



*Presidenza del Consiglio dei Ministri*

**REGIONE CALABRIA**

**Oggetto:** Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) Carcinoma Mammella (2025).

**Codice Proposta:** 89003

**N°. 372 DEL 19/12/2025**

**Dichiarazione di conformità della copia informatica**

Il presente documento, ai sensi dell'art. 23-bis del CAD e successive modificazioni è copia conforme informatica del provvedimento originale in formato elettronico, firmato digitalmente, conservato in banca dati della Regione Calabria.

Il Dirigente responsabile, previo controllo degli atti richiamati, attestano la regolarità amministrativa nonché la legittimità del decreto e la sua conformità alle disposizioni di legge e di regolamento comunitarie, nazionali e regionali.

Sottoscritto dal Direttore di Dipartimento  
Dott CALABRÒ TOMMASO (con firma digitale)

## IL COMMISSARIO AD ACTA

**VISTO** l'articolo 120, comma 2, della Costituzione;

**VISTO** l'articolo 8, comma 1, della legge 5 giugno 2003, n.131;

**VISTO** l'Accordo sul Piano di rientro della Regione Calabria, perfezionato tra il Ministro della salute, quello dell'Economia e delle Finanze e il Presidente p.t. della Regione Calabria, in data 17 dicembre 2009 e poi recepito con DGR n. 97 del 12 febbraio 2010;

**VISTO** l'articolo 4, commi 1 e 2, del D.L. 1° ottobre 2007, n. 159, convertito con modificazioni dalla legge 29 novembre 2007, n. 222;

**VISTA** la legge 23 dicembre 2009, n. 191 e, in particolare, l'articolo 2, commi 80, 88 e 88 bis;

**VISTA** la delibera del Consiglio dei Ministri del 28 ottobre 2025, acquisita al protocollo con n. 838201 del 04/11/2025, con la quale il Dott. Roberto Occhiuto è stato nominato quale Commissario *ad acta* per l'attuazione del Piano di rientro dai disavanzi del SSR calabrese, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191 fermo restando la procedura in corso di cui al secondo e terzo periodo del medesimo comma 88;

**VISTA** la suddetta delibera del Consiglio dei Ministri con la quale si sono confermati i contenuti del mandato commissariale affidato con la deliberazione del 4 novembre 2021, come integrato con deliberazione del 23 dicembre 2021;

**VISTA** la sopra richiamata delibera del Consiglio dei Ministri con la quale è stata confermata la nomina dei subcommissari dott. Ernesto Esposito e ing. Iole Fantozzi di cui alle deliberazioni del 23 dicembre 2021, del 22 giugno 2022 e del 18 settembre 2023;

### VISTI

- il DCA n. 127/2015 con cui è stata approvata la "*Revisione dei Centri autorizzati alla diagnosi e al rilascio di piano terapeutico e dei centri autorizzati alla prescrizione di specifici principi attivi*" e il successivo DCA n. 164/2018 "*Revisione DCA n. 127/2015 - P.O. 2013-2015 - Programma 17.4.2 – Revisione centri autorizzati alla diagnosi e al rilascio di Piano terapeutico e dei centri autorizzati alla prescrizione di specifici principi attivi. Piano Operativo 2016-2018 -Piano 2.4.1.3, azione n.1.*";
- il Decreto Dirigenziale n. 7028 del 03/07/2018, con cui è stato ricostituito il gruppo tecnico di lavoro con il compito di aggiornare la rete oncologica e di formulare i Percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) delle patologie oncologiche più frequenti;
- l'Accordo Stato Regioni del 17 aprile 2019 Rep. Atti n. 59/CSR recante "*Revisione delle linee guida organizzative e delle raccomandazioni per la rete oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post acuti con l'attività territoriale*" recepito con DCA n. 163/2019;
- il DCA n. 100/2020 "*Aggiornamento e Integrazione del DCA n. 10/2015 - Rete Oncologica Regionale Hub & Spoke ad Integrazione Territoriale*", che ha approvato, in coerenza con quanto previsto nell'Accordo Stato-Regioni del 17 aprile 2019, l'aggiornamento della Rete Oncologica regionale, prevedendo, tra l'altro, l'istituzione del Coordinamento Regionale della Rete Oncologica, con funzione di Coordinamento strategico;
- il DCA n. 154 del 11/11/2022 ad oggetto "*Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la Neoplasia della Mammella*";
- il DCA n. 162/2022 "*Approvazione Programma Operativo 2022-2025 predisposto ai sensi dell'articolo 2 comma 88, della L. 23 dicembre 2009 n. 191 e s.m.i.*", che nella sezione 12.1 "*Rete Oncologica*", prevede di dare forte impulso al Coordinamento regionale e di realizzare la rete oncologica regionale in coerenza con le indicazioni del DM n. 70/2015 e dell'Accordo Stato-Regioni del 17 aprile 2019;
- il DCA n. 92 del 23/03/2023, avente ad oggetto "*Modifica DCA n. 100/2020: Coordinamento Regionale della Rete Oncologica*".

### PREMESSO che:

- il Carcinoma della mammella è una delle più comuni patologie oncologiche, pertanto è fondamentale che l'iter diagnostico-terapeutico sia gestito attraverso un costante approccio multidisciplinare che veda coinvolti differenti specialisti in tutte le varie fasi di malattia, a partire dallo screening per

individuare il tumore il più precocemente possibile fino allo stadio di danno più avanzato, nella tempistica dei trattamenti e rivalutazioni, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, su terapie oncologiche sistemiche, approcci riabilitativi, cure simultanee, palliative e di follow-up, in rapporto alle linee guida nazionali e regionali;

- il modello organizzativo e clinico assistenziale di PDTA, in grado di offrire ai pazienti affetti da Neoplasia della mammella le migliori opzioni diagnostiche e terapeutiche nell'ambito delle Breast Units regionali, deve rispondere alle indicazioni ed indirizzi nazionali e regionali, in modo da garantire la totale presa in carico da parte del sistema sanitario di un "utente fragile";
- stanti gli attuali sviluppi della ricerca, rapidamente subentranti, risulta necessario prevedere un aggiornamento biennale del modello organizzativo e clinico assistenziale dei PDTA, ovvero con eventuali adeguamenti intermedi, in caso di nuove indicazioni nazionali e regionali ovvero se ritenuti necessari nel superiore interesse dei pazienti;

**DATO ATTO che:**

- con DCA n. 288 del 30 novembre 2023 la Regione Calabria ha recepito l'Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento "Piano Oncologico nazionale: documento di pianificazione e indirizzo per la prevenzione e il contrasto del cancro 2023 – 2027" (Rep. Atti n. 16/CSR del 26 gennaio 2023");
- con DCA n. 289 del 30/11/2023, ad oggetto "*Linee di indirizzo per la Rete Oncologica della Regione Calabria*", è stato adottato il nuovo assetto programmatico "*Comprehensive Cancer Care Network*" (CCCN) che, rispetto al vecchio modello Hub&Spoke approvato con DCA 100/2020, mette insieme le risorse disponibili ed un largo bacino d'utenza, e di conseguenza rende il sistema capace di una più razionale pianificazione sia di breve che di medio/lungo periodo;
- con DCA n. 82 del 29 marzo 2024 è stato approvato il nuovo Piano Oncologico della Regione Calabria 2023-2027;
- con DCA n. 45 del 18/02/2025 ad oggetto "*Modifica e integrazione DCA n. 92/2023*" è stata aggiornata la composizione del Coordinamento Regionale della Rete Oncologica e demandata al Dirigente Generale del Dipartimento Salute e Welfare l'individuazione e la costituzione di gruppi di lavoro per la patologia con il fine di predisporre, con la supervisione del gruppo di coordinamento regionale, i Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) a valenza regionale;

**CONSIDERATO** che il DCA 154/2022 prevede un aggiornamento almeno annuale del PDTA per la Neoplasia della Mammella;

**RITENUTO** necessario aggiornare il documento "*Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la Neoplasia della mammella*" approvato con DCA n. 154 del 11/11/2022, alla luce degli attuali sviluppi della ricerca e degli atti di aggiornamento della Rete Oncologica ed al fine di fornire una offerta adeguata alle reali esigenze dei pazienti, in considerazione degli attuali sviluppi della ricerca e del nuovo Piano Oncologico della Regione Calabria 2023-2027, attraverso un percorso assistenziale integrato e multidisciplinare per garantire una uniforme assistenza sanitaria agli stessi su tutto il territorio regionale;

**PRESO ATTO** del contenuto del verbale della riunione del Tavolo Tecnico Regionale della Rete Oncologica del 28 Novembre 2025, in atti, con il quale si è dato atto dell'approvazione, da parte del Gruppo di Coordinamento Regionale di cui al DCA 45/2025, del documento "*Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) Carcinoma Mammella (2025)*", allegato e parte integrante e sostanziale del presente atto, elaborato dal Gruppo di lavoro della patologia giusto D.D.G. n. 19346 del 12/12/2025 e validato dal Gruppo di lavoro operativo ristretto, all'uopo delegato dal Gruppo di Coordinamento;

**RITENUTO**, pertanto, necessario approvare il predetto documento e, considerati i rapidi sviluppi della ricerca, prevedere un aggiornamento biennale, con eventuali adeguamenti intermedi, condivisi dal gruppo tecnico, in caso di nuove indicazioni nazionali e regionali ovvero se ritenuti necessari nel superiore interesse dei pazienti;

**RITENUTO** altresì di stabilire che ogni Azienda Sanitaria debba garantire il percorso di presa in carico definendo il completo iter socio-sanitario per il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la Neoplasia della mammella, in accordo alle indicazioni del presente documento e formalizzandolo entro 60 gg dalla pubblicazione del presente decreto;

**VISTO** il supporto consulenziale reso dal Coordinatore dell'Avvocatura regionale, a mente del comma 5-bis, art. 10 della legge regionale 13 maggio 1996 n. 7.

Tutto ciò premesso da valere come parte integrante, sostanziale e motivazionale del presente decreto, il Commissario ad acta, dott. Roberto Occhiuto;

## **D E C R E T A**

**DI APPROVARE** il documento “*Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) Carcinoma Mammella (2025)*”, elaborato dal Gruppo di lavoro della patologia giusto D.D.G. n. 19346 del 12/12/2025, e validato dal Gruppo di lavoro operativo ristretto, all'uopo delegato dal Gruppo di Coordinamento di cui al DCA 45/2025, allegato e parte integrante e sostanziale del presente atto, al fine di fornire una offerta adeguata alle reali esigenze dei pazienti, in considerazione degli attuali sviluppi della ricerca e del nuovo Piano Oncologico della Regione Calabria 2023-2027, attraverso un percorso assistenziale integrato e multidisciplinare per garantire una uniforme assistenza sanitaria agli stessi su tutto il territorio regionale;

**DI STABILIRE**, per l'aggiornamento di questo PDTA, stanti gli attuali sviluppi della ricerca che appaiono rapidamente subentranti, una cadenza biennale, con eventuali adeguamenti intermedi, condivisi dal gruppo tecnico, in caso di nuove indicazioni nazionali e regionali ovvero se ritenuti necessari nel superiore interesse dei pazienti;

**DI STABILIRE** altresì che ogni Azienda Sanitaria debba garantire il percorso di presa in carico definendo il completo iter socio-sanitario per il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la Neoplasia della mammella, in accordo alle indicazioni del presente documento e formalizzandolo entro 60 gg dalla pubblicazione del presente decreto;

**DI DEMANDARE** al Dipartimento Salute e Welfare la notifica del presente provvedimento ai soggetti interessati;

**DI INVIARE** il presente decreto ai Ministeri della Salute e dell'Economia e delle Finanze, attraverso l'apposito sistema documentale “Piani di Rientro”;

**DI DARE MANDATO** al Dirigente Generale del Dipartimento Salute e Welfare per la pubblicazione del presente atto sul Bollettino Ufficiale della Regione Calabria, ai sensi della Legge Regionale 6 aprile 2011, n. 11, nonché sul sito istituzionale della Regione Calabria, ai sensi del Decreto Legislativo 14 marzo 2013, n. 33.

Avverso il presente provvedimento è possibile presentare ricorso nelle sedi giudiziarie competenti entro il termine previsto dalla legislazione vigente e decorrente dalla data di pubblicazione sul BURC.

**Il Sub Commissario  
FANTOZZI IOLE**

(con firma digitale)  
(atto firmato digitalmente ai sensi dell'art. 24 del D.lgs 82/2005 e  
s.m.i.)

**Il Sub Commissario  
ESPOSITO ERNESTO**

(con firma digitale)  
(atto firmato digitalmente ai sensi dell'art. 24 del D.lgs 82/2005 e s.m.i.)

**Il Commissario  
ROBERTO OCCHIUTO**

(con firma digitale)  
(atto firmato digitalmente ai sensi dell'art. 24 del D.lgs 82/2005 e s.m.i.)

*DIPARTIMENTO SALUTE E WELFARE*  
*SETTORE 5 - ASSISTENZA OSPEDALIERA E SISTEMI ALTERNATIVI AL RICOVERO*

Il responsabile del procedimento.)

