedono l'utilizzo di tessuti autologhi

La ricostruzione con tessuti autologhi prevede l'esclusivo utilizzo di tessuti della paziente. Tra le principali indicazioni, relative o assolute, a questo tipo di ricostruzione vi sono:

- Rifiuto della paziente all'utilizzo di protesi
- Desiderio della paziente di una mammella dalla consistenza più simile a quella naturale
- Radioterapia (per il più alto rischio di complicanze associate alla ricostruzione protesica)
- Ampie demolizioni che comportino gravi deficit cutanei e/o muscolari a livello della regione mammaria, con necessità di apportare il tessuto deficitario attraverso l'utilizzo di lembi
- Complicanze da pregresso impianto di protesi (es. grave contratture capsulare periprotetica)
- Ricostruzione di difetti mammari parziali dopo chirurgia conservativa

Vantaggi:

- Mammella dall'aspetto più naturale in quanto ricca di grasso
- Possibilità di ricostruire mammelle più simili alla controlaterale, anche nel caso in cui questa risulti voluminosa, così da poter evitare l'adeguamento controlaterale
- Nessuna limitazione all'esecuzione di radioterapia postoperatoria, pur potendo determinare questa la perdita della simmetria mammaria
- Risultati più stabili nel tempo rispetto alla ricostruzione protesica

La ricostruzione con tessuti autologhi prevede fundamentalmente l'utilizzo di Lembi autologhi: in questo caso la ricostruzione mammaria viene effettuata con dei tessuti della paziente che vengono prelevati da opportune aree donanti e "trasferiti" alla regione mammaria per ricostruirne il difetto. Può essere eseguita contestualmente all'intervento demolitivo a o distanza di tempo da questo. Possono essere utilizzati tessuti trasferiti da zone vicine alla mammella (es. regione toracica), mantenendo la connessione vascolare con l'area donante (lembi locali, lembi pedunculati), oppure tessuti "a distanza", in questo caso le connessioni vascolari con l'area donatrice vengono interrotte e vengono effettuate delle anastomosi vascolari mediante tecniche microchirurgiche tra i vasi del lembo e quelli dell'ascella o della regione mammaria (lembi liberi).

I lembi possono essere costituiti da uno o più tessuti, a seconda del difetto da ricostruire: lembi muscolari (es. lembo muscolare di gran dorsale, TRAM), lembi cutaneo-adiposi perforanti (es. DIEP o TAP), lembi fascio-cutanei (es. lembo toraco-dorsale), lembi ghiandolari per la ricostruzione di difetti parziali della mammella (es. lembo di Grisotti) etc. Il più delle volte la ricostruzione con lembi autologhi comporta cicatrici aggiuntive per la paziente nella sede donante e, nel caso di lembi muscolari, anche deficit funzionali legati alla perdita di un muscolo o parte di esso nell'area donante. Inoltre la ricostruzione con lembi autologhi prevede interventi chirurgici in genere più lunghi e complessi rispetto alla ricostruzione realizzata con presidi protesici, per cui pazienti con importante comorbidità, forti fumatrici, pazienti obese etc. potrebbero non essere candidabili ad a questo tipo di ricostruzione, in particolare a quella con lembi liberi. Rispetto alla ricostruzione con protesi, però, i risultati sono generalmente più stabili e duraturi nel tempo e la mammella avrà consistenza e aspetto più naturale; in particolare il lembo libero DIEP eseguito con procedure microchirurgiche fornisce un buon risultato estetico senza alterazioni rilevanti della contenzione muscolare della regione addominale con una morbidity relativa del sito donatore in quanto il tessuto è prelevato dalla regione sottombelicale, migliorando, di conseguenza, anche l'estetica dell' addome (addominoplastica contestuale).

6.11.3 Procedure Aggiuntive di Chirurgia Plastica

In considerazione dell'elevato numero di procedure ricostruttive è indispensabile che le Pazienti siano a conoscenza di tutte le varie opzioni chirurgiche/ricostruttive mediante un accurato consenso informato che descriva le differenti opzioni chirurgiche.

6.11.3.1 Adeguamento della mammella controlaterale

Spesso, per ottenere una buona simmetria tra la mammella ricostruita e la controlaterale, sia in seguito a mastectomia completa che dopo intervento conservativo, è necessario intervenire anche sulla mammella sana controlaterale. Tale procedura può essere eseguita sia contestualmente all'intervento demolitivo con ricostruzione immediata, sia in un secondo tempo chirurgico, a stabilizzazione avvenuta. L'adeguamento della mammella controlaterale può prevedere l'utilizzo di tutte le tecniche di chirurgia estetica della mammella: mastopessi (a T invertita, a J o round-block), con o senza protesi; mastoplastica additiva, mastoplastica riduttiva.

6.11.3.2 Lipofilling o Innesto adiposo

Prevede il prelievo con cannule di una quantità variabile di tessuto adiposo della paziente da zone in cui questo sia ampiamente disponibile (es. fianchi, regione trocanterica, addome e faccia mediale delle ginocchia) ed il suo successivo impianto a livello della mammella ricostruita sec. tecnica di Coleman. Fisiologicamente, una quantità variabile ed imprevedibile del tessuto adiposo innestato va incontro a riassorbimento, determinando una riduzione del volume raggiunto dalla neo-mammella. Poiché durante ogni singolo intervento, per garantire un ottimale attecchimento del grasso è possibile innestare una quantità limitata, la ricostruzione mammaria con il solo tessuto adiposo rende necessario il ricorso a molteplici sedute di lipofilling eseguite a distanza di almeno 4/6 mesi per ottenere il volume desiderato. La tecnica è quindi indicata soprattutto per la ricostruzione di mammelle di dimensioni piccole e medio-piccole, o, soprattutto, in caso di *revisioni volumetriche* per una migliore simmetria. Va ricordato, però, che il tessuto adiposo innestato contiene delle cellule staminali che potrebbero riattivare eventuali cellule neoplastiche "dormienti" presenti in loco favorire una ripresa della malattia, soprattutto in caso di pazienti sottoposte a chirurgia conservativa. Tale ipotesi, al momento, resta controversa e non è stata scientificamente dimostrata in vivo.

6.11.3.3 Ricostruzione del complesso Areola-capezzolo

La ricostruzione del complesso areola-capezzolo è il passaggio finale della ricostruzione mammaria e contribuisce ad ottimizzarne il risultato estetico. Le varie tecniche chirurgiche proposte prevedono la mobilitazione di lembi locali per la ricostruzione del capezzolo (es. star-flap o arrow-flap) associate

ad innesto di cute generalmente prelevata dall'inguine che presenta una pigmentazione più scura o, in alternativa o a tatuaggio per la ricostruzione dell'areola.

6.11.3.4 Linfedema

Il linfedema è una condizione patologica caratterizzata da un anomalo accumulo di linfa e di macromolecole proteiche a livello del tessuto sottocutaneo, fino alla fascia profonda ed è conseguente ad una ridotta capacità di trasporto linfatico, per cause congenite o acquisite.

In Italia l'incidenza è pari a 40000 nuovi casi l'anno ed il 20- 25% delle pazienti sottoposte a mastectomia e/o quadrantectomia con ricerca del linfonodo sentinella e successiva linfadenectomia ascellare sviluppa linfedema a carico dell'arto superiore omolaterale; la percentuale sale al 35% se si associa, alla procedura chirurgica, la radioterapia.

6.11.3.4.1 Trattamento Preventivo del Linfedema

Il successo delle varie tecniche chirurgiche e microchirurgiche proposte in letteratura per il trattamento del linfedema si è dimostrato tanto più efficace quanto più precocemente venga eseguito, in relazione alla stadiazione del linfedema.

Da qui nasce l'idea di mettere in atto tecniche microchirurgiche *preventive* del linfedema che vengano effettuate contestualmente all'intervento chirurgico di linfadenectomia ascellare, in pazienti selezionate.

Queste tecniche prevedono la realizzazione di anastomosi linfatico-venose multiple, realizzate fra i linfatici del braccio con rami venosi di calibro adeguato

In maniera da bypassare l'assenza iatrogena di linfonodi ascellari consentendo così un diretto drenaggio della linfa nel torrente venoso. Il vantaggio di questa tecnica preventiva risiede nella possibilità di agire su vasi linfatici sani, nei quali le modifiche strutturali caratteristiche del linfedema secondario a linfadenectomia non si sono ancora realizzate e questo ci consente di ottenere dei risultati più stabili e duraturi nel tempo se confrontati con i rischi di recidiva del linfedema nella pazienti trattate per linfedemi cronici.

Il tempo chirurgico della linfadenectomia non risulta significativamente incrementato se si associa questa parte microchirurgica, viceversa, le complicanze relative a sviluppo di linfoceli, linfangiti, linfedemi, deiscenze della ferita chirurgica risultano diminuiti.

La selezione delle pazienti da sottoporre a questa tecnica microchirurgica preventivasi basa sul valore del Trasport Index, che è un indice numerico ottenuto mediante Linfoscintigrafia Segmentaria degli arti che ci consente di quantificare quella che è la funzionalità pre-operatoria del sistema linfatico, individuando così quelle pazienti che presentano già di base un rallentamento sub-clinico del flusso linfatico.

6.11.3.4.2 Trattamento Terapeutico del Linfedema

Nelle forme moderate ed avanzate il trattamento principale delle pazienti affette da linfedema cronico è chirurgico mediante anastomosi linfatico-linfatiche, linfatico-venulari (LVA) o, soprattutto, mediante i più recenti *lembi microchirurgici linfonodali* (VLNT).

Il trasferimento vascolarizzato di linfonodi è una tecnica microchirurgica nella quale viene allestito un lembo di cute e sottocute contenente linfonodi che vengono trasferiti da una regione linfatica sana ad un'estremità linfedematosa mediante l'anastomosi microchirurgica fra l'arteria e la vena del lembo linfonodale con i vasi riceventi locali per preservarne la vascolarizzazione; il meccanismo d'azione sfrutta il loro "pumping effect", la produzione di VEGF-C e la neolinfangiogenesi.

6.11.4. Follow-up delle pazienti sottoposte a ricostruzione mammaria

Le pazienti sottoposte a ricostruzione mammaria vengono periodicamente controllate presso gli ambulatori di Chirurgia Plastica. I controlli sono sempre contestualmente clinici e fotografici. Le mammografie ed ecografie mammarie eseguite dalle pazienti per il follow up oncologico vengono regolarmente prese in visione. Talora possono essere prescritti alle pazienti esami aggiuntivi (es. ecografia in caso di sospetto clinico di complicanze come sieroma o ematoma oppure la RMN per controllare lo stato di una protesi impiantata in caso di sospetto di rottura). Eventuali interventi di

revisione per cicatrici patologiche, contrattura capsulare e irregolarità del profilo mammario possono essere eseguiti dopo colloquio con la paziente.