**LUIGI PALMIERI**

(con firma digitale)

(atto firmato digitalmente ai sensi dell'art. 24 del D.lgs 82/2005 e s.m.i)

Il Dirigente Generale

**CALABRÒ TOMMASO**

(con firma digitale)

(atto firmato digitalmente ai sensi dell'art. 24 del D.lgs 82/2005 e  
s.m.i.)



**Regione Calabria**  
*Dipartimento Salute e Welfare*

**Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale  
(PDTA) Carcinoma Mammella  
(2025)**

**REGIONE CALABRIA**

**Documento redatto a cura di:**

<b>Cognome e Nome</b>	<b>Disciplina</b>	<b>Ente di Appartenenza</b>
Nicoletta Staropoli (coordinatrice)	Oncologia Medica	AOU "R. Dulbecco" di Catanzaro
Giuseppe Viglietto	Genetica Medica	AOU "R. Dulbecco" di Catanzaro
Antonio Lopez	Radiodiagnostica	ASP di Cosenza
Salvatore Costarella	Chirurgia Generale	GOM "Bianchi Melacrino Morelli" di Reggio Calabria
Dott.ssa Maristella G. Mandalari	Oncologia Medica	ASP di Reggio Calabria
Dott.ssa Maria Renne	Chirurgia Generale	AOU "R. Dulbecco" di Catanzaro
Dott.ssa Caterina Alessio	Radiodiagnostica	AOU "R. Dulbecco" di Catanzaro
Dott.ssa Elvira Mazzei	Radioterapia	AOU "R. Dulbecco" di Catanzaro
Dott.ssa Antonella Bavasso	Radioterapia	AOU "R. Dulbecco" di Catanzaro
Dott.ssa Carolina Cimino	Anatomia Patologica	AO "Annunziata" di Cosenza
Dott. Corrado Mammi	Genetica Medica	GOM "Bianchi Melacrino Morelli" di Reggio Calabria

<b>Introduzione</b> .....	5
<b>1. Epidemiologia</b> .....	7
1.1. Risultati attesi e periodo di validità .....	7
1.2. Obiettivi attesi .....	8
1.3. Periodo di validità.....	8
1.4. Struttura Breast Unit secondo criteri EUSOMA .....	8
1.5. Audit clinico .....	10
<b>2. Descrizione Flow Chart</b> .....	12
2.1. Logigramma generale Breast Unit.....	12
2.2. Logigramma del percorso per pazienti in stadio iniziale e suscettibile di chirurgia d’emblée, secondo linee guida:.....	13
2.3. Logigramma del percorso per pazienti sottoposti a terapia medica iniziale (NAC) .....	13
<b>3. Ruolo dell’attività di volontariato</b> .....	14
<b>DESCRIZIONE DEL PERCORSO</b> .....	15
<b>4. Screening</b> .....	16
4.1. Coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale .....	16
4.2. Centri di screening pubblici attivi .....	17
4.3. Indicazioni per l’orientamento del paziente al secondo livello di screening.....	18
<b>5. Accoglienza e accesso</b> .....	19
5.1. Descrizione del percorso .....	19
<b>6. Fase diagnostica</b> .....	20
6.1. Diagnostica radiologica .....	20
6.2. Diagnostica anatomo-patologica .....	21
6.3. Approfondimenti con microistologia .....	22
6.4. Approfondimenti biomolecolari necessari per la corretta strategia nella fase metastatica	24
6.5. Diagnostica medico-nucleare .....	26
<b>7. Fase Decisionale</b> .....	29
7.1. Discussione multidisciplinare.....	29
7.2. Terapia chirurgica.....	29
<b>8. Fase terapeutica</b> .....	30
8.1. Approccio oncologico .....	30
8.2. Approccio chirurgico.....	36
8.3. Trattamento radioterapico .....	40
8.4. Test di espressione genica .....	42
8.4.1. Criteri di accesso al test genomico tissutale per il carcinoma mammario ormono- responsivo in stadio precoce.....	42
<b>9. La presa in carico e la terapia riabilitativa post-chirurgica</b> .....	45

9.1. Intervento Psicoterapeutico .....	45
9.2. Studi Clinici.....	46
9.3. Preservazione della fertilità .....	46
<b>10. Follow up.....</b>	<b>46</b>
<b>11. Il counseling genetico nel tumore ereditario della mammella .....</b>	<b>49</b>
<b>12. Applicazione del PDTA, monitoraggio e revisione .....</b>	<b>67</b>
12.1. Percorso – Rispetto indicatori criteri Eusoma .....	69
12.2. Indicatori di performance del PDTA .....	69
12.3. DataBreast .....	69
12.4. Indicatori di produzione .....	70
12.5. Indicatori di processo .....	70
12.6. Indicatori di performance .....	73
12.7. Indicatori di esito .....	74
<b>13. Benchmark nazionali.....</b>	<b>75</b>
13.1. Indicatori di performance del PDTA .....	75
13.2. Indicatori di performance per il percorso di chirurgia.....	76
13.3. Indicatori di performance per il percorso di radioterapia.....	77
13.4. Indicatori di performance per il percorso di oncologia medica.....	78
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>79</b>

## FIGURE

Figura 1: Logigramma generale di funzionamento della Breast Unit.....	12
Figura 2: Logigramma del percorso per pazienti in stadio iniziale e suscettibile di chirurgia d’emblée, secondo linee guida .....	13
Figura 3: Logigramma del percorso per pazienti sottoposti a terapia medica iniziale (NAC) .....	13
Figura 4: Flow Chart di riepilogo .....	35
Figura 5: Flow Chart di riepilogo .....	35
Figura 6: Flow Chart Percorso Genetico 1 .....	53
Figura 7: Flow Chart Percorso Genetico 2.....	55
Figura 8: Flow Chart Percorso Genetico 3.....	57
Figura 9: Flow Chart Percorso Genetico 4.....	59

## TABELLE

Tabella 1: Core TEAM .....	9
Tabella 2: Centri screening pubblici attivi: Cosenza .....	17
Tabella 3: Centri screening pubblici attivi: Crotone.....	18
Tabella 4: Centri screening pubblici attivi: Catanzaro.....	18
Tabella 5: Centri screening pubblici attivi: Vibo Valentia .....	18
Tabella 6: Centri screening pubblici attivi: Reggio Calabria.....	18
Tabella 7: Tabella di riepilogo degli esami diagnostici raccomandati.....	28

Tabella 8: Criteri di accesso al test genomico tissutale per il carcinoma mammario ormono-responsivo in stadio precoce .....	43
Tabella 9: Flow Chart di riepilogo: Follow Up.....	48
Tabella 10: Flow Chart di riepilogo: Follow Up.....	49
Tabella 11: Programma di sorveglianza clinico-strumentale per soggetti con mutazione genetica BRCA1/BRCA2.....	63
Tabella 12: Programma di sorveglianza clinico-strumentale per soggetti con mutazione genetica predisponente al tumore mammario in altri geni .....	66
Tabella 13: Indicatori di produzione .....	70
Tabella 14: Indicatori di processo .....	73
Tabella 15: Indicatori di performance.....	74
Tabella 16: Indicatori di esito .....	74
Tabella 17: Indicatori di performance per il percorso di chirurgia .....	76
Tabella 18: Indicatori di performance per il percorso di radioterapia .....	77
Tabella 19: Indicatori di performance per il percorso di oncologia medica .....	78

## Introduzione

**Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)** ha lo scopo di: rendere omogenee le procedure diagnostico-terapeutiche e riabilitative, applicare il percorso definito sul territorio ed i presidi identificati e promuovere il miglioramento della qualità dei percorsi in ambito senologico nella Regione Calabria. È uno strumento di *Clinical Governance* che dalla fase diagnostica fino al percorso di riabilitazione e follow-up, attraverso una serie di processi, struttura e integra attività ed interventi in un contesto di multidisciplinarietà. Nell'ambito delle patologie oncologiche è un modello scientifico-organizzativo che permette di offrire al paziente un percorso completo con accessi facilitati a valenza multiprofessionale.

**Il documento** descrive il percorso diagnostico-terapeutico per il trattamento delle neoplasie della mammella in fase precoce o localmente avanzata affinché siano garantiti:

- il modello multidisciplinare dell'intervento;
- la sicurezza e l'identificazione dei pericoli e gestione dei rischi;
- la standardizzazione delle attività, con particolare riferimento a quelle ad alto rischio;
- l'equità e la trasparenza in relazione all'accesso alle prestazioni;
- la continuità delle cure;
- la corrispondenza ai requisiti di accreditamento.

**L'obiettivo finale** del PDTA è quello di garantire a tutte le pazienti affette da tumore della mammella una medicina di protocollo, *ad personam*, efficace e che tenga conto sia delle caratteristiche biologiche del tumore che dei bisogni della singola paziente, per ottenere il miglioramento della qualità di vita dell'individuo.

**Attraverso le seguenti azioni:**

- riduzione dei tempi di attesa per la diagnosi e la terapia;
- ottimizzazione delle cure e terapie multidisciplinari;
- riduzione ed inversione della migrazione sanitaria;
- riduzione dei costi della spesa sanitaria regionale;
- miglioramento della qualità di vita delle pazienti;
- ottimizzazione del sistema prestazionale degli operatori;

**La definizione del PDTA** garantisce alla struttura interdisciplinare anche una corretta programmazione e gestione delle risorse per governare il sistema.

**Attraverso le seguenti azioni:**

- effettuare la presa in carico globale della paziente costruendo un percorso ottimale del processo diagnostico e terapeutico mediante l'utilizzo di specifiche linee guida;
- utilizzare e condividere sistemi informativi tra le diverse professionalità coinvolte a beneficio delle pazienti;
- ottimizzare il ruolo dei centri di riferimento regionale per la diagnosi e la terapia del cancro alla mammella;
- identificare indicatori di processo e di esito, che possano essere utilizzati per verificare l'applicazione del percorso;
- segnalare, ed eventualmente correggere, scostamenti e incoerenze con le linee guida indicate nel PDTA.

# 1. Epidemiologia

Il carcinoma della mammella rappresenta il più frequente tumore femminile nei paesi industrializzati con un'incidenza del 29%.

Nel 2024 sono stati diagnosticati 53.686 nuovi casi di carcinoma della mammella; di essi il 41% colpisce donne tra 0 e 49 anni, il 35% tra 50 e 69 anni, il 22% oltre i 70 anni. Il tumore alla mammella può colpire anche il sesso maschile (1%). Dalla fine degli anni 80 si osserva una moderata, ma continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario pari a 1%/anno, attribuibile all'anticipazione diagnostica ed anche ai progressi terapeutici (<https://www.aiom.it>).

## 1.1. Risultati attesi e periodo di validità

Lo scopo del presente documento è descrivere le modalità di erogazione delle attività relative al percorso diagnostico terapeutico per il trattamento delle neoplasie della mammella in fase precoce o localmente avanzata affinché siano garantiti:

- multidisciplinarietà dell'intervento;
- sicurezza ed identificazione dei pericoli e gestione dei rischi;
- standardizzazione delle attività, con particolare riferimento a quelle ad alto rischio;
- equità e trasparenza in relazione all'accesso alle prestazioni;
- continuità della cura;
- corrispondenza ai requisiti di accreditamento.

Attraverso il PDTA, il Gruppo di Progetto e Core Team persegue i seguenti obiettivi:

- effettuare la presa in carico globale della paziente costruendo un percorso ottimale nel processo diagnostico e terapeutico;
- migliorare la qualità dell'assistenza;
- creare sinergie tra i diversi specialisti e favorire lo scambio informativo a beneficio delle pazienti;
- ottimizzare il ruolo già svolto di centro di riferimento regionale per la diagnosi e la terapia del tumore della mammella;
- identificare indicatori di processo e di esito, che possono essere utilizzati per verificare l'applicazione del percorso;
- segnalare eventuali scostamenti dalle decisioni diagnostico-terapeutiche esplicitate nel percorso con relativo razionale.

## 1.2. Obiettivi attesi

- riduzione dei tempi di attesa;
- ottimizzazione dei servizi;
- riduzione della migrazione sanitaria;
- riduzione dei costi della spesa sanitaria;
- soddisfazione delle pazienti.

**Si riportano alla fine del documento i benchmark nazionali riconosciuti e approvati dal ministero della salute.**

## 1.3. Periodo di validità

Validità del PDTA 2 anni.

## 1.4. Struttura Breast Unit secondo criteri EUSOMA

La Breast Unit (BU) è una organizzazione multidisciplinare nata per curare il cancro della mammella secondo i requisiti delle principali società scientifiche europee, che garantisce un percorso di diagnosi, terapia e controllo della malattia del tumore al seno. In tal senso la Breast Unit, definita come *“un modello di assistenza specializzato nella diagnosi, cura e riabilitazione psicofisica delle donne affette da carcinoma mammario”* **assume il ruolo di Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM)**, in qualità di centro di coordinamento delle professionalità coinvolte, e struttura deputata alla mappatura dei rischi di natura genetica e familiare, alla diagnosi e alla terapia oncologica e palliativa.

I Direttori generali/Commissari straordinari delle strutture di riferimento delle 3 Breast Unit identificate sul territorio regionale, qualora non avessero già provveduto, entro 30 giorni dalla data di entrata in vigore del PDTA, sono tenuti a identificare un Coordinatore della Breast Unit.

In Italia con D.M. n. 70/2015 è stato dato avvio ad un processo di riorganizzazione e /o di riconversione di servizi, strutture ed ospedali, in coerenza con quanto previsto dalla Legge 135/2012, in materia di reti ospedaliere, raccomandando alle regioni di considerare l’attivazione di Breast Unit secondo l’accordo Stato Regioni del 18/12/2014, siglato con il documento *“Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei Centri di Senologia”*.

Successivamente con l’Accordo Stato-Regioni recante "Revisione delle linee guida organizzative e delle raccomandazioni per la rete oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post acuti

con l'attività territoriale" siglato in data 17 aprile 2019 è stato approvato il documento costitutivo delle reti, tra le quali la Rete Oncologica, recepito dalla Regione Calabria con DCA n. 163/2019, e successivamente, con DCA n. 100/2020 è stato approvato l'aggiornamento della rete oncologica regionale e DCA n. 82/2024 è stato approvato il nuovo Piano Oncologico della Regione Calabria 2023-2027.

Il Programma Operativo 2022-2025, approvato con DCA n. 162/2022 al punto 12.1 "Rete Oncologica" prevede, l'istituzione provvisoria di n. 3 Breast Unit nei tre Hub regionali (Senologie di III Livello), sulla base dei valori soglia previsti dal D.M. 70/2015 per i volumi di attività.

L'organizzazione delle Breast Unit è stata successivamente ottimizzata con i DCA n. 154 del 11/11/2022 con il quale si è provveduto ad approvare il PDTA "Neoplasia della mammella", quale strumento di *Clinical Governance* ed infine con il DCA n. 78/2024 che ha ribadito, per le *Breast Unit*, l'assetto organizzativo basato su 3 centri regionali (uno per ogni area vasta), confermando pertanto l'esigenza di far confluire in un unico percorso ed in 3 Team Multidisciplinari la totalità delle pazienti calabresi.

Sulla base delle più recenti indicazioni pubblicate nelle Linee Guida della società europea che raduna gli specialisti nella cura del tumore al seno (EUSOMA), Eusoma2020, le Breast Unit dovranno includere un numero minimo di specialisti che operano all'interno dei team di riferimento delle medesime Breast Unit e che dovranno rispettare gli standard previsti dalle linee guida EUSOMA.

#### **Core TEAM:**

<b>Radiologi</b> dedicati (1000 esami mammografici pro/anno)	n. 2
<b>Anatomopatologi</b> dedicati (50 campioni biotici; 50 campioni da intervento chirurgico; 25 biopsie da neoplasie metastatiche)	n. 2
<b>Chirurghi senologi</b> (almeno 50 nuove diagnosi di neoplasia mammaria pro/anno)	n. 2
<b>Oncologi medici</b> (almeno 50 pazienti con neoplasia mammaria in stadio iniziale e 25 pazienti metastatiche/anno)	n. 2
<b>Radioterapisti</b> (almeno 50 pazienti con neoplasia mammaria in stadio precoce; necessaria anche esperienza in trattamento radiante palliativo)	n. 2
<b>Infermieri</b> dedicati con attività 100% su Breast Cancer	n. 2
<b>Data Manager</b> responsabile della raccolta dati e della gestione degli audit clinici	n. 1

Tabella 1: Core TEAM

### **Professionisti previsti a supporto (Team multidisciplinare allargato):**

- **Psicoterapeuta-oncologo**
- **Geriatra+**
- **Farmacista**
- **Medico nucleare**
- **Fisiatra**
- **Chirurgo plastico**
- **Radiologi interventisti**
- **Palliativista**
- **Genetista**
- **Ginecologo (esperto in onco-fertilità)**

### **1.5. Audit clinico**

La casistica viene studiata attraverso lo svolgimento di audit clinico e gli esiti rimangono documentati e discussi collegialmente per la condivisione delle informazioni e delle conoscenze con tutti i professionisti interessati. L'attività di verifica dei risultati è sistematica e prevede momenti di confronto all'interno dell'equipe dei professionisti coinvolti.

Almeno una volta all'anno il Responsabile generale organizza un incontro di riesame (audit clinico) la cui partecipazione è rivolta a tutti coloro che ricoprono ruoli di responsabilità all'interno del PDTA. Il Responsabile generale del PDTA potrà convocare incontri aggiuntivi in base alle necessità rilevate.

La verifica prende in considerazione:

- l'andamento generale del PDTA sulla base degli indicatori stabiliti;
- la gestione degli eventi indesiderati clinici ed organizzativi;
- gli esiti dell'indagine di customer satisfaction;
- i risultati correlati agli eventuali obiettivi di budget;
- l'andamento su eventuali attività di ricerca avviate in proposito;
- lo stato di avanzamento dell'attività di formazione ed addestramento degli operatori.

I risultati di tale attività di verifica devono essere verbalizzati.

Il Coordinatore di ogni Breast Unit avrà il compito di verificare periodicamente la composizione dell'equipe multidisciplinare attestando il possesso dei requisiti EUSOMA da parte di tutti i professionisti coinvolti e, nel caso in cui tali requisiti risultino parziali o incompleti, definire formalmente, i percorsi previsti per l'acquisizione dei medesimi.

Tale percorso permette di monitorare costantemente la qualità delle attività delle Breast Unit e di raggiungere gli indicatori relativamente ai volumi trattati e agli esiti previsti per il livello assistenziale ospedaliero da parte del Nuovo Sistema di Garanzia di monitoraggio e valutazione dell'attività sanitaria erogata in tutte le regioni introdotto con D.M. 12 marzo 2019.

## **RUOLO DEL CASE MANAGER**

Nelle Breast Unit, un ruolo fondamentale è quello del Case manager. Il Case manager, tipicamente un infermiere specializzato, è una figura chiave che coordina e personalizza il percorso di cura per ogni paziente con patologia mammaria. Fornisce supporto, informazione e assistenza continua, dalla diagnosi al trattamento e al follow-up, sia in ambito ospedaliero che domiciliare. Il Case manager è un punto di riferimento fondamentale per la paziente, garantendo che il suo percorso di cura sia personalizzato, efficace e il più possibile sereno

Il ruolo del Case Manager è particolarmente importante nelle fasi iniziali della presa in carico per indirizzare la paziente a visita senologica/multidisciplinare, curando l'accesso alla struttura ospedaliera con impegnativa del medico curante per “*Visita senologica multidisciplinare*” o attraverso “*visita generale specialistica*” (sia essa di chirurgia senologica o prima visita oncologica).

In particolare, il **Case Manager** svolge tre ruoli fondamentali:

### **- CLINICO**

#### **Coordinamento del percorso di cura:**

Il case manager assicura che la paziente riceva un'assistenza continua e coordinata, collaborando con tutti i membri dell'équipe multidisciplinare (chirurgo, oncologo, radioterapista, ecc.).

#### **Supporto emotivo:**

Offre supporto e accompagnamento alla paziente e alla sua famiglia, aiutandole ad affrontare le difficoltà emotive e psicologiche legate alla malattia.

### **- MANAGERIALE**

#### **Supporto informativo e pratico:**

Fornisce informazioni dettagliate sulla malattia, le opzioni di trattamento, i possibili effetti collaterali e le strategie per gestire la quotidianità durante e dopo il percorso di cura.

#### **Dimissione protetta:**

Organizza la dimissione e il rientro a casa, garantendo che la paziente abbia tutto il supporto necessario per affrontare il periodo post-ospedaliero.

### **- FINANZIARIO**

#### **Gestione delle risorse:**

Individua le risorse necessarie per il percorso di cura, sia all'interno che all'esterno dell'ospedale, facilitando l'accesso a servizi di supporto e riabilitazione; controlla i DRG di cura per la riduzione dei ricoveri impropri.

## 2. Descrizione Flow Chart

### 2.1. Logigramma generale Breast Unit

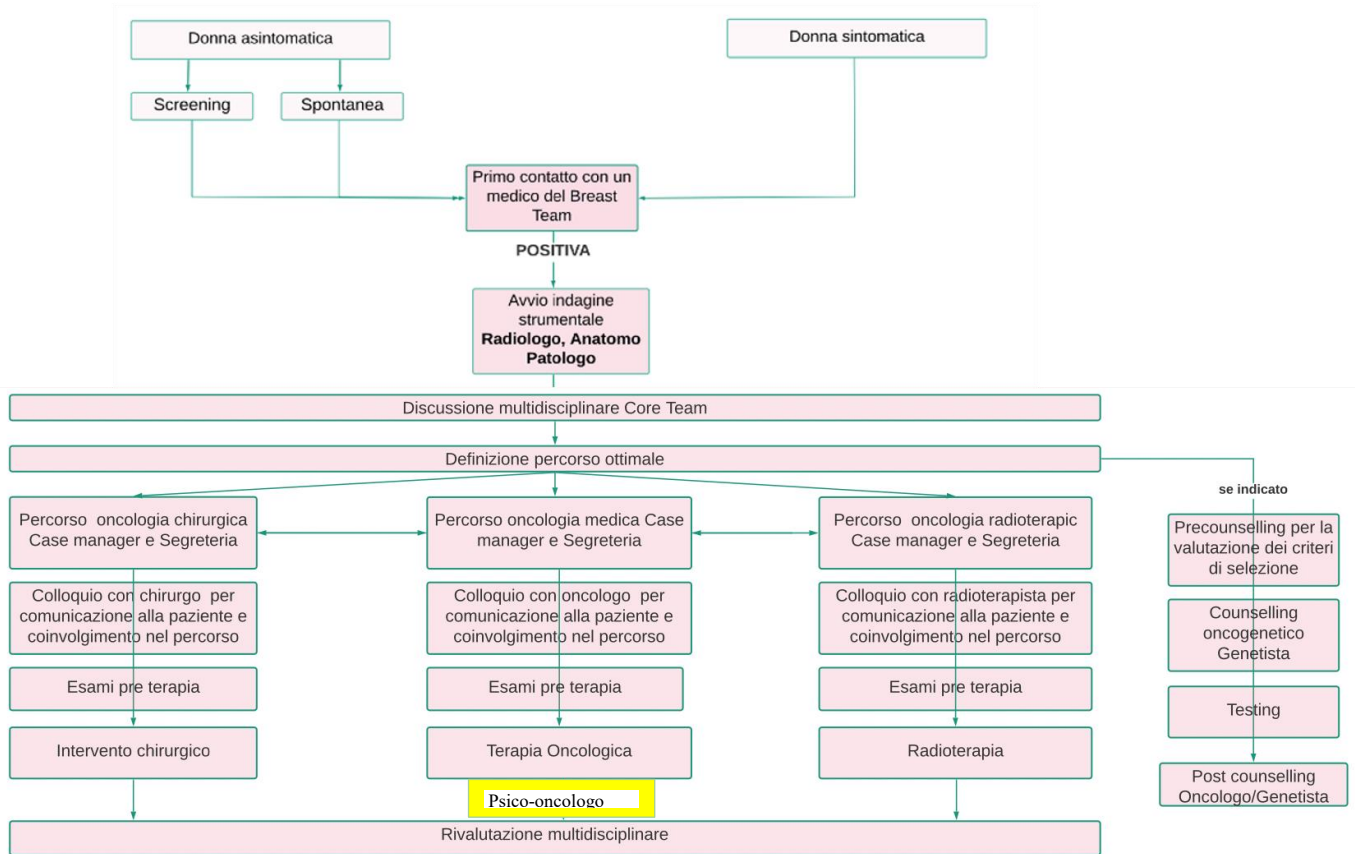


Figura 1: Logigramma generale di funzionamento della Breast Unit

## 2.2. Logigramma del percorso per pazienti in stadio iniziale e suscettibile di chirurgia d'emblée, secondo linee guida:

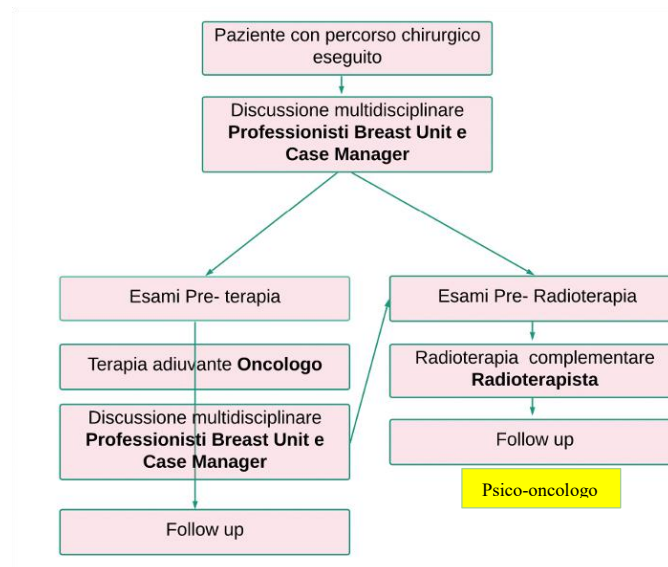


Figura 2: Logigramma del percorso per pazienti in stadio iniziale e suscettibile di chirurgia d'emblée, secondo linee guida