6.12 Anatomia Patologica

L'esame istologico delle lesioni mammarie è fondamentale per definire la natura di una lesione mammaria che può aver suscitato sospetto o anche certezza di malignità nel radiologo senologo ed inoltre è fondamentale per rispondere ai molti quesiti posti dal chirurgo e per fornire al terapista (oncologo medico e radioterapista) una serie di informazioni assolutamente necessarie per la pianificazione terapeutica.

I casi di patologia mammaria che afferiscono alla U.O.C. di Anatomia Patologica del Policlinico di Bari, sia interni che da altre strutture sanitarie private e pubbliche, possono essere suddivisi in prima istanza in due grosse categorie, a seconda del regime assistenziale dell'utente:

6.12.1 Esami ambulatoriali

Questi sono rappresentati da:

- esami citologici (citologia agoaspirativa, citologia di secrezioni dal capezzolo)
- esami istologici da agobiopsia ecoguidata (tru-cut) o con guida stereotassica (mammotome).

Per gli esami ambulatoriali non occorre prenotazione.

I campioni da esaminare provenienti dalle diverse destinazioni di origine, verranno consegnati al servizio di accettazione dell'U.O.C. di Anatomia Patologica, unitamente al modulo di richiesta con le notizie cliniche e anagrafiche della paziente e alla richiesta/impegnativa del medico curante o della struttura che invia il materiale.

I campioni, consegnati al personale addetto all'accettazione, saranno immediatamente registrati e contrassegnati da un codice identificativo e differenziato a seconda della tipologia del materiale.

Gli esami citologici e microistologici devono avere tempi di esecuzione molto brevi in quanto sono indagini che spesso preludono ad un secondo tempo chirurgico.

Questo fa sì che all'interno dell'U.O.C. di Anatomia Patologica esistano delle corsie preferenziali per accelerarne l'iter diagnostico.

Il referto diagnostico potrà essere ritirato direttamente dalla paziente o da un suo delegato in Anatomia Patologica. Nell'ambito di un rapporto di collaborazione con la Radiologia Senologica, per favorire il confronto con la preventiva diagnosi radiologica, il referto viene fornito anche al medico che ha effettuato il prelievo.

Nel Centro di Senologia, dopo comunicazione del referto alla paziente, inizieranno le procedure per la sua presa in carico dal team multidisciplinare e per il successivo management della patologia e la programmazione del successivo iter terapeutico. Quest'ultimo, nella maggior parte dei casi di patologia maligna sarà di tipo chirurgico seguito, eventualmente, da una terapia medica mentre in una percentuale minoritaria di casi si avvarrà di una terapia medica "neoadiuvante".

6.12.2 Esami che riguardano pazienti ricoverati.

Nella maggior parte dei casi sono esami istologici di pezzi operatori (nodulectomie, quadrantectomia, mastectomie con o senza asportazione dei linfonodi ascellari)

Raramente si tratta di esami citologici o microistologici su pazienti ricoverate.

L'esame di tutti questi campioni entra nella routine citoistologica dell'U.O. di Anatomia Patologica.

6.12.2.1 Richiesta dell'esame istologico

I pezzi operatori sono sempre accompagnati da una scheda notizie compilata dal chirurgo, in cui oltre ai dati anagrafici della paziente siano indicati anche eventuali pregresse patologie mammarie, i risultati delle indagini effettuate per la patologia mammaria presente ed inoltre il lato, la sede e i caratteri della lesione.

Deve inoltre essere sempre indicato il tipo di intervento effettuato e, soprattutto nei casi di chirurgia conservativa, è essenziale apporre sul pezzo dei reperi (clips metalliche, punti o altro) che consentano

al patologo un corretto orientamento del pezzo. La localizzazione di tali reperi deve essere correttamente riportata sul modulo di richiesta dell'esame istologico. Risulta utilissimo all'uso l'utilizzo di grafici riproducenti le mammella su cui venga disegnato schematicamente il pezzo operatorio con i reperi apposti.

L'orientamento del pezzo è fondamentale per il corretto esame e soprattutto per la valutazione dei margini di resezione chirurgica che, prima del sezionamento, vengono colorati con appositi inchiostri resistenti ai successivi trattamenti cui i tessuti andranno incontro e che saranno visibili anche sulle sezioni istologiche.

6.12.2.2: Esame macroscopico e campionamento:

il pezzo operatorio viene descritto, misurato e sezionato. La lesione viene descritta e misurata almeno nel suo diametro massimo e viene registrata la distanza dai margini di resezione, dalla cute e dalla fascia. Tutti questi dati saranno successivamente riportati sul referto.

Dal pezzo operatorio vengono effettuati prelievi multipli della lesione per l'esame microscopico. In caso di lesioni multiple ciascuna di esse verrà campionata. Vengono di routine eseguiti anche prelievi del tessuto sano prossimo alla lesione, della cute, del capezzolo (se asportato), della fascia e dei margini di resezione. Quando le dimensioni del pezzo operatorio lo consentono vengono anche effettuate delle "large sections" o macrosezione che consentono una osservazione contestuale della lesione con la cute, la fascia e i margini di resezione.

Quando asportati i linfonodi ascellari vengono inviati in Anatomia Patologica insieme con il pezzo operatorio con lo stesso modulo di richiesta. Tutti i linfonodi vengono prelevati ed esaminati in toto con l'esame istologico.

I pezzi chirurgici di "allargamento" o riescisione per margini positivi al primo intervento, devono pervenire in Anatomia Patologica con un reperi di orientamento per permettere la campionatura mirata in relazione al margine precedentemente riscontrato positivo ed effettuare correttamente lo studio dello stato del nuovo margine di rescissione

In caso di mastectomia "nipple sparing" il disco retroareolare verrà inviato in Anatomia Patologica per l'esame intraoperatorio dello stesso. Il frammento deve essere orientabile grazie a clips o fili di recere apposti dal chirurgo, che indicano il margine verso il capezzolo e descritti sul modulo di richiesta che accompagna il pezzo. Tutto il materiale che non viene esaminato durante l'intervento viene incluso ed esaminato successivamente.

6.12.2.3: Esame Intraoperatorio:

L'esame intraoperatorio detto anche "esame al congelatore" o "esame estemporaneo". L'esame intraoperatorio finalizzato alla definizione della lesione è oggi sempre più raro e viene richiesto dal chirurgo solo in quei casi in cui non sia stato possibile effettuare un esame agobiottico o un citoaspirato della lesione.

Vengono invece eseguiti esami intraoperatori su linfonodi sentinella quando non sia possibile attivare la procedura biomolecolare OSNA o su disco retroareolare (vedi sopra) per la mastectomia "nipple sparing".

In tutti questi casi il materiale giunto senza alcun fissativo in Anatomia Patologica viene dopo l'osservazione macroscopica del pezzo, immediatamente congelato, tagliato al criostato, colorato e letto al microscopio. In questi casi la diagnosi viene immediatamente comunicata telefonicamente al chirurgo cui successivamente viene inviato referto scritto.

6.12.2.4: Referto Istologico:

Il referto deve comprendere l'istotipo del tumore, il grado istologico, presenza o assenza di invasione vascolare peritumorale, presenza e se estesa (>25%) di componente duttale in situ, presenza di invasione perineurale e altre modificazione osservabili nel tessuto circostante

Nelle quadrantectomia o nodulectomie va segnalato sempre lo stato dei margini considerando che un margine viene definito positivo quando il colore è presente sulla lesione.

Nei casi con linfadenectomia va sempre indicato il numero totale dei linfonodi esaminati e il numero dei linfonodi metastatici.

Va inoltre segnalata la eventuale presenza di invasione extracapsulare.

Infine nel referto va sempre riportata la stadiazione pTN (TNM 2017).

Nel referto istologico vengono anche riportati contestualmente o in un momento successivo come addendum i markers prognostico predittivi fondamentali per l'impostazione del piano terapeutico successivo, nonché tutte quelle indagini immunoistochimiche che il patologo ritiene necessarie per una corretta definizione diagnostica.

6.12.2.5 Esame del Linfonodo Sentinella (Vedi punto.6.9.5.1)

Una volta espletato l'esame anatomopatologico, il referto diagnostico, completo anche dei markers tumorali, verrà sottoposto all'attenzione del team multidisciplinare per la pianificazione del successivo iter terapeutico.

6.12.3 Markers Prognostico - Predittivi

La diagnostica del carcinoma mammario comporta lo studio di marcatori biologici prognostico-predittivi con metodiche immunoistochimiche: recettori per estrogeni (ER) e per progesterone (PgR), attività proliferativa delle cellule neoplastiche (studio della proteina Ki-67) e studio dell'iperpressione del gene Her-2. In alcuni casi inoltre lo studio del gene Her 2 richiede anche l'ausilio di metodiche di biologia molecolare mediante ibridazione in situ (ISH) .

In questi casi poiché l'esame viene effettuato dopo la dimissione della paziente e non è contemplata nei DRG occorre la richiesta fatta dal medico curante, o dal chirurgo.

I marcatori suddetti sono fondamentali per la pianificazione terapeutica della malattia ed entrano quindi a far parte del referto diagnostico.

L'esame di questi marcatori viene effettuata già in fase di biopsia mammaria ecoguidata o stereotassica diagnostica e sul pezzo operatorio. Nei casi in cui la paziente non sia operabile, o si debba effettuare una terapia neoadiuvante (preoperatoria) la ricerca dei marcatori può essere effettuata sui frammenti prelevati con agobiopsia. (3,4,7,25-30)

6.13 Valutazione Multidisciplinare Post Chirurgica

Il caso viene discusso dal gruppo multidisciplinare una volta ottenuto l'esame istologico definitivo, completo di caratterizzazione molecolare.

Si rivalutano:

- adeguatezza dell'intervento,
- ulteriori esami di stadiazione,
- indicazione per eventuali misure preservazione della fertilità
- necessità di terapia riabilitativa, in relazione al tipo d'intervento effettuato
- necessità di supporto psico-sociale.

6.14 Trattamento Riabilitativo Personalizzato nelle Pazienti sottoposte a Intervento Chirurgico per Carcinoma Mammario

Obiettivo della riabilitazione è quello di favorire il recupero delle attività della vita quotidiana dopo l'intervento chirurgico, prevenire e trattare gli esiti derivanti dai diversi trattamenti, promuovere la qualità di vita della paziente.

Il progetto riabilitativo è modulato ad personam e prevede la presa in carico globale della paziente.