## 2.3. Logigramma del percorso per pazienti sottoposti a terapia medica iniziale (NAC)

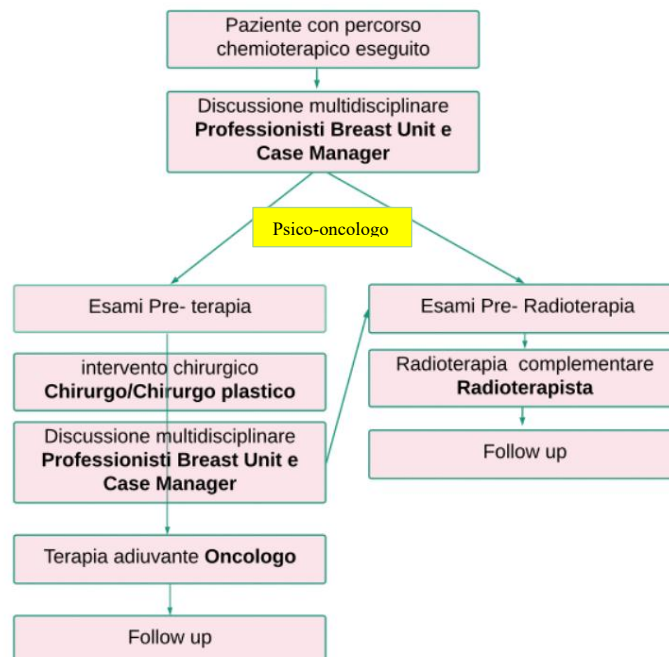


Figura 3: Logigramma del percorso per pazienti sottoposti a terapia medica iniziale (NAC)

### **3. Ruolo dell'attività di volontariato**

Le Associazioni di Volontariato svolgono un importante ruolo di affiancamento e sostegno alle donne con tumore al seno, offrendo numerose iniziative per favorire il recupero fisico, psicologico, affettivo, familiare e sociale durante e dopo il trattamento.

Nell'ottica dell'implementazione di questo importante aspetto, ciascuna BU deve prevedere area dedicata.

Le associazioni hanno altresì lo scopo di supporto al paziente con iniziative e attività che permettano di alleggerire sia la sintomatologia dolorosa e invalidante correlata al periodo di malattia e di terapia, sia il disagio psico-emotivo della persona dovuto alla malattia.

## ***DESCRIZIONE DEL PERCORSO***

Il percorso diagnostico-terapeutico per le donne con patologia mammaria prevede le seguenti fasi:

- 1) **SCREENING** con ottimizzazione del percorso istituzionalizzato e reso efficace anche attraverso il coinvolgimento della medicina di base e l'afferenza stringente alle Breast Unit più vicine
  
- 2) **ACCOGLIENZA E ACCESSO**
  - Fase diagnostica
  - Fase di stadiazione
  
- 3) **SCELTA TERAPEUTICA COLLEGIALE PRE-CHIRURGICA:**
  - Terapia chirurgica
  - Terapia medica neoadiuvante
  - Trattamento radiante intraoperatorio IORT
  
- 4) **SCELTA TERAPEUTICA COLLEGIALE POST-CHIRURGICA**
  - Terapia medica adiuvante
  - Radioterapia adiuvante
  
- 5) **FOLLOW-UP**

## 4. Screening

I test di screening di primo livello, attualmente adottati nei programmi regionali per la prevenzione secondaria dei tumori mammari, prevedono mammografia bilaterale biennale riconosciuti secondo indicazioni dei LEA. Al fine di ottimizzare la funzionalità del servizio reso ai cittadini e perseguire l'obiettivo di incremento dei livelli di copertura dello screening nella popolazione, è necessario allargare le possibilità di accesso alle prestazioni di cui sopra.

Lo screening oncologico di primo e secondo livello (mammografico), in attuazione delle Azioni fissate nel P.O. 2022-205, deve essere riallineato e deve tenere conto delle raccomandazioni, formulate dall' Osservatorio Nazionale Screening.

La programmazione degli esami dovrà essere modulata con i più moderni sistemi di comunicazione per la prenotazione in ciascuno dei centri provinciali, in collaborazione con i MMG (numero verde a disposizione di questi per le prenotazioni dirette) in maniera da garantire la massima occupazione dei posti disponibili e, nel contempo, soddisfare l'esigenza di gestire in sicurezza i flussi di utenti e le sale d'attesa.

L'accesso alla prevenzione secondaria, nelle fasce di età coperte dallo screening, può avvenire:

- con lettera di invito da parte del Centro Screening,
- con appuntamento automaticamente prestabilito, ma eventualmente modificabile fra una mammografia e l'altra o da confermare con sms su smartphone,
- contatto telefonico e/o posta elettronica, per accesso volontario per gli assistiti in fascia d'età bersaglio che potranno accedere allo screening, previo contatto con il centro di riferimento screening aziendale, quando si trovino in una delle seguenti condizioni:
  - test precedentemente effettuato nel programma di screening da un tempo uguale o superiore all'intervallo raccomandato (2 anni per la mammografia);
  - test mai effettuato in precedenza nel programma di screening.

### 4.1. Coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale

È ormai provato che il Medico di Medicina Generale (MMG) può svolgere un ruolo fondamentale e strategico nel favorire l'adesione dei cittadini ai programmi di screening, grazie al rapporto privilegiato e diretto con i propri assistiti, che si fidano e si affidano a lui per ricevere consigli e supporto per ogni decisione sulla propria salute.

Il medico ha quindi un ruolo assolutamente attivo nell'invito della popolazione ad aderire ai programmi di screening:

- nell'informazione attiva, soprattutto di chi non aderisce all'invito;
- nel counselling in tutte le fasi del programma.

Per raggiungere e mantenere standard di elevata qualità, e garantire quindi un'ampia partecipazione agli screening mammografici, è doveroso in fase iniziale, l'accesso per ciascun MMG ad un database contenente i riferimenti delle pazienti in età di screening, da contattare nell'arco dell'anno e da indirizzare a successiva esecuzione della mammografia.

L'obiettivo è ottenere un miglioramento dei dati di adesione allo screening, mediante l'analisi ed il monitoraggio continuo dei dati.

### **Indicazioni per i centri di screening di primo livello:**

I centri di screening di primo livello devono contribuire alla:

- redazione con cadenza annuale (entro il 31 gennaio di ogni anno) di un database, completo per tutte le province, contenente le pazienti eleggibili per lo screening mammografico;
- verifica della percentuale di adesione a 12 mesi;
- verifica dell'efficacia dei centri di prenotazione screening (telefonici e via web).

## **4.2. Centri di screening pubblici attivi**

Si rappresentano i Centri relativi alle attività di Mammografia ed Ecografia.

### **Area Nord**

<b>Cosenza</b>	<b>Cetraro, Paola, Amantea, Praia</b>
	<b>Quattromiglia</b>
	<b>San Giovanni in Fiore</b>
	<b>Rossano, Corigliano</b>
	<b>Castrovillari</b>
	<b>+ Unità mobile</b>

*Tabella 2: Centri screening pubblici attivi: Cosenza*

### **Area Centro**

<b>Crotone</b>	<b>San Giovanni di Dio (Ospedale)</b>

Tabella 3: Centri screening pubblici attivi: Crotona

<b>Catanzaro</b>	<b>POLT</b>
	<b>Catanzaro Lido</b>
	<b>Soverato</b>

Tabella 4: Centri screening pubblici attivi: Catanzaro

<b>Vibo Valentia</b>	
	<b>Ospedale Iazzolino</b>

Tabella 5: Centri screening pubblici attivi: Vibo Valentia

#### **Area Sud**

<b>Reggio Calabria</b>	<b>Polistena</b>
	<b>Locri</b>

Tabella 6: Centri screening pubblici attivi: Reggio Calabria

### **4.3. Indicazioni per l'orientamento del paziente al secondo livello di screening**

Tutte le pazienti che risultassero positive allo screening saranno indirizzate alle BU del territorio per le valutazioni chirurgiche pre-biottiche.

In particolare, nei casi in cui si ponga l'opportunità di inviare la paziente ad indagini di II livello, il centro screening può concordare con la BU la prosecuzione dell'iter diagnostico attraverso l'esecuzione di eventuali indagini contrastografiche (RM con MdC, Mammografia con MdC) e/o biottiche (sotto guida ecografica o stereotassica).

#### **Altre tipologie di accesso:**

Per le donne dai 45 anni in su che vogliono mantenere un rapporto fiduciario e privilegiato con il team diagnostico convenzionato e che accedano a tale servizio con impegnativa con codice D03 si deve prevedere un rapporto collaborativo con tali istituzioni in modo da garantire il monitoraggio della categoria. Tale sistema deve trovare sempre nel MMG assoluta collaborazione al fine di diventare efficace nella prevenzione.

Nella stessa misura, questa modalità di accesso potrebbe essere contemplata anche per le donne in fase di *follow up* da precedente neoplasia mammaria (interventi già effettuati) e con diagnosi superiore a 5 anni.

## 5. Accoglienza e accesso

Le donne e gli utenti in generale possono ottenere informazioni sulle attività della BU e sulle modalità di accesso al percorso dedicato consultando i seguenti link:

**Cosenza:** <https://aocosenza.it/chirurgia-senologica/?lang=it>

**Catanzaro:** <https://www.aocz.it/servizi/breast-unit/>

**Reggio Calabria:** <https://www.gomrc.it/files/simonecarullo/brest-unit-pieghevole.pdf>

attraverso le seguenti modalità:

- telefonando al numero verde dedicato per ogni BU di riferimento e/o associazione di volontariato collegate;
- inviando una mail all'indirizzo di posta elettronica dedicata da parte delle BU di riferimento.

**L'esame clinico ad opera del medico di medicina generale è in genere il primo passaggio del percorso con conseguente presa in carico. L'obiettivo da perseguire è la consuetudine all'esame clinico sistematico delle donne (anche asintomatiche) per abbattere la percentuale di forme localmente avanzate (che rappresentano, purtroppo, ancora una percentuale significativa).**

Accedono: donne **asintomatiche**, donne **sintomatiche**, donne **con diagnosi accertata altrove**.

### 5.1. Descrizione del percorso

Il Case Manager prende in carico la paziente e la indirizza a visita senologica/multidisciplinare.

La donna accede alla struttura ospedaliera con impegnativa del medico curante per "*Visita senologica multidisciplinare*". Anche le pazienti che accedono attraverso "*visita generale specialistica*" (sia essa di chirurgia senologica o prima visita oncologica) vengono canalizzate nel percorso.

Al termine della visita senologica/multidisciplinare si possono verificare due possibilità:

- Esame clinico/radiologico negativo/benigno:  
la paziente viene rinviata al medico curante con una relazione riassuntiva e indicazioni per i controlli successivi.
- Esame clinico/strumentale sospetto/positivo:  
presa in carico della paziente ed inserimento dei dati della paziente da parte del Data Manager nel data base in dotazione nella BU (*DATA BREAST*).

La paziente è accolta dalle volontarie e dal Case Manager e, se necessario, ha un primo colloquio con la Psico-oncologa. Tale supporto può proseguire durante la degenza e dopo la dimissione secondo le esigenze del caso.

Il Case Manager programma gli approfondimenti diagnostici di II livello (radiologici e/o cito – istologici), previsti dai protocolli interni validati dal gruppo di lavoro che fanno riferimento alle linee guida nazionali ed internazionali per la diagnosi e cura del tumore della mammella.

## 6. Fase diagnostica

### 6.1. Diagnostica radiologica

#### **Specialisti di riferimento: Radiologo Senologo - Core Team**

Gli esami radiologici che vengono comunemente effettuati dalla Radiologia nella diagnosi e nella stadiazione delle neoplasie della mammella sono:

- mammografia/ mammografia con MDC;
- ecografia mammaria ed ascellare;
- RMN mammaria;
- citologia mammaria con ago sottile;
- microistologia: core biopsy, sotto guida ecografica e stereotassica.

**Il triplo esame dovrebbe essere effettuato in un solo accesso e i risultati del triplo esame dovrebbero essere resi disponibili entro 15 giorni (mammografia, ecografia, mammografia con MDC).**

Lo scopo del "triplo esame" è quello di evitare, per quanto possibile, biopsie chirurgiche su lesioni benigne e di far giungere la maggior parte dei carcinomi all'intervento con una diagnosi sufficientemente certa da poter pianificare nel modo migliore l'approccio terapeutico.

Nelle donne giovani (riferimento indicativo <35 anni) l'ecografia è indagine di primo approccio. L'utilizzo della RM mammaria segue le indicazioni delle linee guida di riferimento, ed è comunque da prendere in considerazione per i seguenti casi: esame di primo livello non dirimente, discrepanza quadro clinico/quadro eco-mx, pazienti con carcinoma lobulare infiltrante potenzialmente candidate a chirurgia conservativa, pazienti ad alto rischio eredo familiare, cup syndrome, pazienti con protesi mammarie. Con la microbiopsia viene preferibilmente eseguita la valutazione dei parametri prognostico/predittivi con metodica immunohistochimica. La citologia è da riservarsi a casi selezionati.

Queste indagini forniscono ognuna informazioni importanti per una migliore definizione della estensione della patologia e risultano di fondamentale importanza per il chirurgo e l'oncologo ai fini della programmazione terapeutica di exeresi e di terapia adiuvante o neoadiuvante. Le tecniche d'imaging offrono prezioso aiuto al radioterapista nella definizione del volume target; inoltre, sono utili come corredo all'esame clinico per valutare la risposta della malattia ai trattamenti effettuati. Le metodiche prima menzionate sono spesso complementari e ognuna di esse fornisce dati di supporto alle altre.

In questa fase di accesso al percorso gli specialisti della Breast Unit si impegnano ad instaurare dei rapporti di collaborazione attiva con le strutture accreditate per i Lea regionali al fine di implementare il sistema sanitario regionale.

## **6.2. Diagnostica anatomo-patologica**

### **Specialisti di riferimento: Anatomo Patologo**

La struttura di Anatomia Patologica è in grado di eseguire al meglio tutte le prestazioni necessarie al corretto inquadramento delle neoplasie ed è per questo che assolve un ruolo fondamentale nel PDTA per il trattamento della neoplasia della mammella. La refertazione, sia in fase di diagnosi preoperatoria che intra- e post-operatoria, deve contenere tutti i principali parametri d'interesse diagnostico e prognostico attenendosi a modelli derivati dal consenso internazionale. Fattori prognostici contenuti nella refertazione. Nella refertazione devono essere compresi: le dimensioni della neoplasia espresse in cm, l'istotipo, la plurifocalità, intesa come presenza di aree neoplastiche distinte e separate da tessuto sano, il grado di differenziazione (G), interessamento e distanza della neoplasia infiltrante o in situ dal margine di exeresi estensione della componente intraduttale (se presente) e distanza dai margini cancerizzazione dei dotti linfo e/o angioinvasione presenza di micro calcificazioni e lesioni associate lo stato linfonodale, dopo svuotamento ascellare o asportazione del linfonodo sentinella, la stadiazione, la determinazione recettoriale per estrogeno e progesterone

l'indice di proliferazione cellulare Ki67 la determinazione dei recettori per HER2/neu (c-erbB-2) predittiva per una terapia con anticorpi ibridi e la determinazione del fattore di proliferazione. Viene effettuata di routine con metodica immunohistochimica su frammento da agobiopsia o biopsia incisionale chirurgica, ove il tumore sia interamente rappresentato, su tutti i tumori primitivi infiltranti, su tessuto metastatico quando il tumore primitivo non sia disponibile o per consentire una rivalutazione del trattamento medico.

In caso di tumore, sia infiltrante che in situ, viene valutata solo la componente infiltrativa.

In caso di carcinoma in situ, viene effettuata di routine la determinazione dei recettori dell'estrogeno e del progesterone limitatamente alle neoplasie scarsamente differenziate (G3); qualora si tratti di lesioni ben differenziate (G1) o mediamente differenziate (G2), la determinazione recettoriale viene fatta solo se il clinico ne fa specifica richiesta, segnalando che il caso è selezionato per particolari studi o trials clinici.

Lo studio dell'espressione proteica di HER2/neu viene effettuata in tutti i tumori primitivi mammari con metodi di immunohistochimica automatizzata con anticorpo anti-HER2/neu clone CB11 con valutazione descrittiva e Score. Nei casi dubbi e /o con Score 2 + si utilizzano test di biologia molecolare per lo studio di amplificazione genica FISH. La metodica FISH è adeguata anche per materiale citologico e core biopsy.

Gli esami istologici richiedono un tempo medio di refertazione di circa 7-10 giorni; la differente durata può dipendere dalla necessità dell'anatomo-patologo di eseguire colorazioni e valutazioni tecniche particolari nei casi di maggiore incertezza diagnostica.

### **6.3. Approfondimenti con microistologia**

Una lesione riscontrata clinicamente o con eco-mammografia deve essere tipizzata, a meno che le caratteristiche iconografiche non siano di assoluta benignità.

La caratterizzazione istologica delle lesioni può essere effettuata mediante esame microistologico o, in casi rari, con biopsia chirurgica.

La scelta della metodica di prelievo con cui giungere alla diagnosi dipende dalle caratteristiche intrinseche della lesione.

1. **Esame citologico FNAC.** Si effettua per lesioni solide palpabili o non palpabili (in questo caso sotto guida ecografia) di piccolissime dimensioni, per le quali non è possibile fare l'esame con ago tranciante (Tru-cut). Si esegue con una siringa da 20 ml. Il materiale ottenuto viene strisciato su vetrino ed esaminato dal patologo il quale fornisce una diagnosi

citologica di:

- ***C1 Inadeguato***
- ***C2 Benigno***
- ***C3 Dubbio, probabilmente benigno***
- ***C4 Sospetto maligno***
- ***C5 Maligno***

L'esame citologico trova indicazione anche nell'analisi di secrezioni ematiche, sierose ematiche dal capezzolo.

2. **Esame microistologico.** Si realizza tramite ago tranciante con pistola automatica (core-biopsy) o mediante un sistema di aspirazione - microbiopsia vacuum assistita (VABB). Consente un'analisi microistologica della lesione e, a differenza della FNAC, permette di documentare un'eventuale infiltrazione stromale della lesione e di definire la biologia del tumore. La core-biopsy trova indicazioni nelle lesioni nodulari. La microbiopsia stereotassica trova la principale indicazione nella tipizzazione di microcalcificazioni. La biopsia si effettua in anestesia locale, sotto guida palpatoria, ecografica o stereotassica. Dopo la procedura si effettua una medicazione, senza necessità di punti di sutura. Tempi di refertazione 5 giorni. Le categorie diagnostiche sono puramente morfologiche e richiedono una correlazione con il dato radiologico ed una valutazione multidisciplinare; esse sono:

- ***B1 Tessuto normale / Inadeguato.*** Rientrano in questa categoria frustoli di tessuto mammario normale costituito da stromi fibroadiposi, lobuli e dotti senza lesioni istologicamente apprezzabili, frustoli costituiti da tessuto mammario in cui, nonostante la seriazione del materiale, non sono presenti le microcalcificazioni che hanno costituito l'indicazione alla biopsia oppure materiale fibrino-ematico. In ogni caso è particolarmente importante e decisiva la valutazione multidisciplinare per stabilire se il quadro istologico osservato sia realmente rappresentativo della lesione vista radiologicamente o se il prelievo sia da ritenersi non rappresentativo e quindi inadeguato.
- ***B2 Lesione benigna.*** Questa categoria diagnostica comprende tutte le lesioni benigne della mammella, dal fibroadenoma all'adenosi sclerosante sino all'iperplasia epiteliale di tipo usuale, alle alterazioni fibrocistiche e alla steatonecrosi. Anche in questo caso la valutazione multidisciplinare risulta fondamentale per stabilire la corrispondenza dell'aspetto istologico col quadro clinico-mammografico ed/o ecografico.
- ***B3 Lesioni ad incerto potenziale di malignità.*** Rientrano in questa categoria una serie

di lesioni mammarie che, pur avendo il connotato morfologico della benignità, per la parzialità o la frammentazione dei campioni, o la potenziale eterogeneità delle lesioni mammarie richiedono un approccio chirurgico per lo più conservativo che unisca alla valenza diagnostica quella terapeutica. Nella categoria B3 sono comprese le lesioni papillari, la radialsar, il tumore filloide, le lesioni mucocele-like e una serie di lesioni con incrementato rischio di progressione neoplastica (proliferazione epiteliale atipica di tipo duttale, l'atipia epiteliale piatta/FEA e la neoplasia lobulare intraepiteliale/LIN1-2). Globalmente le lesioni mammarie classificate come B3 presentano un valore predittivo positivo nei confronti del carcinoma mammario intorno al 25%.

- **B4 Lesione sospetta per malignità.** La categoria comprende casi in cui, seppure sia presente un forte sospetto di malignità (Valore Predittivo Positivo superiore all'80%), la diagnosi di neoplasia non può essere fatta o per l'esiguità del campione biotico o per la presenza di alterazioni o artefatti che ne limitino e impediscano l'interpretazione morfologica (distorsione meccanica, crush, elevata componente emorragica).

Le lesioni diagnosticate nelle categorie B3 e B4 non devono essere avviate alla soluzione chirurgica con valenza terapeutica se non, nel caso delle lesioni B3 dopo una valutazione multidisciplinare e nel caso delle lesioni B4 dopo una rivalutazione istologica dell'area lesionale con biopsia escissionale.

- **B5 Lesione neoplastica maligna.** Rientrano in questa categoria le diverse forme di carcinoma duttale in situ, di carcinoma invasivo e il carcinoma lobulare in situ pleomorfo (LIN 3). Altre neoplasie di meno frequente riscontro (linfomi, sarcomi, etc) possono rientrare nella categoria.
3. **Biopsia chirurgica.** Viene proposta nel caso in cui la FNAC o la biopsia percutanea non abbiano risolto il dubbio diagnostico, nei casi di lesione B3 in base alle linee guida sulla gestione di esse, in caso di sospetto carcinoma infiammatorio.

#### **6.4. Approfondimenti biomolecolari necessari per la corretta strategia nella fase metastatica**

Con la finalità di garantire il corretto ottenimento delle informazioni necessarie alla stratificazione delle strategie in accordo alle linee guida nazionali e internazionali, si va ad implementare rispetto al PDTA approvato nel 2022, il corredo di alterazioni molecolari necessarie rispettivamente per la malattia luminale (ESR1, Pi3K, AKT) e per la malattia triplo negativa (PDL1).

Attualmente tutte le anatomie patologiche certificate in Breast Unit in Calabria sono nelle condizioni di effettuare il test di PDL1 mentre ci si propone per il 2026 di intercettare le strutture che possano essere nelle condizioni di erogare secondo benchmark nazionali e nel rispetto dei LEA i suddetti test.

### **PDL1:**

Nella diagnostica di routine, l'espressione di PD-L1 viene misurata mediante immunistochemica (IHC).

Esistono vari test disponibili in commercio e numerosi cloni di anticorpi per il rilevamento di PD-L1, nonché punteggi di espressione multipli e cut-off.

Questi diversi metodi di colorazione e punteggio IHC sono stati utilizzati specificatamente per valutare l'efficacia clinica di un particolare anticorpo monoclonale terapeutico (ICI) negli studi clinici

L'approvazione dell'ICI è spesso collegata a un determinato test IHC PD-L1. Sono stati condotti studi di armonizzazione per affrontare questo problema e studiare i test e i cloni di anticorpi più affidabili. Tuttavia, è ancora necessario confrontare i diversi metodi di colorazione e conteggio e i loro valori predittivi per la risposta ICI, soprattutto nel cancro al seno.

I due test per la valutazione della positività di PD-L1 per l'eleggibilità a pembrolizumab e per l'eleggibilità ad atezolizumab, non devono essere considerati intercambiabili.

Pertanto, al fine di non far perdere alle pazienti una opportunità terapeutica e in considerazione della non perfetta concordanza tra i due test (che arriva solo al 75%) qualora i farmaci e le piattaforme fossero disponibili, sarà raccomandato eseguire entrambi i test nel caso in cui entrambi gli anticorpi siano disponibili.

**ESR1:** L'analisi della mutazione ESR1 viene determinata nei campioni di plasma, è un esame quindi che sfrutta il metodo della biopsia liquida: in letteratura vengono utilizzati i test del sistema QX200 Droplet Digital Polymerase Chain Reaction (ddPCR, Bio-Rad) disponibili in commercio per le mutazioni più comuni.

Mutazioni ESR1 portano all'attività costitutiva del recettore degli estrogeni ER, il che significa che il recettore è attivo in assenza del suo ligando che conferisce resistenza alla terapia endocrina e alla crescita del tumore.

Gli studi pubblicati non sono ancora stati in grado di determinare l'esatto tasso di prevalenza delle mutazioni ESR1, ma fissano i limiti esterni tra l'11 e il 55%.

Il recettore alfa degli estrogeni (ER $\alpha$ , recettore degli estrogeni “wild-type”), codificato dal gene del recettore degli estrogeni 1 (ESR1), è espresso in circa il 70% di tutti i tumori al seno. La terapia ormonale è diventata di conseguenza il pilastro nel trattamento del cancro al seno ER+ e nella prevenzione delle recidive della malattia, tuttavia, le mutazioni ESR1 vengono selezionate e arricchite durante la terapia endocrina di lunga durata. L’identificazione precoce delle mutazioni ESR1 mediante biopsia liquida potrebbe consentire il passaggio tempestivo o l’intensificazione della chemioterapia attraverso l’aggiunta di altri agenti a una terapia endocrina compromessa, senza necessità di biopsia tissutale e prima dell’insorgenza della malattia metastatica. Le mutazioni di ESR1 possono essere indicative di malattia progressiva e potrebbero essere associate a outcome. Queste mutazioni possono essere rilevate in modo relativamente semplice ed economico con la ddPCR, la cui sensibilità viene aumentata mediante test ripetuti nel tempo.