Un intervento riabilitativo precoce e mirato previene l'insorgenza e/o l'aggravamento delle complicanze anatomo-funzionali legate ai processi demolitivi dell'intervento chirurgico.

Le possibili complicanze dell'intervento chirurgico vengono distinte in :

- perioperatorie
- postoperatorie precoci
- post-operatorie tardive

6.14.1 Complicanze perioperatorie

Linfedema, alterazioni capsulo-articolari della spalla, ipostenia arto superiore.

Il trattamento non necessita di un progetto riabilitativo con obiettivi a lungo termine poiché la loro naturale evoluzione è verso una risoluzione spontanea.

6.14.2 Complicanze postoperatorie precoci

Compaiono entro due mesi dell'intervento:

Patie del plesso brachiale, aderenze cicatriziali, lesione del nervo intercosto-brachiale, Frozen shoulder, borsite sottoacromiale, scapola alata, alterazioni posturali del rachide e del cingolo scapolare.

6.14.3 Complicanze postoperatorie tardive

Insorgono anche a distanza di anni dall'intervento. Hanno quasi sempre un carattere di cronicità e tendenza al peggioramento; comprendono anche complicanze a lungo termine di radio o chemioterapia e della chirurgia ricostruttiva.

Dolore della parete toracica e/o dell'arto superiore, capsulite adesiva della spalla, linfedema.

Insorgono anche a distanza di anni dall'intervento.

6.14.4 Progetto Riabilitativo

Il progetto riabilitativo prende avvio dalla ricerca e individuazione di tutti i vari problemi di pertinenza riabilitativa che possono contraddistinguere il particolare momento dell'iter terapeutico. Consente di formulare una diagnosi clinica sulla quale impostare programmi di trattamento specifici, atti a raggiungere gli obiettivi prefissati, compatibilmente con i tempi e le indicazioni di altre terapie adiuvanti previste o in corso. L'informazione e l'educazione alla paziente svolgono un ruolo di grande importanza all'interno del progetto riabilitativo. Sono, infatti, indispensabili nella prevenzione degli esiti e nel management dei tempi e delle risorse, soprattutto nella fase acuta. Perciò è necessario elaborare uno stampato "vademecum riabilitativo" da allegare alla lettera di dimissione dalle UU.OO. di Chirurgia atto a fornire consigli su:

- recupero e utilizzo degli arti superiori nelle attività quotidiane, nell'immediato post-intervento e a distanza;
- modalità e recapiti per la visita fisiatrica successiva alla dimissione.

Data la complessità dell'iter terapeutico per il carcinoma della mammella, e la eterogeneità dei quadri clinici è opportuno definire la riabilitazione, rispetto al momento della diagnosi e al relativo atto operatorio, in due fasi:

- Fase Preoperatoria
- Fase postoperatoria, a sua volta suddivisa nelle fasi acuta, post-acuta e del follow-up.

6.14.4.1 Fase Preoperatoria

Ha i seguenti obiettivi:

- sostenere psicologicamente la paziente
- rassicurarla circa le sensazioni fisiche con le quali si confronterà dopo l'intervento (dolore, ferita);
- informarla sul programma di recupero che dovrà seguire;
- fare un bilancio delle condizioni funzionali premorbose dell'articolazione scapolo-omerale, del rachide cervico-dorsale;
- valutare le dimensioni dell'arto misurando la circonferenza del braccio e dell'avambraccio, comparativamente;
- impostare la ginnastica respiratoria indispensabile nell'immediato post-operatorio.

6.14.4.2 Fase Postoperatoria

6.14.4.2.1 Fase Acuta

Segue immediatamente l'intervento chirurgico. E' iniziata precocemente al letto della paziente. Ha la finalità di informare e guidare la paziente alla ripresa delle proprie attività quotidiane; limitare e trattare gli esiti già evidenti (dolore, complicanze a carico degli arti superiori e del cingolo scapolo-omerale), impedisce i danni dovuti all' ipomobilità e porta al recupero funzionale completo, abbreviando la durata delle degenza ospedaliera .

In questa fase si procede alla stesura di una cartella clinica specifica corredata da:

- indagine anamnestica completa : in particolare tipo di intervento chirurgico ,esame dei rilievi post-operatori: valutazione della ferita, tipo e direzione della cicatrice, esiti neurologici ed articolari ;
- esame obiettivo esteso ad arti superiori con misure della circonferenza comparativa dei 2 arti, bilancio funzionale della spalla in gradi;
- esame del rachide: morfologia, capacità funzionale, limitazioni algiche, misura della distanza in centimetri tra colonna dorsale e scapola;
- esame del dolore (tipo, intensità e modalità di insorgenza);
- valutazione degli aspetti psicologici (test psicometrici);
- stesura del programma terapeutico.

6.14.4.2.2 Fase post acuta

Si colloca nel periodo in cui la paziente si sottopone, se necessario, a chemioterapia, radioterapia, intervento chirurgico di ricostruzione definitiva. L'obiettivo è di prevenire, trattare le sequele derivanti dall'intervento chirurgico o trattamenti adiuvanti. In questa fase si riscontrano esiti che, se non adeguatamente e tempestivamente trattati, tendono a divenire permanenti per il trascorrere del tempo.

6.14.4.3 Fase del follow up

Comprende gli esiti osservabili una volta conclusi la radioterapia, la chemioterapia, la ricostruzione definitiva. Possono comparire ex-novo a distanza - senza limiti di tempo - o continuare a essere presenti se prima trascurati o se divenuti cronici.

6.14.5 Il Linfedema

In seguito ad intervento sulla mammella per carcinoma nei casi associati a linfadenectomia ascellare, l'ablazione dei linfonodi e l' interruzione dei vasi, costituisce un fattore predisponente alla stasi di linfa nel territorio a monte dei linfatici. Altri fattori possono comunque essere responsabili della sua insorgenza: radioterapia, progressione ascellare o sopra claveare del carcinoma. Ha una Incidenza del 20-35% delle donne operate, insorge entro il primo anno, ma anche a distanza. E' divenuta oggi la complicanza meno frequente, ma rimane ancora la più temuta.

La diagnosi di linfedema si fonda, per il 90% dei casi, su dati anamnestici e i rilievi clinici. Speciale attenzione va posta all'eventuale sovrapposizione di stati infettivi (erisipela e linfangiti erisipelosimili) o di ripresa della malattia che richiedono un approccio clinico e terapeutico differente.

La valutazione clinica del linfedema comprende:

- la valutazione di cute ed sottocute
- la funzionalità dell'arto superiore e del cingolo scapolo-omerale, nonchè di altre condizioni cliniche che possono incidere sul linfedema stesso e sulla disabilità ad esso conseguente;
- la misurazione centimetrica della circonferenza degli arti superiori, seriata, omogenea inter e intra-observer eseguita con un metro .

6.14.5.1 Stadiazione del Linfedema

Generalmente, per la Stadiazione dei linfedemi ci si affida ad un sistema suddiviso in 5 stadi (secondo l' International Society of Lymphology).

La stadiazione si basa su criteri clinici e diagnostico-strumentali in base all'entità dell'edema, all'andamento clinico della malattia durante l'arco della giornata, all'andamento clinico della malattia con il variare del decubito, al numero ed entità delle complicanze linfangitiche, alla consistenza dell'edema ed alle alterazioni cutanee correlate alla malattia.

I° Stadio, detto stadio di latenza o intervallo libero, presenta una limitazione della capacità di trasporto del sistema linfatico, accertabile con esami strumentali, senza sintomi clinici. Tale stadio si suddivide in due categorie IA e IB:

- Stadio IA: assenza di edema in presenza di alterazioni delle vie linfatiche (ad es., mastectomizzata con linfadenectomia ascellare con arti coincidenti in quanto a volume e consistenza),
- Stadio IB: lieve edema che regredisce spontaneamente con la posizione declive ed il riposo notturno.

II° Stadio: edema persistente che regredisce solo in parte con la posizione declive ed il riposo notturno.

III° Stadio: edema persistente (non regredisce spontaneamente con la posizione declive ed il riposo notturno), la tumefazione è dura, è assente il segno della fovea. La superficie cutanea è secca e ipercheratosica, appare di colore grigio sporco. Con il tempo, se non è sottoposto alle misure terapeutiche, l'edema dà luogo ad una fibrosi.

IV° Stadio: elefantiasi con scomparsa delle salienze ossee e tendinee.

V° Stadio: delle complicanze (infettive, ulcere, degenerazione tumorale ecc) e della compromissione funzionale (articolare, muscolare, nervosa).

Per lo studio del linfedema, è possibile eseguire la linfoscintigrafia degli arti.

Con questa tecnica non invasiva (facile da eseguire, riproducibile e non dannosa per l'endotelio vascolare linfatico), è possibile caratterizzare il trasporto del radiofarmaco lungo il circolo linfatico profondo e superficiale come normale o alterato, come pure visualizzare i rispettivi linfonodi tributari ed evidenziare l'esistenza di alterazioni quali ad esempio stenosi, by-pass o flusso cutaneo anterogrado o retrogrado. Pur se indirettamente, la progressione del radiofarmaco lungo i collettori linfatici fornisce anche un'immagine anatomica che rappresenta la porzione di collettori linfatici funzionalmente attivi. La linfoscintigrafia è basata sulle immagini di assorbimento e progressione lungo il sistema linfatico di un radiocolloide (nanocolloidi di albumina umana) iniettato per via sottocutanea/sottofasciale dell'arto. Il radiofarmaco si somministra in sede sub-dermica negli spazi interdigitali delle mani, per visualizzare la circolazione linfatica superficiale o quella perifasciale, mentre la somministrazione sottofasciale è impiegata per visualizzare il sistema linfatico profondo; combinando entrambe le metodiche, si esegue una linfoscintigrafia bicompartimentale. Lo studio del sistema linfatico mediante questa metodica medico-nucleare permette di migliorare l'approccio delle terapie mediche e chirurgiche eseguibili sulla paziente. Come in molte metodiche medico-nucleari, gravidanza e allattamento sono controindicazioni relative e non assolute.

6.14.5.2 Approccio terapeutico globale ed integrato

Prevede l'associazione di diversi trattamenti, da utilizzare secondo una sequenzialità e sinergia:

- norme igienico-comportamentali (regole comportamentali, cura della pelle, dieta iposodica..);
- drenaggio linfatico manuale;
- elastocompressione (bendaggio, guaina);
- rieducazione motoria per arti superiori;
- esercizi posturali;
- pressoterapia;
- terapia farmacologia (Benzopironi : comprendono la Cumarina e derivati e i Bioflavonoidi e derivati (Diosmina, Rutina, Esperidina, Quercitina, ecc.).