**Pathway Pi3K-AKT:** PI3K/AKT/PTEN è un percorso di trasduzione del segnale che media il metabolismo, la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule. Alterazioni a carico della pathway sono presenti in circa il 50% delle neoplasie mammarie luminali avanzate. Le linee guida per la pratica clinica in oncologia raccomandano il test NGS per il rilevamento di biomarcatori utilizzabili, come PIK3CA, AKT1 e PTEN, nell’abc HR+/HER2-negativo. La valutazione è necessaria nella fase avanzata, in particolare a fallimento della prima linea metastatica con CDK4/6 inibitori nell’ottica di definire il più corretto approccio terapeutico di seconda linea.

## 6.5. Diagnostica medico-nucleare

### **Specialisti di riferimento: Medico Nucleare /Radiologo Senologo**

Sia nelle fasi di diagnosi che in quelle di stadiazione della patologia del carcinoma mammario sono richiesti indagini medico-nucleari quali:

- ricerca del linfonodo sentinella;
- radiolocalizzazione di lesioni mammarie non palpabili (R.O.L.L.);
- scintigrafia ossea nello stadio I-II del carcinoma della mammella in caso di dolori ossei o di fosfatasi alcalina elevata e indagine da considerare nello stadio > III;
- PET con 18 F-FDG nello stadio > III (NCCN evidenze di grado 2B) come indagine di secondo livello;
- TCTB nella stadiazione di pazienti triple negative.

La radiolocalizzazione di lesioni mammarie non palpabili (R.O.L.L.) viene eseguita il giorno stesso dell’intervento chirurgico. La linfoscintigrafia per ricerca del linfonodo sentinella si esegue il giorno

precedente l'intervento mentre le scintigrafie ossee e le PET, seguono un percorso preferenziale che ne assicura l'esecuzione entro i termini previsti dalle normative regionali e nazionali.

## TABELLA di riepilogo degli esami diagnostici raccomandati

Categoria	Esami Raccomandati
Valutazione clinica	- Anamnesi ed esame obiettivo
Esami ematochimici di base	- Emocromo - Routine biochimica
Diagnostica senologica	- Mammografia bilaterale - Ecografia mammaria
Imaging avanzato	- RM mammaria (solo se indicato: CUP syndrome, multifocalità, ecc.)
Counselling	- Oncogenetico (se sospetta ereditarietà) - Oncofertilità (se età fertile)
Esami addizionali	<b>Non di routine</b> , solo se sintomi sospetti o biologia aggressiva
Esami di II livello - TC total body con mdc - Scintigrafia ossea WB - PET FDG WB	<b>Da valutare nel III stadio inteso come T3 o N2 alla diagnosi o nelle condizioni alto rischio per biologia tumorale: HER2 positivo - TNBC</b>

Tabella 7: Tabella di riepilogo degli esami diagnostici raccomandati

## **7. Fase Decisionale**

### **7.1. Discussione multidisciplinare**

Le pazienti i cui esiti delle indagini anatomopatologiche, radiologiche e cliniche risultano diagnostiche di neoplasia vengono sottoposte a discussione collegiale tra i professionisti del Core team.

L'incontro multidisciplinare ha valenza gestionale. I professionisti appartenenti al Core Team devono partecipare al meeting e discutere almeno il 90% dei casi per l'ottimale pianificazione del trattamento. I meeting multidisciplinari si concludono attraverso una relazione scritta che riassume il caso clinico, la decisione assunta e l'individuazione del responsabile della nuova presa in carico da parte dell'Unità Operativa competente. La relazione viene poi conservata nel centro, una copia nella documentazione clinica ed una copia viene inviata al MMG. Tanto è da intendersi per le attività svolte nel complesso dall'intera Breast Unit, nei fatti il Core Team riveste un ruolo di raccordo.

In base alle caratteristiche della malattia e alla sua stadiazione si delineano i seguenti percorsi:

- a) Terapia Chirurgica;
- b) Terapia Neoadiuvante.

In entrambi i casi la scelta del percorso avviene attraverso la discussione collegiale in corso di riunione multidisciplinare con produzione di una scheda della paziente che viene inserita nella cartella ambulatoriale contenente la decisione terapeutica.

La Comunicazione alla paziente della diagnosi e della proposta dell'iter terapeutico ritenuto più consono al caso avviene con appuntamento fissato dalla Case Manager in ambulatorio di senologia.

### **7.2. Terapia chirurgica**

#### **A. Preospedalizzazione**

La paziente che ha già effettuato esami ematochimici in regime ambulatoriale in fase di diagnosi e stadiazione, effettua elettrocardiogramma, Rx Torace preoperatorie, visita anestesiologicala. Se la paziente necessita di centratura di lesione non palpabile questa viene eseguita sotto guida ecografica in radiologia o in medicina nucleare.

#### **B. Ricovero**

Durante il ricovero se la Paziente deve essere sottoposta alla ricerca del linfonodo sentinella con radionuclide, prima di sottoporsi alla linfoscintigrafia, esegue tatuaggio cutaneo sulla proiezione della lesione al fine di identificare la sede di inoculo del radiofarmaco. La mattina dell'intervento la

paziente viene accompagnata in medicina nucleare per la ricerca del linfonodo sentinella al termine del quale viene riaccompagnata in reparto.

## 8. Fase terapeutica

### 8.1. Approccio oncologico

La terapia medica del carcinoma mammario consiste nella somministrazione di farmaci (Chemioterapia/Farmaci biologici/Ormonoterapia) con lo scopo di impedire e/o controllare la disseminazione sistemica della malattia.

In funzione del tipo di farmaci utilizzati possiamo distinguere:

- **Terapia ormonale o “endocrina” OT:** si avvale di farmaci che hanno un effetto sul livello di estrogeni nell’organismo della paziente o ne contrastano gli effetti sui vari tessuti bersaglio, in particolare il tessuto tumorale e quello mammario residuo;
- **Terapia antitumorale o Chemioterapia CT:** somministrazione endovenosa od orale di molecole che, per la loro conformazione, sono in grado di interagire con DNA, RNA e proteine coinvolte nella sintesi dei componenti cellulari, inibendo la replicazione della cellula o di portarla all’apoptosi;
- **Targeted therapy o Terapia biologica:** somministrazione di sostanze che agiscono in modo estremamente selettivo solo sulle cellule tumorali, presentando una specifica alterazione genetica responsabile della capacità della cellula di replicarsi o di invadere i tessuti sani circostanti.

#### Terapia Neoadiuvante

I pazienti che necessitano di trattamento chemioterapico neoadiuvante (NAC) devono essere sottoposti ai seguenti esami: TC Total Body ed ecocardiogramma eseguiti con impegnativa D05, richiesta di fattori prognostici ad Anatomia patologica da caricare sul centro di costo del DH Oncologico, ove necessaria consulenza genetica eseguita con impegnativa D05.

La terapia primaria o neoadiuvante utilizza un farmaco chemioterapico, ormonale o biologico, somministrato prima dell’intervento chirurgico con i seguenti obiettivi:

- rendere operabili neoplasie localmente avanzate, altrimenti non operabili;
- permettere interventi conservativi in pazienti non candidabili a questo tipo di intervento per le dimensioni del tumore in rapporto al volume della mammella;

- valutare la sensibilità della neoplasia al trattamento medico, per pianificare un adeguato e personalizzato trattamento adiuvante;
- controllare precocemente la possibilità di micrometastasi a distanza.

Selezione delle pazienti e criteri di eleggibilità:

- pazienti in pre- o post-menopausa con diagnosi clinica, mammografia e istologica (comprensiva di profilo biologico) di neoplasia mammaria non suscettibile di trattamento chirurgico conservativo;
- consenso della paziente;
- buone condizioni cliniche generali, esami ematici nella norma o comunque compatibili con il trattamento proposto, funzionalità cardiaca con FEV  $\geq$  50%;
- compenso delle malattie metaboliche;
- assenza di altre patologie neoplastiche attive.

Non verranno considerate eleggibili le pazienti:

- con evidenza clinica o strumentale di metastasi a distanza;
- in gravidanza o in allattamento;
- con tumore mammario bilaterale sincrono o metacrono;
- con dimensioni del tumore primitivo non precisabili;
- con tumore multifocale o microcalcificazioni estese.

Per quanto riguarda la chemioterapia non è ancora possibile definire un regime terapeutico ottimale; il numero maggiore di risposte patologiche complete è stato raggiunto con schemi contenenti Antracicline e Taxani somministrati in sequenza: nei tumori HER2+ deve essere considerato trattamento con farmaci anti her2 (Trastuzumab+Pertuzumab) in tutti i casi cT2 N+; nei tumori triplo negativi dal cT1c (>1,5 cm) è indicato trattamento neoadiuvante a base di carboplatino, taxani e antracicline. Dal cT2 o in presenza di N+ (per ogni T) è indicato trattamento chemioterapico a base di regimi contenenti carboplatino taxolo e antracicline ma con aggiunta del pembrolizumab sia in fase neoadiuvante che poi in fase adiuvante (Key-note 522).

Nelle pazienti in post-menopausa con tumori ormonosensibili e non suscettibili di intervento conservativo, può essere valutata un'ormonoterapia neoadiuvante: Inibitore dell'Aromatasi (IA) o Tamoxifene (TAM) per almeno 6-12 mesi o fino a massima risposta (opzione valutabile in pazienti anziane).

### **Carcinoma infiammatorio**

È un'entità clinico-patologica distinta, generalmente insorge in età precoce, con esordio acuto e andamento aggressivo. Il profilo biologico è spesso associato a negatività dei recettori ormonali (70%), elevato grado istologico (60%) e frequente positività per HER2/neu (30%). Per questo gruppo di pazienti il regime chemioterapico ottimale dovrebbe contenere antracicline e/o taxani. Per alcune categorie di pazienti non candidate alla chemioterapia (età >70anni o con affezioni morbose concomitanti severe o che non accettano un trattamento CT) può essere ritenuta accettabile una terapia neoadiuvante ormonale se la neoplasia è ormonosensibile.

### **La terapia oncologica adiuvante**

La terapia adiuvante è il trattamento farmacologico che segue l'intervento chirurgico oncologicamente radicale, con lo scopo di distruggere eventuali foci di cellule neoplastiche rimaste in loco o precocemente disseminate in altre sedi, non diagnosticabili. L'indicazione a ricevere o meno un trattamento adiuvante dipende dall'entità del rischio di ricaduta. L'obiettivo è quello di ridurre il rischio di recidiva e prolungare la sopravvivenza globale attesa. Sia la chemioterapia che l'ormonoterapia consentono una riduzione del rischio relativo di mortalità del 25% circa: pertanto, in base al rischio di partenza, che varia a sua volta in base a fattori prognostici, si possono ottenere riduzioni assolute della mortalità che variano dal 3% al 15%. La scelta della terapia adiuvante per la singola paziente viene indirizzata da fattori clinici, quali: età, stato menopausale, condizioni cliniche e da fattori predittivi e prognostici: stadiazione TNM, grading, espressione dei recettori ormonali, attività proliferativa, invasione linfo-vascolare, espressione del gene HER2/neu.

### **Ormonoterapia adiuvante**

L'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 PgR negativo: 0%).

Nelle donne in premenopausa che presentano una malattia ormonosensibile, il Tamoxifene (TAM) in monoterapia rappresenta il trattamento adiuvante endocrino standard. Nelle donne di età giovanile (35-40 anni) può essere presa in considerazione la combinazione Exemestane + Analogo LHRH per 5 anni (Studio SOFT/TEXT). La soppressione ovarica + TAM, può essere appropriata nelle pazienti giovani e per donne in premenopausa di qualunque età, nelle quali la chemioterapia non abbia indotto la soppressione ovarica (OFS). La sola OFS è da considerare in circostanze straordinarie. In caso di controindicazione a TAM è proponibile OFS+Inibitore delle Aromatasi (IA).

Nelle donne in postmenopausa con malattia ormonosensibile i trattamenti possibili sono: TAM per 5aa + AI per 3/2aa; TAM per 2/3aa + AI per 5aa (Studi di switch ormonale); TAM (in caso di intolleranza ad AI); AI trattamento > 5aa (Letrozolo 5 anni più 5 anni oppure Letrozolo anni dopo 5 anni di TAM) è da considerarsi nelle pz alto rischio (Studio MA17). In tutti i casi di alto rischio clinico (N2 o N1 + G3) necessario prendere in considerazione previa misurazione del rischio residuo, la terapia ormonale “extended therapy” con AI per un totale di 7,5- 8 anni di media. Nelle pazienti con malattia luminale ad alto rischio clinico (N2 o in presenza di N1 ma con altre caratteristiche di alto rischio G3 o T3) che abbiano effettuato trattamento chemioterapico, dal 14/06/2023 è possibile aggiungere abemaciclib alla consueta terapia ormonale con AI per un potenziamento dell’efficacia di riduzione del rischio di recidiva per i primi 2 anni di trattamento ormonale (studio Monarch E). Nelle pazienti che presentano alto rischio definito anche in base alla profilazione genomica, che non rientrino nei criteri per utilizzo di abemaciclib, possibile prendere in considerazione aggiunta ad OT per 3 anni di ribociclib (studio Natalee) pur precisando che allo stato il farmaco è in attesa di rimborsabilità.