Per assicurare equità nell'accesso dell'utenza, considerando la possibile evolutività del linfedema e i maggiori risultati di un progetto riabilitativo precoce, si considerano come prioritarie:

- le pazienti in fase acuta e post-acuta (immediato post-intervento e periodo di completamento di radioterapia, chemioterapia, ricostruzione mammaria definitiva);
- la recente insorgenza del quadro di linfedema stesso (entro 3 mesi);
- la sovrapposizione di fatti flogistico-infettivi nel caso di linfedema già esistenti.

Per quel che riguarda la frequenza con cui ripetere il trattamento riabilitativo combinato per il linfedema stabilizzato, non esiste in letteratura un'indicazione. La sua prescrizione è legata alla valutazione clinica della paziente e dei suoi bisogni: solo la visita fisiatrica può stabilirne l'indicazione.

6.15 Trattamento Medico Sistemico: Indicazione e Trattamento

Le terapie sistemiche adiuvanti hanno lo scopo di ridurre il rischio di recidiva in pazienti che sono state operate radicalmente e quindi sono libere da malattia. Le evidenze scientifiche derivanti dalle metanalisi periodiche dell'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) hanno dimostrato una riduzione significativa del rischio di recidiva e di morte con la polichemioterapia, la terapia endocrina e la terapia con farmaci anti-HER-2. L'indicazione ai trattamenti sistemici viene posta sulla base di parametri clinico-patologici e biologici che permettono di stimare il rischio di recidiva (fattori prognostici) e/o di predire la risposta alle terapie (fattori predittivi). I parametri biologici rivestono un ruolo sia predittivo che prognostico. Altri fattori da considerare nel processo decisionale fanno riferimento alle comorbidità della paziente e alle preferenze della stessa. I criteri di massima di indicazione al trattamento sono di tipo clinico, biologico e patologico: età, stadio TNM, presenza di recettori ormonali, HER2, grading, Ki67, istotipo e, qualora disponibili, i profili di espressione genica. I fattori prognostici non devono essere analizzati singolarmente ma integrati tra di loro. È importante che la chemioterapia venga iniziata non appena la paziente abbia completato il percorso operatorio e comunque entro e non oltre 90 giorni dall'intervento, specie nei tumori triplo negativi, dal momento che un ulteriore ritardo potrebbe avere un effetto detrimentalmente sulla prognosi. Si può decidere di non somministrare alcun trattamento adiuvante nei tumori microinvasivi e nei pT1a se pN0, in base ai fattori biologici favorevoli associati (G1, bassi livelli di Ki-67 ed alti livelli di ER), età (avanzata) della paziente e presenza di comorbidità. Un altro fattore da considerare è l'istologia; i tumori ad istologia tubulare/cribriforme, mucinosa o papillare, a prognosi migliore rispetto ai duttali, soprattutto se pN0, possono essere trattati con la sola terapia ormonale e possono anche non ricevere alcun trattamento adiuvante se pN0 e pT<1cm. Il carcinoma lobulare infiltrante, che rappresenta il 5-15% di tutti i tumori della mammella, sembrerebbe essere meno responsivo ai trattamenti chemioterapici, come indicato da studi in neoadiuvante dove la risposta completa patologica è risultata inferiore. La rara variante pleomorfa del carcinoma lobulare ha un decorso clinico più aggressivo della variante classica e dovrebbe essere trattata in accordo alle caratteristiche biologiche in maniera sovrapponibile al carcinoma duttale infiltrante. Va considerata la chemioterapia nei tumori lobulari in aggiunta alla ormonoterapia quando associata ad elevato rischio di ripresa sulla base del T (pT3/pT4) e dell'N (pN2/pN3).

Tipologia di trattamento : Per gli schemi di polichemioterapia di terza generazione contenenti taxani il confronto tra gli studi ha mostrato una preferenza per la somministrazione sequenziale dopo antracicline. Terapia adiuvante con agenti anti-HER2: Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo candidate a chemioterapia adiuvante, in aggiunta alla chemioterapia deve essere preso in considerazione il trastuzumab, anticorpo monoclonale per il dominio extracellulare di HER2. I dodici mesi rappresentano al momento la durata ottimale del trattamento con trastuzumab. Ormonoterapia adiuvante: L'ormonoterapia è indicata per le pazienti con tumore ormonoresponsivo intendendo con ciò la presenza almeno della ER oppure della PGR positività superiore all'1%; nessuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi. Nei tumori microinvasivi l'eventuale prescrizione di ormonoterapia deve basarsi sulla determinazione dei recettori ormonali nella componente invasiva. La scelta del tipo e della durata della terapia ormonale deve tenere conto dello stato premenopausale o postmenopausale della paziente e del rischio di recidiva.

Le terapie sistemiche nel setting metastatico hanno lo scopo di prolungare l'intervallo di tempo alla progressione e di prolungare la sopravvivenza.

La scelta del trattamento si basa sulla valutazione dei fattori prognostici e predittivi.

Tipologia di trattamento :

- Ormonoterapia: è indicata per le pazienti con tumori ormonoresponsivi, intendendo per questi la presenza di almeno ER-positivo ($\geq 1\%$) oppure PgR-positivo ($\geq 1\%$); nessuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi (ER e PgRnegativo: $< 1\%$). Il tipo di trattamento dipende dallo stato pre e post-menopausale.
- Chemioterapia: i regimi possono essere di prima, seconda e terza generazione; regimi contenenti antracicline, taxani.

Target therapy sia con anticorpi monoclonali anti-HER2 (in caso di HER2 positività) e con farmaci biologici (inibitori ciclina-chinasi dipendenti- inibitori tirosin-chinasi).

Per quel che attiene i nuovi schemi di terapia, la validazione viene effettuata secondo le fasi di seguito descritte:

- verifica delle indicazioni del farmaco in relazione alla diagnosi (farmaco prescritto secondo scheda tecnica, o ai sensi della legge 648/96 o nel caso di farmaco off-label verifica dell'autorizzazione da parte della Direzione Sanitaria come previsto dalla normativa vigente).
- verifica, dello schema posologico del farmaco, della compatibilità del diluente con il farmaco ed il relativo volume (ai fini della concentrazione finale della preparazione galenica), della stabilità chimico-fisica, della via di somministrazione, della durata e della velocità di infusione e delle interazioni tra i farmaci di cui allo schema terapeutico su riportato.

Nel caso di richieste di farmaci non già in dotazione, si acquisisce, ai fini dell'approvvigionamento, la dichiarazione di infungibilità autorizzata dalla Direzione Sanitaria secondo Deliberazione del Direttore Generale n. 610/2015.

Per i farmaci sottoposti a Registro AIFA, la prescrizione deve essere corredata della documentazione attestante l'avvenuto inserimento nel Registro AIFA della su citata prescrizione. Nel caso di farmaco sperimentale, devono essere osservati gli adempimenti previsti dal Pharmacy file relativo alla sperimentazione.

6.15.1 Terapia per le metastasi ossee

Lo studio delle metastasi ossee rappresenta uno dei nostri fondamenti di ricerca per cui per valutare la risposta delle metastasi ossee alle terapie anti-riassorbitive. in via sperimentale ci avvaliamo di: parametri umorali: markers di neoformazione ossea (isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, osteocalcina) e markers di riassorbimento osseo (telo-peptidi N e C terminali del pro-collagene di tipo I, osteoprotegerina)

dati densitometrici: I valori più significativi riportati dalla densitometria ossea comprendono la densità minerale ossea (BMD, Bone Mineral Density) espressa in g/cm^2 ; la concentrazione minerale ossea (BMC, Bone Mineral Concentration) espressa in g; il T-score (indice comparativo tra i valori del paziente e i valori medi riferiti ad un soggetto con analoghe caratteristiche). Il densitometro in uso presso la nostra U.O. consente inoltre di definire una lesione ossea target ovvero di identificare la ROI (region of interest) e di effettuare l'analisi densitometrica della stessa, ovvero il calcolo della densità minerale (BMD) e di seguirne le variazioni in corso di trattamento a cadenza semestrale.

6.16 Radioterapia

Confermando che la strategia terapeutica del tumore della mammella è sempre più estesamente rivolta verso la conservazione d'organo, favorendo approcci chirurgici meno mutilanti e costantemente integrati con la Radioterapia e con la terapia medica, le più recenti linee guida (Airo, Estro) riassumono l'impiego attuale della Radioterapia nel modo seguente:

6.16.1 Indicazioni alla Radioterapia Adiuvante

6.16.1.1 Indicazioni alla RT sulla mammella dopo chirurgia conservativa

Il trattamento radiante "whole breast" dopo chirurgia conservativa è standard assoluto e imprescindibile e trova indicazione al fine di sterilizzare eventuali focolai neoplastici multicentrici subclinici della mammella operata o residui neoplastici nel letto operatorio, riducendo quindi l'incidenza della recidiva mammaria. La RT, infatti, riduce il rischio di ogni ricaduta di malattia a 10 anni dal 35% al 19,3% e la mortalità a 15 anni dal 25,2 al 21,4.

In presenza di margini positivi l'indicazione terapeutica prevede la radicalizzazione chirurgica. Qualora tale intervento non sia fattibile può essere effettuato un sovradosaggio sul letto tumorale (15-20 Gy). Un approccio conservativo con riduzione dell'estensione del campo di trattamento (irradiazione parziale del solo letto tumorale) può attualmente essere preso in considerazione solo nelle donne anziane, con tumori piccoli (stadio I), in assenza di multicentricità, ben differenziati, con margini istologicamente indenni, dopo attenta valutazione multifattoriale.

6.16.1.2 Indicazione alla RT dopo mastectomia radicale

Nonostante l'efficacia della chemioterapia nelle donne ad alto rischio (neoplasie avanzate e multiplo interessamento linfonodale), la parete toracica e la regione linfonodale clavicolare sono le sedi più frequentemente interessate dalle recidive (> 20%). La pubblicazione della meta-analisi dell'EBCTCG condotta su 20000 donne, la metà delle quali con linfonodi positivi e con un follow-up di 20 anni, conferma il beneficio assoluto di riduzione di mortalità determinato dal trattamento radiante post mastectomia. Il rischio di recidiva loco-regionale, senza RT, nelle pazienti con fattori prognostici sfavorevoli può superare il 20%, con conseguente impatto negativo sulla sopravvivenza globale. Le indicazioni alla radioterapia post mastectomia sulla parete toracica sono oggi rappresentate da:

- infiltrazione della cute, e/o del muscolo pettorale
- carcinoma infiammatorio
- margini positivi
- tumori di dimensioni > 5cm
- interessamento linfonodale di 4 o più linfonodi.