### **Chemioterapia adiuvante**

La chemioterapia adiuvante riduce significativamente il rischio di recidiva e di morte nelle pazienti con tumore della mammella operabile indipendentemente dall’età, dallo stato linfonodale, dallo stato recettoriale e dallo stato menopausale anche se il beneficio assoluto è proporzionale al rischio di ripresa della malattia e diminuisce con l’aumentare dell’età. Le probabilità di conseguire un beneficio aggiungendo qualsiasi regime chemioterapico sono tanto minori quanto maggiore è il grado di responsività endocrina.

A tutte le pazienti con HER/neu +/-amplificato viene proposta una terapia adiuvante con Trastuzumab trisettimanale per 12 mesi. Nelle pazienti alto rischio per N+ l’associazione prevede doppio blocco con trastuzumab + pertuzumab. Nelle pazienti che abbiano effettuato un trattamento neoadiuvante e che presentino un residuo di malattia valutato su pezzo istologico va considerato trattamento con TDM1 adiuvante per un anno.

### **Malattia Triple Negative**

I tumori tripli negativi (RO- HER2 -) sono a cattiva prognosi. Non ci sono dati definitivi sul miglior trattamento proponibile. Il trattamento chemioterapico adiuvante viene iniziato entro 4-5 settimane dall’intervento chirurgico, 4-6 cicli di terapia sono considerati durata standard del trattamento. In generale la chemioterapia deve essere iniziata entro 6 settimane dall’intervento chirurgico anche se non c’è accordo unanime sul timing ottimale. Regimi contenenti antracicline e taxani utilizzando

laddove possibile schedula dose dense sono superiori in sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale rispetto ai regimi senza taxani e contenenti dosi di antracicline simili o moderatamente maggiori.

### **Valutazione per Trial Clinico**

Tra gli obiettivi di questo PDTA c'è quello di favorire l'inserimento dei pazienti in studi clinici e promuovere in modo sinergico la ricerca e innovazione in campo oncologico e per questo motivo si prevede che nella RETE oncologica regionale venga inserito servizio: Trial Clinico. I pazienti che devono essere valutati per una terapia sperimentale, avendo dato consenso a questa valutazione, vengono inviati da qualsiasi Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) ai GOM degli altri centri per la stessa patologia per essere valutati per una terapia sperimentale (incluso studi clinici di fase I). La richiesta giunge contemporaneamente a tutti gli altri GOM della patologia e ai centri di fase 1 aggiunti nel sistema. I GOM e i centri di fase 1 potranno prendere in carico la richiesta per valutare i criteri per l'arruolamento. Questa fase non dovrà superare i 5 giorni. Se il paziente non è arruolabile per i criteri di inclusione, la richiesta viene rimessa in rete per eventuali altri protocolli di altri GOM.

## FLOW CHART riepilogative

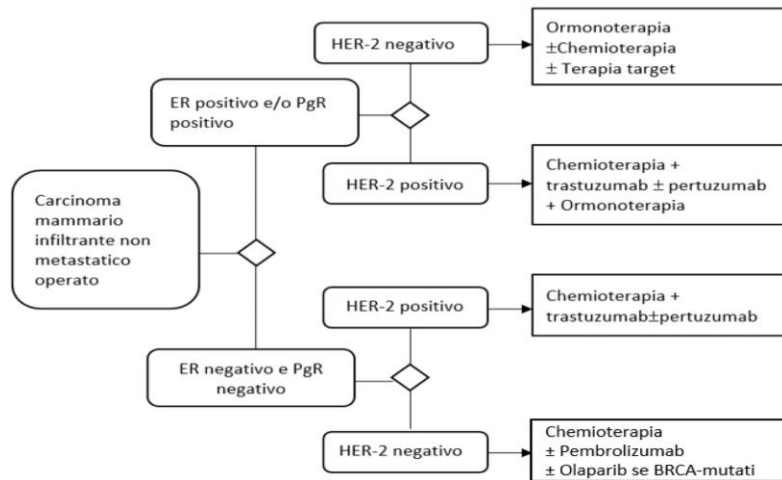


Figura 4: Flow Chart di riepilogo

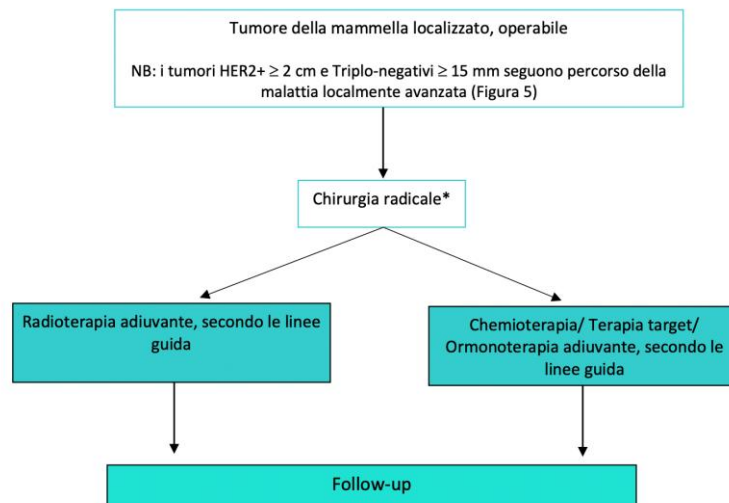


Figura 5: Flow Chart di riepilogo

## **8.2. Approccio chirurgico**

In fase pre-chirurgica sono richiesti i seguenti esami: radiografia torace, ecografia addome e pelvi ed elettro cardiogramma, ecocardiogramma ed esami ematochimici. Il percorso diagnostico gravante di ecografia addome e pelvi ed ecocardiogramma perché ritenuti necessari nella storia clinica della paziente devono essere rimborsati extra dalla regione Calabria al DRG della chirurgia. Successivamente si procede con l'intervento chirurgico. Al momento del ricovero la paziente effettua centratura della lesione secondo la tecnica più indicata: sotto guida ecografica o stereotassica, utilizzando un tracciante radioattivo secondo la tecnica R.O.L.L. o tramite posizionamento di filo di reperi metallico o semplicemente mediante una traccia sulla cute.

Se i linfonodi sono clinicamente negativi, viene eseguita linfoscintigrafia per l'identificazione del linfonodo sentinella.

### **Chirurgia della mammella**

Il trattamento chirurgico rappresenta il trattamento di elezione.

Le principali tecniche chirurgiche della mammella si suddividono in due classi:

- conservativa che comprendono tumorectomia e quadrantectomia (la sola tumorectomia è da riservare a pazienti non proponibili per anestesia generale). Queste tecniche sono indicate per T1 – T2 e per lesioni di maggiori dimensioni se è favorevole il rapporto volume lesione/volume mammella);
- demolitiva ossia mastectomia, indicata per T2, T3 e T4 a meno che il rapporto volume lesione/volume mammella non sia comunque favorevole ad una chirurgia conservativa.

### **Chirurgia dell'ascella**

Linfonodo sentinella (LS).

La chirurgia del linfonodo sentinella è generalmente contestuale all'intervento di quadrantectomia o mastectomia e consiste nell'asportazione del/dei linfonodo/i positivi al tracciante radioattivo iniettato nella sede del tumore primario. Qualora la valutazione istologica, intraoperatoria o successiva all'intervento, documenti la presenza di metastasi (di diametro superiore a 2 mm), è richiesta la dissezione ascellare.

La validità della metodica del linfonodo sentinella, per quanto riguarda sia il valore predittivo negativo che positivo nei confronti degli altri linfonodi ascellari asportati, è ormai standard di trattamento. La possibilità di falsi negativi è esigua, ma la paziente deve esserne informata e resa edotta della possibilità che si possa manifestare una ripresa linfonodale ascellare che renderà necessario, nel tempo, procedere alla dissezione ascellare completa differita. Questa procedura (LS)

è indicata ogniqualvolta non vi siano linfonodi clinicamente e/o radiologicamente sospetti o documentati come patologici in cavo ascellare, anche in caso di neoplasia plurifocale.

La localizzazione del LS deve essere eseguita in donne con:

- carcinoma infiltrante accertato;
- esame cito-aspirativo sospetto, quadro strumentale suggestivo di carcinoma e linfonodi ascellari clinicamente negativi;
- in presenza di diagnosi preoperatoria biotica di Carcinoma intraduttale o duttale in situ;
- in caso di mastectomia per carcinoma in situ accertato.

La metodica del LS è applicabile indipendentemente dalle dimensioni della neoplasia stessa. La dimostrazione istopatologica della presenza di cellule tumorali isolate (ITC+) nel LS, non comporta la dissezione ascellare; la presenza di micrometastasi (diametro tra 0,2 e 2 mm) nel LS, non richiede di necessità la dissezione totale dell'ascella, che andrà riservata a situazioni particolari definite nell'ambito della discussione collegiale.

### **Dissezione ascellare tradizionale**

L'intervento prevede l'asportazione del tessuto cellulo-adiposo del cavo ascellare, contenente i linfonodi del I, II e III livello. È eseguita contemporaneamente al trattamento chirurgico qualora: non si reperi il linfonodo sentinella in caso di accertata neoplasia infiltrante, vi siano linfonodi clinicamente e/o radiologicamente sospetti o certi per localizzazione di malattia. Alla luce dei dati riportati dal Senomac e dalla recente *consensus*, in accordo alle linee guida nazionali e internazionali, la presenza del solo LS non costituisce obbligo a procedere con dissezione ascellare.

### **Chirurgia della mammella**

Complesso areola-capezzolo: qualora la neoplasia non interessi il suddetto complesso, lo stesso può essere preservato a condizione che il margine immediatamente sottostante la cute di areola e capezzolo sia negativo per localizzazione di neoplasia alla valutazione anatomo-patologica intraoperatoria, confermata da ulteriore definitiva valutazione istologica (mastectomia “nipple-sparing”).

Margini di exeresi: ogni intervento chirurgico conservativo, ampia escissione o quadrantectomia, deve garantire una porzione di parenchima mammario contiguo alla neoplasia con margini sostanzialmente negativi. Si procederà a ulteriore radicalizzazione chirurgica o a trattamento radioterapico in considerazione dei fattori di rischio per recidiva quali: interessamento dei margini, stato linfonodale, presenza di estesa componente intraduttale, multifocalità, grading, età della paziente.

La tipologia di intervento chirurgico da eseguire viene deciso in base a:

- tipo istologico della neoplasia;
- dimensioni della neoplasia;
- sede della neoplasia;
- condizioni generali del paziente.

Attualmente la tendenza è quella di un maggior ricorso alle terapie conservative, cioè verso le resezioni parziali della mammella, che consentono una vita socialmente più accettabile per il paziente. Il numero di mastectomie totali si è notevolmente ridotto a favore degli interventi conservativi, confermando una tendenza a livello nazionale ed europeo.

### **Situazioni particolari**

Carcinoma mammario bilaterale: il trattamento chirurgico va programmato considerando i due tumori, sincroni o metacroni, separatamente tenendo conto anche del risultato estetico.

Carcinoma mammario in gravidanza: la chirurgia rappresenta il trattamento primario del carcinoma operabile. La radioterapia e il trattamento medico saranno considerati in relazione all'età gestazionale. Non ci sono controindicazioni alla ricerca del LS.

Carcinoma mammario maschile: la chirurgia rappresenta il trattamento primario del carcinoma operabile con mastectomia e linfadenectomia. La terapia adiuvante eventuale segue le stesse linee guida del carcinoma mammario femminile.

Carcinoma mammario nella donna anziana: nella donna di età superiore a 80 anni, il trattamento chirurgico non differisce da quello proponibile in donne di età più giovane. In considerazione però dell'età della paziente, del performance status e delle eventuali comorbidità, potrà essere considerata la sola tumorectomia, praticabile anche in anestesia locale, così da ottenere una diagnosi completa della neoplasia e poter attuare un trattamento medico e/o radioterapico adeguato.

Carcinoma recidivo/seconda neoplasia: in caso di recidiva di neoplasia o di comparsa di seconda neoplasia in una mammella già trattata, l'intervento conservativo o demolitivo verrà valutato caso per caso, tenendo in considerazione: la dimensione della nuova neoplasia, il rapporto volume tumore/volume mammella residua, l'istologia e la non possibilità di procedere ad un nuovo trattamento radioterapico. La metodica del LS è riproponibile anche in caso di precedente chirurgia sia della mammella che dell'ascella, come pure in caso di precedente radioterapia.