Oltre a tali indicazioni canoniche, si suggerisce la RT post mastectomia anche alle pazienti con tumori pT1-2, con 1-3 linfonodi ascellari positivi, con profilo biologico sfavorevole.

6.16.1.3 Associazione radio-chemioterapica

Pur non essendo stata sufficientemente testata in studi clinici controllati la sequenza ottimale tra radioterapia e chemioterapia, concordemente si conviene che l'inizio della chemioterapia non dovrebbe essere ritardato dall'esecuzione della radioterapia. E' prassi consolidata che nei casi ad alto rischio di metastasi la chemioterapia precede la radioterapia. Si raccomanda che il trattamento radiante post-chirurgico venga iniziato possibilmente non oltre le 12 settimane in assenza di chemioterapia, o dopo circa 4 settimane dal termine della chemioterapia adiuvante, quando eseguita. In generale, si ritiene utile iniziare la RT nel più breve tempo possibile, pur non essendo identificabile una soglia limite; la radioterapia può essere somministrata in concomitanza con il Trastuzumab.

6.16.1.4 Indicazioni alla Radioterapia sulle stazioni linfonodali di drenaggio

Dopo mastectomia la recidiva si manifesta principalmente sulla parete toracica (60-80%) e sui linfonodi sovraclaveari (20-40%). In termini di ricaduta loco-regionale, i linfonodi sovraclaveari ed infraclaveari sono quelli più frequentemente interessati. Il tasso di recidiva a carico dei linfonodi ascellari di I-II livello è minimo (<2% a 10 anni). Da questi pochi dati si possono estrapolare le indicazioni per l'irradiazione delle stazioni linfonodali sia dopo chirurgia conservativa sulla mammella che dopo mastectomia completa.

- Linfonodi ascellari (I-II livello): la radioterapia non è indicata se dissezione ascellare adeguata o in presenza di linfonodo sentinella positivo micrometastatico. La radioterapia sui livelli ascellari I-II non è pertanto attualmente da considerarsi un'alternativa equipollente alla chirurgia.
- Linfonodi sopra-infraclaveari omolaterali (III-IV livello ascellare): da prevedere in caso di positività linfonodale a tale livello, nei casi di tumore avanzato (T3-T4), nei tumori T1-T2 con almeno 4 linfonodi positivi in ascella; da considerare nei tumori T1-T2 con 1-3 linfonodi positivi in ascella in pazienti ad alto rischio (almeno 2 fattori: età < 45 anni, T= \geq 3 cm, Recettori negativi, G3, LVI+, Nratio > 20-25% (LG Airo 2013), ECE (LG Airo 2015).
- Linfonodi catene mammarie interne: è indicata solo in caso di positività clinica (con tecnica evoluta a causa della potenziale cardiotossicità).

6.16.2 Indicazioni alla Radioterapia dopo Recidiva Loco regionale

In accordo alla classificazione dell'UICC, vengono considerate recidive loco-regionali:

- ✓ comparsa di nodulo/i cutanei-sottocutanei nella parete toracica sede della mastectomia;
- ✓ comparsa di nodulo/i a livello del letto tumorale dopo chirurgia conservativa;
- ✓ presenza di interessamento linfonodale sovraclaveare, ascellare e della catena mammaria interna.

6.16.2.1 Recidiva intra-mammaria dopo chirurgia conservativa

In assenza di malattia a distanza, dopo una ristadiatione, in caso di recidiva intra-mammaria in paziente già operata ed irradiata la prima volta, la terapia di elezione è chirurgica. Il trattamento di scelta è di tipo demolitivo con l'asportazione in toto della ghiandola mammaria.

In caso di recidiva dopo sola chirurgia conservativa, l'asportazione della recidiva seguita da radioterapia rappresenta l'approccio terapeutico di scelta.

L'ipotesi di re-irradiazione di una parte della mammella in pazienti già trattate con PBI o con IORT sarà valutata dal radioterapista oncologo con grande attenzione a causa delle problematiche legate alla tossicità tardiva.

6.16.2.2 Recidiva parietale in paziente già sottoposta a mastectomia

In caso di nodulo unico, l'asportazione chirurgica precede l'irradiazione della parete e consente una maggiore possibilità di controllo locale.

In caso di noduli multipli o di linfangite, la radioterapia rappresenta il trattamento di scelta primario. Il volume da irradiare è rappresentato dalla parete toracica comprendendo ampiamente la sede della ricaduta.

L'irradiazione contemporanea delle stazioni linfonodali di drenaggio deve essere valutata caso per caso in funzione del rischio di ulteriore evoluzione in tali sedi.

6.16.2.3 Recidiva sovraclaveare e/o della catena mammaria interna

Il trattamento locale di queste recidive è affidato alla radioterapia in quanto la chirurgia ha scarse possibilità di intervenire in maniera radicale. Il volume da irradiare è rappresentato dalla regione sovra-sottoclaveare fino all'apice dell'ascella e dalle catene mammarie interne.

6.16.2.4 Recidiva ascellare

Molto rara in caso di svuotamento ascellare completo, l'asportazione chirurgica della recidiva è da preferire alla sola radioterapia. La radioterapia trova indicazione solo in casi di inoperabilità della lesione o dopo trattamento chirurgico non radicale oppure su residuo di malattia dopo chemioterapia. Il volume da irradiare è rappresentato dall'ascella e dalla regione sovra-sottoclaveare.

6.16.3 Brachiterapia

La radioterapia interstiziale, o brachiterapia, può essere utilizzata come boost pre o post radioterapia a fasci esterni o come trattamento esclusivo. La procedura può essere eseguita sia in anestesia generale sia in anestesia locale, contemporaneamente all'intervento di resezione mammaria oppure in un secondo tempo. L'approccio eseguito in concomitanza all'intervento chirurgico sulla mammella ha il vantaggio di ridurre i tempi e i costi delle due procedure, ma soprattutto di sfruttare la collaborazione tra chirurgo e

radioterapista oncologo nella determinazione della effettiva estensione e sede del tumore, per meglio pianificare il posizionamento dell'impianto interstiziale.

L'impianto è eseguito posizionando delle guide metalliche o dei cateteri di teflon a distanza di 1,2-1,5 cm secondo piani volumetrici trasversi sovrapposti o coronali, predeterminati in rapporto alla configurazione, sede e volume di ghiandola da irradiare. Successivamente vengono inviati all'interno dei cateteri i preparati radioattivi (generalmente Iridio 192 ad elevata attività). In generale la dose prescritta varia tra 10-20 Gy al volume impiantato. Questa modalità di trattamento è definita a "basso dose-rate" (LDR). L'impianto può essere caricato anche mediante apparecchiature di after-loading ad "alto dose-rate" (HDR).

I principali vantaggi offerti dal trattamento con HDR sono rappresentati da: minore disagio e più breve ospedalizzazione delle pazienti, mobilitazione e recupero delle sorgenti mediante appositi apparecchi ad alta tecnologia, maggiore protezione degli operatori dalla radioattività.

6.16.4 Partial Breast Irradiation

Una recente revisione sistematica della letteratura conferma che la PBI si associa ad un tasso di recidive locali leggermente più elevato rispetto alla whole breast irradiation, ma il numero complessivo di recidive è comunque basso. Inoltre il profilo di tossicità e la cosmesi risultano migliori nella PBI. Nella PBI possono essere utilizzate diverse tecniche: Radioterapia intraoperatoria (IORT), Brachiterapia interstiziale, Radioterapia conformazionale 3D e IMRT (radioterapia ad intensità modulata).

Ad oggi non sono disponibili studi di confronto diretti tra tali tecniche.

Requisiti per PBI secondo i criteri GEC-ESTRO e ASTRO (anche al di fuori di studi clinici controllati) sono:

- Carcinoma invasivo non lobulare
- Stadi T1-T2 <3cm (GEC_ESTRO)
- Unifocalità
- Margini di resezione negativi per almeno 2 mm
- Assenza di una estesa componente in situ
- Assenza di invasione vascolare
- Età > 50 anni
- No mutazione di BRCA1 e BRCA2

6.16.5 Controindicazioni alla Radioterapia

E' necessaria una attenta valutazione anamnestica che consideri le eventuali controindicazioni.

In caso di gravidanza, l'irradiazione mammaria è controindicata durante il periodo della organogenesi ed è comunque sempre preferibile posticipare il trattamento dopo il parto.

Una precedente irradiazione di volumi appartenenti alla parete toracica omolaterale può costituire una controindicazione assoluta o relativa in rapporto alla sede, al volume e alla dose già somministrata.

Le malattie del collagene (lupus, dermatomiosite, sclerodermia, ecc.) costituiscono un importante fattore di rischio per una ridotta tolleranza e quindi maggiore tossicità, nonché per un possibile peggioramento della collagenopatia.

6.16.6 La Radioterapia delle Metastasi

La Radioterapia ha grande efficacia nelle metastasi ossee e la sua indicazione è valida: in presenza di lesioni sintomatiche, a rischio di frattura, solitarie asintomatiche, dopo intervento chirurgico, o per lesioni inoperabili. Gli effetti della radioterapia sulla sintomatologia dolorosa riportano valori del 20% come regressione completa e superiori al 70% come risposta parziale. Globalmente il 90% delle pazienti riceve un beneficio dalla radioterapia.

Frazionamenti più moderni con dosi di 800 cGy in un'unica frazione (ultime linee guida Astro) e 2000 cGy in 5 frazioni sono sempre più frequentemente usati in pazienti a prognosi sfavorevole, mentre la più classica dose di 3000 cGy in 10 frazioni è ancora comunemente impiegata nelle pazienti con prognosi migliore; tali schemi si associano ad identici risultati in termini di risposta antalgica, anche se diversi per

la loro durata. La scelta del frazionamento da parte del radioterapista oncologo deve essere fatta tenendo presente la situazione clinica della paziente, non dimenticando che la risposta antalgica degli ipofrazionamenti ha una durata più breve e che pertanto il dolore potrebbe ripresentarsi nei casi di più lunghe sopravvivenze. La dose unica (o comunque somministrata in breve tempo con ipofrazionamento) è pertanto da preferire nei casi con metastasi ossee plurime o nelle pazienti con aspettativa di vita limitata, anche in considerazione della possibilità di ritrattamento in analogo seduta unica.

6.16.7 . La Radioterapia nelle Metastasi Cerebrali

6.16.7.1 Radioterapia panencefalica

La Radioterapia è discretamente efficace nella palliazione delle metastasi cerebrali e pertanto considerata di prima scelta poiché è in grado di offrire un rapido miglioramento dei sintomi acuti e dei segni neurologici. La terapia cortisonica è sempre associata quando possibile. Talora può trovare indicazione una chirurgia exeretica, se la metastasi è solitaria e aggredibile per sede, prima di procedere con il trattamento radiante. Il trattamento considerato standard è rappresentato da 30 Gy in 10 frazioni. Si osserva una risposta favorevole nel 60 % delle pazienti, nel 75-85% delle quali essa rimarrà efficace per la restante vita.

6.16.7.2 Radioterapia stereotassica o Radiochirurgia cerebrale

L'uso della radioterapia stereotassica, detta anche radiochirurgia (convenzionalmente si distingue tra radiochirurgia cerebrale che prevede un'unica seduta e radioterapia stereotassica che consiste in un numero limitato di sedute) suscita interesse perchè può rappresentare una alternativa o una aggiunta ad altri trattamenti. Questa tecnica è in grado di controllare lesioni solitarie piccole, fino a 3 cm, senza intervento chirurgico, oppure può essere impiegata come sovradosaggio in caso di risposta non completa di lesioni uniche o multiple purchè di piccole dimensioni, già responsive alla "whole brain". Generalmente viene somministrata una dose focale, ampia e unica, compresa tra 12 e 24 Gy, usando fasci multipli, non convergenti e altamente collimati. La procedura, non invasiva, è ben tollerata ed eseguibile su pazienti ambulatoriali. Il controllo locale, quando usata come boost in associazione alla radioterapia esterna, raggiunge percentuali del 90%, con circa 15% di completa regressione clinica delle lesioni. La radiochirurgia è soprattutto un'importante opzione per le pazienti che non possono usufruire della neurochirurgia. Poichè essa è una procedura non invasiva, è in grado di trattare anche lesioni multiple (fino a 4), in ogni sede dell'encefalo.

Allo stato attuale è possibile concludere che la radioterapia stereotassica è una procedura efficace, non invasiva e con bassa morbilità. Deve avere maggiore diffusione, pur all'interno dei suoi limiti dimensionali, sia in associazione alla radioterapia panencefalica, sia alla neurochirurgia, sia come terapia esclusiva in pazienti con limitata aspettativa di vita.

6.16.8 La Radioterapia nelle Metastasi Viscerali (Polmone, Fegato)

Attualmente le tecniche della moderna radioterapia consentono di irradiare lesioni poste nel fegato o nel polmone purchè siano di dimensioni contenute e di numero limitato. In pazienti oligometastatiche (con lesioni metastatiche limitate per numero, dimensioni e sede) adeguatamente selezionate, dati di letteratura confermano che la radioterapia stereotassica mirata può integrarsi efficacemente alla terapia sistemica. E' adottabile un ipofrazionamento con raggiungimento di dosi ablative (BED>100 Gy) per cui in poche sedute lesioni selezionate possono essere irradiate.

6.17 Genetica

La Consulenza genetica oncologica (CGO) è finalizzata all' esecuzione di appropriati test genetici. La CGO sarà offerta a tutte le pazienti nelle quali si ravviseranno le condizioni per sospettare una condizione ereditaria. In tale contesto, lo specialista in genetica medica valuterà la sussistenza di criteri minimi per l'esecuzione di un test multigenico di ultima generazione "NGS" mirato alla

identificazione di una variante patogenetica in un determinato gene responsabile di predisposizione al tumore della mammella e/o dell'ovaio (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *RAD51*, etc), o in generale di geni responsabili di quadri sindromici nei quali la mammella è uno degli organi colpiti (*PTEN*, *STK11*, *TP53*, etc).

La CGO che ne seguirà, avrà le seguenti finalità:

- analizzare la storia familiare per cogliere le situazioni di rischio che possano far sospettare la presenza di varianti patogenetiche in uno dei possibili geni responsabili della predisposizione all'insorgenza del tumore della mammella/ovaio
- illustrare alla paziente /al paziente il rischio per sé ed i suoi figli o altri parenti stretti
- indicare il gene o i geni per i quali sarebbe auspicabile l'esecuzione dell'analisi molecolare
- illustrare i limiti di un'analisi molecolare in relazione al gene individuato come più probabile target di variante patogenetica
- spiegare quali siano le implicazioni di un test genetico positivo (nota 1)
- illustrare il significato di un test non informativo o non conclusivo (nota 1) considerando che ciò non esclude la presenza di varianti patogenetiche in altri geni non ancora noti o in generale una base genetica multifattoriale
- indicare in accordo con il gruppo multidisciplinare il protocollo di sorveglianza più opportuno da seguire sia nel caso che il test genetico risulti positivo sia nell'eventualità che risulti non informativo o non conclusivo.

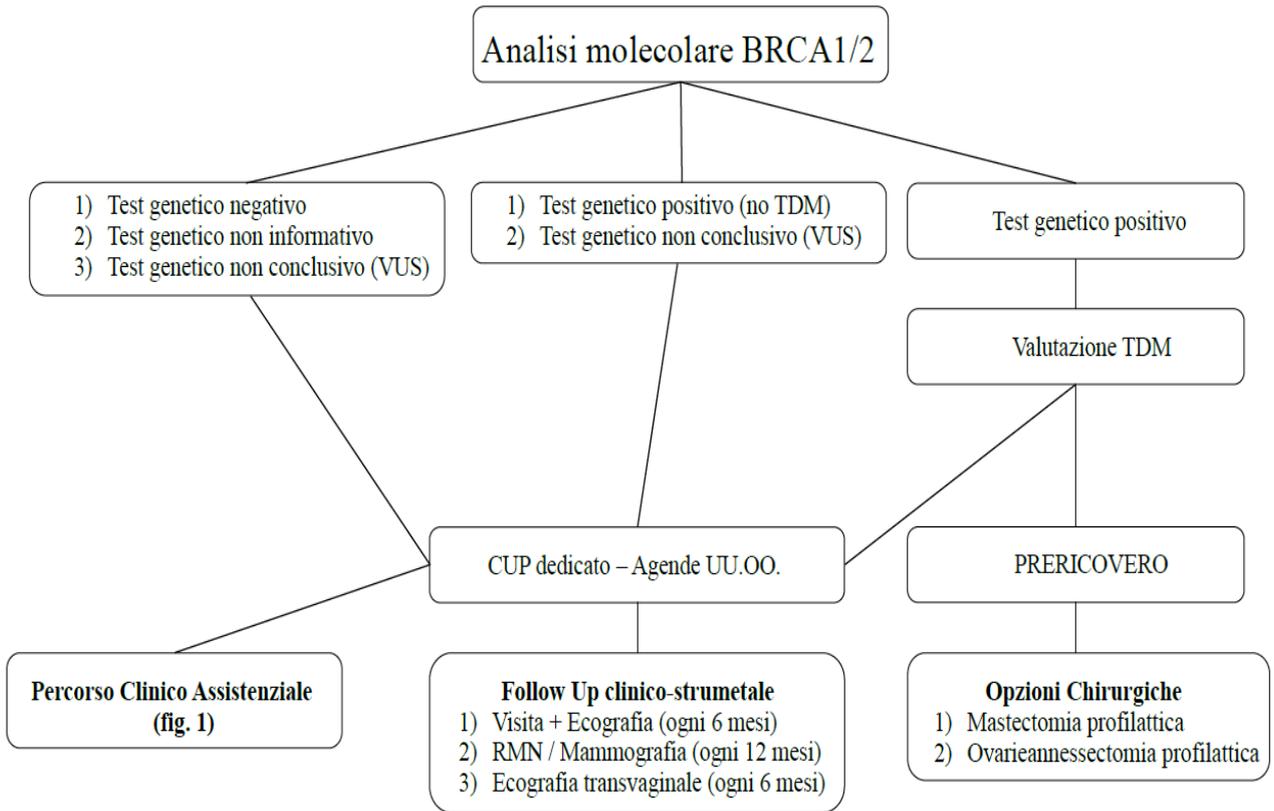
Nota 1

- Positivo: la donna presenta una variante patogenetica nel gene *BRCA1* o *BRCA2* (o *ATM*, *RAD51*, *PTEN*, *STK11*,etc) e pertanto predisponente al carcinoma della mammella e dell'ovaio.
- Vero Negativo: la donna non è portatrice della variante patogenetica nel gene *BRCA1* o *BRCA2* (o *ATM*, *RAD51*, *PTEN*, *STK11*,etc) già identificata nella sua famiglia.
- Non informativo: l'indagine molecolare effettuata sulla donna o su un suo familiare non ha portato alla identificazione di varianti patogenetiche nei geni *BRCA1/BRCA2* (o *ATM*, *RAD51*, *PTEN*, *STK11*,etc).
- Non conclusivo (varianti di significato incerto, VUS): la donna è portatrice di una variante dei geni *BRCA1* e/o *BRCA2* (o *ATM*, *RAD51*, *PTEN*, *STK11*,etc) il cui significato clinico, in termini di aumento di rischio, non è attualmente noto.

In base alla possibilità di eseguire il test genetico, al relativo risultato e alla storia personale di malattia è possibile identificare le seguenti tipologie di donne:

1. Donna con storia personale di tumore della mammella e/o ovaio e test genetico positivo
2. Donna con storia personale di tumore della mammella e/o ovaio e test genetico vero negativo
3. Donna con storia personale di tumore della mammella e/o ovaio e test genetico non informativo
4. Donna con storia personale di tumore della mammella e/o ovaio e test genetico inconclusivo
5. Donna asintomatica con test genetico positivo
6. Donna asintomatica con test genetico vero negativo
7. Donna asintomatica con test genetico non informativo
8. Donna asintomatica con test genetico non conclusivo

PERCORSO DEDICATO PER PAZIENTI AD ALTO RICHIO GENETICO (BRCA Test +)



6.18 Ginecologia

Preintervento

Età Fertile

- Visita ginecologica con Pap-Test
- Ecografia Transvaginale – Ecopelvica
Eventuale isteroscopia e biopsia per endometrio non compatibile con la fase del ciclo mestruale.
- Counseling per crioconservazione dei gameti

Età perimenopausale o menopausale

- Visita ginecologica con pap-test
- Ecografia trans vaginale eco pelvica
- Eventuale isteroscopia con biopsia per endometrio spesso $\geq 4\text{mm}$

Paziente in gravidanza

- Visita ostetrica con pap-test con counseling circa l'iter della gravidanza ed eventuale referaggio all' " Ambulatorio delle gravidanze a rischio "
- Ecografia ostetrica

Postintervento- follow up

- Visita ginecologica e pap test (se non è stato eseguito prima dell'intervento)
- Ecografia transvaginale-Ecopelvica
- Eventuale isteroscopia e biopsia in pazienti sintomatiche o in trattamento ormonale e non ormonale se l'endometrio risulta rispettivamente $>6\text{ mm}$ e $\geq 4\text{ mm}$ all'ecografia
- Valutazione del benessere sessuale con eventuale trattamento locale con laserterapia
- Counseling per eventuale annessiectomia profilattica in caso di pz "alto rischio" genetico per tumori eredo familiari

7 FOLLOW - UP

Non ci sono indicazioni univoche sulla gestione del follow-up clinico strumentale.

La prima mammografia di controllo viene consigliata non prima di 6 mesi dal completamento del trattamento radioterapico sul parenchima mammario residuo e, quindi, circa 9-12 mesi dopo l'intervento chirurgico. Successivamente, è raccomandato ripeterla annualmente.

L'utilizzo routinario della risonanza magnetica mammaria è consigliato nelle donne portatrici di variante patogenetica a livello dei geni *BRCA1/2* (*ATM*, *PTEN*, *STK11*, *TP53*, etc), per le quali è notevolmente aumentato il rischio di sviluppare un secondo carcinoma sia ispilaterale che controlaterale²⁴.

Una valutazione ginecologica periodica è suggerita per tutte le donne.

Nel caso di assunzione di Tamoxifene è necessario raccomandare alle pazienti di riferire ogni episodio di sanguinamento vaginale. Nelle pazienti sottoposte a trattamento antiormonale quinquennale con inibitori delle aromatasi (AIs), soprattutto se di età inferiore ai 60 anni, dovrebbero essere indagati i livelli basali di FSH, LH e 17-beta-estradiolo. Inoltre, nelle pazienti in post-menopausa in trattamento con inibitori dell'aromatasi, o in quelle in pre- menopausa ma con fattori di rischio per l'osteoporosi,

può essere indicata una densitometria ossea (MOC- DEXA) per valutare la mineralizzazione dell'osso all'inizio del trattamento

Le metastasi ossee sono solitamente diagnosticate a seguito di sintomatologia algica e questo è vero anche in pazienti sottoposte a follow-up con scintigrafia ossea periodica. Inoltre, non vi è alcuna prova che l'evidenza di lesioni secondarie ossee asintomatiche determini un vantaggio in termini di prognosi. Pertanto, né la scintigrafia ossea né l'analisi routinaria dei livelli sierici di fosfatasi alcalina sono raccomandate di routine nel follow-up. Per motivi analoghi, né l'ecografia epatica né la TC dell'addome sono raccomandate di routine in fase di follow-up. Fra i marcatori sierici la cui concentrazione plasmatica correla con l'aumento del carico di malattia, i più studiati sono l'antigene carcinoembrionario (CEA) ed il CA 15.3. La paziente viene seguita dallo specialista fino al termine dell'ormonoterapia. Durante questo periodo sarà a cura dello specialista programmare gli esami più idonei al monitoraggio di possibili eventi avversi (ecocardiografia, densitometria ossea, visita ginecologica con eventuale ecografia TV). Dopo cinque anni, o comunque a completamento del programma di terapia ormonale adiuvante, il follow-up sarà proseguito dal MMG. Per le pazienti con diagnosi di DCIS, il follow-up consiste generalmente in esame clinico-strumentale delle mammelle a cadenza annuale. Ulteriori controlli saranno prescritti se vi è necessità di rivalutare gli esiti chirurgici o della radioterapia.

8 VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE FASE AVANZATA

In pazienti con recidiva di malattia si ridiscute in sede multidisciplinare il percorso terapeutico più opportuno e la necessità di approcci specifici a seconda della sede di metastasi. In caso di presenza di metastasi scheletriche si procede ad una valutazione multidisciplinare che coinvolge oncologo, ortopedico, radiologo, fisiatra e radioterapista, e si valuta l'indicazione a terapia farmacologica specifica (bisfosfonati, denosumab vedi nota 79 AIFA) oltre che trattamenti radioterapici, di chirurgia ortopedica e riabilitativi.

In pazienti con ripresa di malattia a livello del SNC è opportuna valutazione congiunta con neurochirurgo/radioterapista per decidere il programma di trattamento locale (radioterapia, radioterapia stereotassica, cyberknife, chirurgia). Secondo la localizzazione di malattia, si pone indicazione un trattamento locoregionale in associazione al trattamento sistemico coinvolgendo i chirurghi di riferimento (chirurghi toracici, chirurghi generali).

9 TERAPIA MEDICA FASE AVANZATA

La scelta della terapia medica tiene conto di

- Caratteristiche biologiche
- PS delle pazienti
- Sede ed estensione delle metastasi (in particolare presenza di metastasi viscerali o metastasi ossee sintomatiche)
- Intervallo libero da malattia
- Pregressa terapia adiuvante

Per la scelta del trattamento medico e per le linee di sequenza dei trattamenti si fa riferimento alla Linea Guida AIOM 2016.

10 TERAPIA DEL DOLORE E CURE PALLIATIVE.

10.1 Terapia del dolore.

10.1.1 Nella paziente con tumore della mammella, il dolore può presentarsi come:

- un sintomo di esordio della malattia,
- una complicanza della chirurgia (dolore post-mastectomia),
- una complicanza delle terapie mediche (polineuropatie da CHT, artralgie da inibitori delle aromatasi),

- una complicanza della RT (Plessopatia da RT),
- un sintomo di una patologia concomitante (neuropatia post-herpetica, diabetica, lombalgia, artralgie)
- un segno di recidiva o di metastasi.

10.1.2 Modalità di attivazione dell'intervento del terapeuta del dolore nel PTDA

In tutte le fasi del percorso diagnostico-terapeutico è possibile richiedere il supporto dell'anestesista algologo.

La richiesta può essere espressa:

- direttamente dalla persona interessata
- dal personale del Gruppo Multidisciplinare della Breast Unit.

Il dolore, infatti, deve essere sempre valutato da parte dei medici e del personale infermieristico con scale di valutazione soggettiva quali la VAS (scala analogica visiva) o la NRS (scala numerica verbale), per poter individuare e trattare adeguatamente il dolore nelle sue forme lievi (NRS<4), nelle forme moderate (5<NRS<7) e nelle forme severe (NRS>7) con farmaci analgesici di potenza analgesica crescente.

Sarebbe anche utile individuare precocemente la patogenesi del dolore in modo da poter distinguere se il dolore è nocicettivo, neuropatico o misto, poiché questa condiziona la scelta dei farmaci analgesici. Per la valutazione della componente neuropatica si può utilizzare una semplice scala a 4 items nota come DN4.

Infine è fondamentale riconoscere episodi di "dolore episodico intenso" (breakthrough cancer pain), Si tratta di crisi violente di dolore di breve durata (<30 min) che insorgono spontaneamente o in maniera incidente in pazienti già in trattamento con oppioidi forti con dosi giornaliere equivalenti ad almeno 60 mg di morfina. Questi episodi, se non adeguatamente trattati, non solo compromettono la QoL dei pazienti oncologici ma sono spesso la causa di accesso non programmato agli ambulatori medici o al pronto soccorso.

Secondo i criteri del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) versione 2014⁽¹⁾, il team oncologico di cura dovrebbe screenare i propri pazienti ad ogni visita per i seguenti fattori:

1. Sintomi non controllati
 - a) Scarso controllo del dolore o dolore resistente alle terapie convenzionali
 - b) dolore neuropatico
 - c) breakthrough cancer pain
 - d) pregressa storia di dipendenza
 - e) rapido aumento dosaggio oppiacei
 - f) distress familiare o psicosociale associato
 - g) presenza di sintomi non controllati, oltre al dolore
2. Distress collegato alla diagnosi di tumore e/o terapia
3. Severe comorbidità di tipo fisico, psichiatrico, psicosociale
4. Aspettativa di vita inferiore ai 6 mesi
5. Preoccupazione da parte del malato o dei suoi familiari rispetto all'andamento della malattia
6. Richieste dirette da parte del malato/familiari per trattamento palliativo
7. Frequenti accessi PS o ricoveri ospedalieri complicati (es accesso in Terapia Intensiva)

10.1.3 Strategia terapeutica

La strategia terapeutica del dolore cronico oncologico si basa sull'utilizzo contemporaneo e sequenziale di diversi trattamenti terapeutici in relazione alle esigenze del paziente nel momento in cui viene valutato. La scelta del trattamento antalgico deve necessariamente coinvolgere il paziente e i suoi familiari in quanto richiede una programmazione e la condivisione di obiettivi nonché la valutazione del rapporto rischio/beneficio sia del trattamento farmacologici che di quelli interventistici ⁽²⁾.

In quest'ottica, l'OMS ha proposto la famosa scala a tre gradini che rappresentano tre livelli di intensità del dolore, lieve, moderato e forte.

Per ciascun livello di intensità del dolore vi è un diverso impiego dei farmaci, secondo la loro potenza analgesica. In questa scala, al primo gradino troviamo il paracetamolo e/o i farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), al secondo gradino gli oppiacei per il dolore moderato e al terzo gradino gli oppiacei per il dolore forte.

I farmaci oppiacei sono i farmaci di riferimento per il trattamento del dolore oncologico e la morfina ne rappresenta il prototipo. Purtroppo gli oppiacei sono gravati da una estrema variabilità di risposta ed hanno un dosaggio personalizzato che ne richiede la titolazione in ogni paziente. Questa estrema variabilità di risposta riguarda sia gli effetti analgesici che gli effetti collaterali ed è in larga parte dovuta alla eterogeneità genetica di fattori coinvolti nella farmacodinamica e nella farmacocinetica dei farmaci oppiacei. La variabilità farmacodinamica giustifica la diversa risposta analgesica, a parità di concentrazione sul sito effettore, nei diversi pazienti. La variabilità farmacocinetica invece, giustifica in quanto tempo si raggiunge, sul sito effettore, la concentrazione che dà l'effetto analgesico e/o collaterale e per quanto tempo ciò si mantiene. L'uso degli anticonvulsivanti e degli antidepressivi nei pazienti con dolore da cancro con componente neuropatica è uno standard clinico che è stato estrapolato dalla evidenza di efficacia di questi farmaci nel dolore neuropatico. Nei pazienti con cancro invece l'evidenza di efficacia di questi farmaci, come terapia adiuvante, è ancora bassa per la mancanza di studi di alta qualità disponibili in letteratura.

Il 10-15% dei pazienti con dolore oncologico non ottiene un trattamento adeguato del dolore con la terapia farmacologica per via orale. Questi pazienti possono essere trattati con le tecniche antalgiche interventistiche che possono essere effettuate in qualsiasi momento della storia del paziente soprattutto quando le caratteristiche patogenetiche del dolore predispongano ad una bassa aspettativa di efficacia della terapia farmacologica. La via parenterale deve essere limitata alle fasi avanzate della malattia.

Le tecniche interventistiche vengono distinte in tecniche neuroablative e neuromodulative. Il tipo di tecnica da utilizzare dipende dalla sede del tumore/metastasi e dalla sindrome algica.

Per quanto riguarda le tecniche di neuromodulazione, distinguiamo una neuromodulazione elettrica (indicata solo in pazienti con dolore neuropatico) ed una farmacologica, indicata nei pazienti con dolore misto non responsivi alla terapia per via orale o parenterale.

La neuromodulazione farmacologica consiste nel posizionamento di un catetere subaracnoideo per la somministrazione di farmaci in stretta prossimità con i suoi recettori by-passando la barriera ematoencefalica. Attraverso il catetere si possono somministrare miscele farmacologiche costituite da morfina (a dosaggi minimi rispetto alla via orale) e anestetico locale oppure si possono utilizzare nuovi farmaci come la ziconotide. Si tratta di un analogo sintetico di una tossina prodotta da lumaca marina (*Conus magus*) che blocca i canali del calcio voltaggio dipendenti di tipo N. Somministrata in combinazione con la morfina consente un rapido controllo del dolore oncologico in pazienti con metastasi ossee⁽³⁾. L'infusione intratecale di farmaci si può effettuare con cateteri tunnellizzati collegati a port-a-cath sottocutanei o con cateteri collegati a vere e proprie pompe infusionali programmabili dall'esterno. La scelta del tipo di impianto dipende dalla aspettativa di vita del paziente; i sistemi impiantabili sono consigliati in pazienti con una aspettativa di vita di almeno 6 mesi. I pazienti da sottoporre a visita antalgica, possono essere inviati al centro hub regionale di Terapia del Dolore (annesso alla Rianimazione II) dell'Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari. La referente è la Prof.ssa Filomena Puntillo. Il centro è aperto dal lunedì al venerdì dalle 8.00 alle 14.00. L'accesso è diretto previo contatto telefonico al n. 0805595134.

Allo stesso centro si può far riferimento per il posizionamento di PICC/Port, durante tutto il percorso terapeutico della paziente affetta da neoplasia mammaria. eliminati numeri

10.2 Cure palliative

Per cure palliative si intende l'insieme degli interventi diagnostici, terapeutici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti nei quali

il tumore non risponde più a trattamenti oncologici attivi. Per le pazienti con carcinoma della mammella in fase avanzata di malattia si raccomanda l'attivazione di un programma di cure palliative esclusivo con l'intento di garantire la migliore qualità di vita possibile, nel setting appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale al fine di attivare un programma di cure palliative sono

- "Terapeutico": esaurimento/assenza o non efficacia delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- "Clinico": presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- "Prognostico": previsione di sopravvivenza < a 3 mesi.

L'attivazione degli ambulatori di cure simultanee facilita il graduale passaggio dalle terapie attive alle cure palliative, evitando il ritardo della presa in carico a domicilio e garantendo il più appropriato setting di cura per i malati in fase avanzata-terminale di malattia. La decisione di sospendere le terapie antitumorali è una competenza dell'oncologo medico.

11. METODOLOGIA DI REDAZIONE ED IMPLEMENTAZIONE DEL PDTA

Il Processo Operativo è stato redatto seguendo la norma ISO 9001:2015.

Il PDTA è stato elaborato facendo riferimento alle Evidenze Scientifiche nonché alle Linee Guida di riferimento.

Nella I fase (definizione della priorità) è stata individuata la priorità della compilazione di un PDTA sulla mammella, legata sia all' impatto clinico e sociale della patologia in oggetto, alla sua frequenza, alla variabilità riscontrata a volte nell'erogazione delle prestazioni diagnostiche e/o terapeutiche, in vista accreditamento della BU da parte di EuSoMa.

Nella II fase (costituzione del gruppo di lavoro) è stato costituito il Gruppo di Lavoro Aziendale Multidisciplinare (GLAM). Le prime due fasi sono cosiddette ante remo

La III fase (F.A.I.A.U.)(in rem) è un po' più complessa essendo costituita da più step:

- Finding (ricerca delle Linee Guida-LG)
- Appraisal (valutazione critica qualitativa delle LG)
- Integrating (integrazione bibliografica)
- Adapting (Adattamento delle LG al contesto locale)
- Updating (Aggiornamento)

Tutta la III fase riguarda la redazione vera e propria del PDTA.

12. INDICATORI DI PERFORMANCE DEL PDTA (di Processo e di Esito)

Gli indicatori di performance del presente PDTA sono stati scelti in modo da monitorare le aree critiche del percorso e da restituire, in un quadro unitario, la capacità di presa in carico globale dei pazienti con tumore maligno della mammella.

Comprendono indicatori sia di processo che di esito e sono al momento misurabili attraverso i database aziendali.

Per ciascun indicatore è stato definito il valore di riferimento (benchmark), il riferimento in letteratura,

l'episodio clinico organizzativo, il significato dell'indicatore e la fonte dati per la sua misurazione.

1. Indicatori di Processo

1a. Indicatori di diagnosi e trattamento

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
1. Proporzione di pazienti che vengono discussi al Team Multidisciplinare	≥ 70%	Parere degli esperti	Diagnosi/ trattamento	Appropriatezza della diagnosi e cura	Database aziendali
2. Proporzione di pazienti avviate ad intervento con mammografia, ecografia (dove indicata), prelievo cito-microistologico e visita preoperatoria	≥ 90%	“Rete centri senologia” Ministero della salute maggio 2014	Diagnosi	Adeguatezza della stadiazione	Database aziendali
3. Proporzione di pazienti con tempo di attesa del referto istologico completo ≤20 giorni (RO, HER2, Ki67)	≥ 70 %	Parere degli esperti	Diagnosi	Appropriatezza tempo intervento	Database aziendali anatomia patologica
4. Proporzione di pazienti con intervallo di tempo tra intervento chirurgico e inizio della terapia medica adiuvante ≤10 settimane	≥ 70 %	Parere degli esperti	Trattamento (medico)	Appropriatezza tempo intervento	Database aziendali oncologia
5. Proporzione di pazienti con RMN pre intervento	≤ 20 %	Linee Guida AIOM	Diagnosi (stadiazione)	Adeguatezza della stadiazione	Database aziendali Senologia

(escluse le pazienti sottoposte a terapia neoadiuvante)					
6. % Pazienti con cui viene discussa la strategia counseling fertilità (se indicato)	100%	Linee Guida AIOM	Diagnosi (stadiazione)	Adeguatezza presa in carico	Database aziendali oncologia

1b. Indicatori di Trattamento chirurgico

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
7. Proporzione di pazienti con effettuazione dell'intervento chirurgico di asportazione di neoplasia maligna, entro 30 giorni dal momento dell'inserimento in lista chirurgica	≥ 70%	Parere degli esperti	Trattamento	Consente di determinare la percentuale dei pazienti a cui è stata erogata la prestazione chirurgica entro il limite di tempo indicato	Database aziendali
8. Proporzione di pazienti con carcinoma invasivo con un singolo intervento (esclusa ricostruzione)	≥ 90%	"Rete centri senologia" Ministero della salute maggio 2014	Trattamento	Permette di determinare l'appropriatezza dell'intervento chirurgico e l'accuratezza nello studio del caso nella fase pre-chirurgica	Database aziendali
9. Proporzione di pazienti con TIS con un singolo intervento chirurgico (esclusa ricostruzione)	≥ 90%	"Rete centri senologia" Ministero della salute maggio 2014	Trattamento	Permette di determinare l'appropriatezza dell'intervento chirurgico e l'accuratezza nello studio del caso nella fase pre-chirurgica	Database aziendali
10. Proporzione di pazienti con carcinoma invasivo e linfonodo ascellare clinicamente negativo (US+/- FNAC/CNB-) con	≥ 90%	"Rete centri senologia" Ministero della salute maggio 2014	Trattamento	La dissezione ascellare deve essere evitata quando possibile	Database aziendali

biopsia del linfonodo sentinella					
11. Proporzione di interventi di ricostruzione o inserzione di espansore/protesi nella stessa seduta dell'intervento demolitivo per tumore invasivo della mammella	≥ 70%	"Rete centri senologia" Ministero della salute maggio 2014 - Agenas	Trattamento	Consente di determinare il volume degli interventi in cui le pazienti con diagnosi 174* ricevono contestualmente la procedura di demolizione e ricostruzione della mammella	Database aziendali

1c. Indicatori di Radioterapia

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
12. Proporzione di pazienti con inizio trattamento radioterapico entro 6 mesi dalla chirurgia conservativa o demolitiva e terapia ormonale	≥90%	Linee guida AIRO	Trattamento	Consente di determinare la percentuale dei pazienti a cui è stata erogata la prestazione radioterapica entro il limite di tempo indicato	Database aziendali
13. Proporzione di pazienti con inizio trattamento radioterapico entro 2 mesi dalla fine chemioterapia in pazienti trattate con chirurgia conservativa o demolitiva e chemioterapia	≥ 90%	Linee guida AIRO	Trattamento	Consente di determinare la percentuale dei pazienti a cui è stata erogata la prestazione radioterapica entro il limite di tempo indicato	Database aziendali

1d. Indicatori di Follow up

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
14. Proporzione di pazienti con	≥ 90 %	Linee Guida AIOM	Follow-up	Diagnosi precoci delle	Database aziendali

mammografia nei 18 mesi successivi all'intervento chirurgico				recidive e di tumori metacroni alla mammella controlaterale	
15. Proporzione di pazienti con dosaggio per la ricerca dei marker tumorali nell'anno successivo all'intervento	≤ 20 %	Linee Guida AIOM	Follow-up	Appropriatezza del follow-up	Database aziendali
16. Proporzione di pazienti con scintigrafia ossea nell'anno successivo all'intervento per tumore	≤ 10 %	Linee Guida AIOM	Follow-up	Appropriatezza del follow-up	Database aziendali

1e. Indicatori di Trattamento (fine vita)

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTI	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTI DATI
17. % pz in cure palliative domiciliari nei 90 giorni antecedenti al decesso	> 70%	Documento AIOM cure simultanee	Trattamento	Appropriatezza delle cure nella fase avanzata della malattia	Database aziendali
18. % di pz che hanno ricevuto chemioterapia nei 30 giorni prima del decesso	< 20%	Parere degli esperti	Trattamento	Appropriatezza delle cure a fine vita	Database aziendali

2. Indicatori di Esito

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTI	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTI DATI
19. Proporzione di pazienti con sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi Istologica	≥ 85%	AIOM-AIRTUM	Sopravvivenza a 5 anni	Adeguatezza presa in carico	Registro Tumori Database aziendali