Chirurgia della malattia metastatica: nella malattia metastatica alla prima diagnosi, la chirurgia palliativa può trovare indicazione quando, dopo un adeguato periodo di trattamento e ri-stadiazione, si accerti la stabilità della malattia. L'indicazione chirurgica andrà comunque definita nell'ambito

della discussione collegiale. Una chirurgia palliativa può essere considerata in caso di ulcerazione o di recidiva cutanea.

### **Il trattamento chirurgico ricostruttivo - Chirurgia Plastica**

La ricostruzione mammaria è un metodo chirurgico che consente di ricreare il volume e la forma della mammella quando la mammella sia stata rimossa (mastectomia).

L'intento della ricostruzione è quello di restituire alla paziente un'integrità corporea tale da poterle garantire una buona qualità di vita sociale e relazionale.

La ricostruzione della mammella può avvenire:

- immediatamente in contemporanea all'intervento di mastectomia (ricostruzione immediata);
- in un tempo chirurgico posteriore all'intervento di mastectomia (ricostruzione differita).

Le tecniche ricostruttive possono essere così suddivise:

- tecniche che utilizzano l'impiego di materiali protesici (espansori, protesi, matrici dermiche biologiche o sintetiche);
- tecniche che utilizzano unicamente tessuto autologo della paziente proveniente da diverse regioni donatrici.

Le prime si suddividono ulteriormente in:

- immissione diretta di una protesi definitiva;
- immissione di una protesi temporanea (espansore mammario);
- utilizzo di un lembo muscolare di Latissimus Dorsi prelevato posteriormente dall'emidorso omolaterale al lato di mastectomia congiuntamente con una protesi definitiva, soprattutto se esiste la possibilità di una eventuale Radioterapia postoperatoria.
- espansione inversa si tratta di una tecnica che si pone a cavallo tra i due gruppi, viene infatti definita "mista" e cioè che inizia come tecnica che impiega l'utilizzo di impianti mammari (espansore tissutale) e termina come tecnica autologa pura cioè con la ricostruzione della mammella impiegando solo tessuti propri della paziente (grasso).

All'interno del gruppo di ricostruzione con materiale autologo (tessuto proprio della paziente) rientrano a loro volta:

- Lembo di TRAM pedunculato (Transverse Rectus Abdominis Muscle);
- TRAM libero, utilizzo di un lembo muscolocutaneo di retto addominale libero (cioè microchirurgico o di un lembo basato sulle perforanti dell'a. epigastrica inferiore profonda);
- DIEP libero, utilizzo di un lembo cutaneo addominale libero (cioè microchirurgico).

A completamento dell'iter ricostruttivo bisogna segnalare che spesso, in base alle caratteristiche individuali, esigenze e richieste della paziente, a distanza di qualche mese dall'intervento principale,

si può eseguire un intervento di simmetrizzazione mammaria atto a ristabilire una perfetta simmetria tra mammella ricostruita e mammella sana.

Questi sono solitamente interventi di mastopessi o di mastoplastica riduttiva a carico dell'altra mammella.

Durante la stessa sessione operatoria o in un tempo differito (se preferito dalla paziente) si può procedere alla ricostruzione del complesso areola/capezzolo attraverso varie tecniche quali:

- per il capezzolo sono impiegati lembi cutanei locali Shaeving o prelievo di un innesto dal capezzolo controlaterale se ipertrofico e utilizzo di un innesto vulvare etc;
- per l'areola viene impiegato innesto cutaneo alla radice delle cosce e tatuaggio Innesto cutaneo dall'areola controlaterale etc.

### **8.3. Trattamento radioterapico**

#### **Trattamento Radiante Intraoperatorio (IORT)**

Il trattamento intraoperatorio, che rappresenta una delle tecniche di Partial Breast Irradiation, può essere applicato in caso di tumori di basso grado in stadio iniziale con fenotipo luminale in donne in stato menopausale. Situazioni particolari vanno discusse collegialmente.

#### **Trattamento Radiante Adjuvante**

- Radioterapia post-chirurgia conservativa;
- Radioterapia post-mastectomia;
- Radioterapia post-mastectomia e strategia ricostruttiva;
- Radioterapia post-chemioterapia neoadiuvante e chirurgia conservativa;
- Radioterapia post-chemioterapia neoadiuvante e mastectomia;
- Radioterapia in pazienti con Device Cardiologici.

**Radioterapia post-chirurgia conservativa.** L'irradiazione della mammella in toto con schema ipofrazionato o frazionamento standard seguito da un boost sul letto chirurgico, rappresenta il trattamento d'elezione dopo chirurgia conservativa.

In caso di positività di 1-3 linfonodi ascellari, l'eventuale indicazione al trattamento radiante delle stazioni linfonodali sovra-infraclaveari omolaterali può essere presa in considerazione in presenza di due o più fattori di rischio (età  $\leq$  40-45 anni, T  $\geq$  3,5-4 cm, ER negativo, presenza di invasione linfovaskolare, estensione extracapsulare, grading elevato, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escissi  $>$  20-25%).

In pazienti con positività linfonodale ascellare uguale o superiore a 4 è consigliata l'irradiazione delle stazioni linfatiche sovra-infraclaveari omolaterali.

L'irradiazione delle stazioni linfatiche mammarie interne, in pazienti ad alto rischio (N+, specie nei quadranti interni) migliora la DFS senza beneficio sulla OS. L'irradiazione di tali stazioni può essere valutata in casi selezionati dopo discussione multidisciplinare e dopo una approfondita discussione sui rischi/benefici con la paziente.

La tecnica di Partial Breast Irradiation può essere applicata ai casi post-chirurgici che presentano le stesse caratteristiche di eleggibilità per IORT.

**Radioterapia post-mastectomia.** L'irradiazione della parete toracica e delle stazioni di drenaggio linfonodale secondo frazionamento standard o ipofrazionato è indicata nei seguenti casi:

- pT1-2 e un numero di linfonodi positivi da 1 a 3 con fattori di rischio (età, dimensioni, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovaskolare, grading elevato, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escissi -nodal ratio- superiore al 20%-25%). In questi casi il rischio di recidiva loco regionale può superare il 20% con conseguente impatto negativo sulla sopravvivenza globale. Pertanto, pur in assenza di studi clinici randomizzati si suggerisce di informare adeguatamente la paziente sull'indicazione ad un trattamento radiante postoperatorio;
- numero di linfonodi positivi uguale o superiore a 4;
- pT3N+ e pT4 qualsiasi pN o R1;
- tumore di qualsiasi dimensione con estensione alla parete toracica, al muscolo pettorale, alla cute, indipendentemente dallo stato linfonodale;
- pT3N0, in assenza di fattori di rischio, il trattamento potrebbe essere somministrato sulla sola parete toracica o essere omesso.

**Radioterapia post-mastectomia e strategia ricostruttiva.** Le indicazioni a radioterapia rimangono quelle indicate per la radioterapia post-mastectomia. La scelta della strategia ricostruttiva (protesi/espansore/lembo) e il timing (ricostruzione immediata vs differita) devono essere valutate attentamente in ambito multidisciplinare.

**Radioterapia post-chemioterapia neoadiuvante e chirurgia conservativa.** In caso di cT1-cT2 cN1 sottoposto a chemioterapia neoadiuvante e chirurgia conservativa è sempre indicata l'irradiazione della mammella in toto. È prevista l'irradiazione delle stazioni linfatiche nei casi in cui venga eseguita dissezione ascellare per positività linfonodale post-CT.

**Radioterapia post-chemioterapia neoadiuvante e mastectomia.** In caso di cT1-cT2 cN1 con yT0N0 la radioterapia non è indicata. In caso di persistenza di malattia su N è indicata trattamento RT. In caso di cT3-cN0 è indicato trattamento RT su parete toracica. In caso di cT3cN1, cT-cN2, cT4cN è indicato trattamento RT su parete toracica e stazioni linfatiche.

**Radioterapia in pazienti con Device Cardiologici.** Nei pazienti portatori di pacemaker cardiaci (IDP) e altri dispositivi, quali il defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) il trattamento radiante della mammella può essere condotto a dosi terapeutiche rispettando alcune importanti raccomandazioni, poiché è noto un possibile malfunzionamento di tali dispositivi a causa degli effetti delle radiazioni ionizzanti e delle interferenze elettromagnetiche prodotte dagli acceleratori lineari. In tali casi è indispensabile una valutazione cardiologica ed elettrofisiologica e il trattamento deve essere eseguito in stretta collaborazione con il cardiologo.

## **8.4. Test di espressione genica**

Per i pazienti affetti da carcinomi HER2-positivi e triplo-negativi per i quali la chemioterapia è spesso indispensabile e il beneficio è evidente, mentre nei carcinomi con recettori ormonali positivi (ER e/o PgR positivi) e HER2- negativo il beneficio dell'aggiunta della chemioterapia alla terapia endocrina adiuvante è controverso nelle pazienti non ad alto rischio di ripresa di malattia. A fine di definire con maggiore precisione la prognosi e il rischio di recidiva, nonché selezionare il miglior trattamento per la singola paziente sono stati elaborati test di analisi dei profili di espressione genica ed alcuni di questi test sono già in uso.

Le Breast Unit riconosciute da DCA 100/2020 rappresentano le uniche sedi autorizzate allo svolgimento dei test genomici come indicato dal DCA n. 127 del 06 ottobre 2021.

### **8.4.1. Criteri di accesso al test genomico tissutale per il carcinoma mammario ormono-responsivo in stadio precoce**

Si tratta di test necessari alla definizione più accurata del rischio di recidiva delle pazienti con neoplasia mammaria HR+, HER2-, e con linfonodi negativi o 1-3 linfonodi ad alto rischio clinico in post-menopausa.

I test genomici eseguiti sul tessuto tumorale fissato in formalina ed incluso in paraffina (FFPE) **sono indicati nei casi incerti** quando è necessaria l'ulteriore definizione della effettiva utilità della chemioterapia adiuvante post operatoria, in aggiunta alla ormonoterapia, per le pazienti affette da carcinoma mammario in fase iniziale (stadio I-IIIa) con recettori ormonali positivi (ER+) e con

recettori del fattore di crescita epidermico umano 2 negativi (HER2-), identificate dopo stratificazione clinica, istopatologica e strumentale radiologica. Essi, pertanto, non sono indicati né nelle situazioni di “Basso Rischio” né in quelle di “Alto Rischio” (illustrati in tabella).

BASSO RISCHIO	ALTO RISCHIO
Le seguenti 5 caratteristiche	Almeno 4 delle seguenti caratteristiche
G1	G3
T1 (a-b)*	T3 T4
Ki 67 <20%	Ki 67 >30%
ER >80%	ER <30%
N Negativo	N Positivo (>3 linfonodi non indicazione al test)
*In caso di T1a non e' indicato l'accesso al test in presenza di almeno altri 2 parametri favorevoli	

Tabella 8: Criteri di accesso al test genomico tissutale per il carcinoma mammario ormono-responsivo in stadio precoce

Il test genomico è erogabile una sola volta (salvo insorgenza di problematiche tecniche nella corretta esecuzione del test non prevedibili ed eccezionali o in caso di nuovo tumore primitivo in sede analoga le cui caratteristiche biologiche potrebbero nuovamente dover richiedere il test).

Il DCA n. 127 del 06/10/2021 della Regione Calabria ha definito che tali test genomici debbano essere effettuati esclusivamente dalle Breast Unit individuate dal DCA n. 100/2020, presso i presidi “Pugliese-Ciaccio”, “Mater Domini” della AOU R. Dulbecco di Catanzaro, e le Aziende Ospedaliere: “Annunziata” di Cosenza e “Bianchi-Melacrino-Morelli” di Reggio Calabria.

Per identificare con maggiore precisione la prognosi e selezionare il miglior trattamento per la singola paziente sono stati elaborati cinque test di analisi dei profili di espressione genica: Prosigna (PAM-50), MammaPrint, Oncotype DX, Breast Cancer Index ed Endopredict.

Il test genomico è eseguito sull’RNA estratto da campione di tessuto tumorale ottenuto da resezione chirurgica e adeguatamente fissato in formalina e incluso in paraffina.

Dati di validazione su base prospettica sono disponibili soprattutto per due di queste firme cioè Oncotype DX® e MammaPrint®; sono stati infatti condotti tre studi prospettici randomizzati su ampia casistica (TAILORx, MINDACT, RxPONDER) che confrontano i profili genici con i criteri standard nel selezionare le pazienti con carcinoma mammario recettori ormonali positivi ed HER2-negativo che possano beneficiare di un trattamento chemioterapico adiuvante in aggiunta alla terapia

endocrina e il suo uso non è raccomandato per scegliere se estendere la terapia endocrina adiuvante. I primi due studi, il TAILORx ed il RxPONDER, hanno valutato il test Oncotype DX® e classificano i tumori con recettori ormonali positivi in base al valore di “RECURRENCE SCORE” in tre gruppi: nel TAILORx sono state arruolate pazienti con linfonodi ascellari negativi, mentre nello studio RxPONDER pazienti con 1-3 linfonodi ascellari positivi. Il terzo studio, il MINDACT, utilizza il test MammaPrint® che analizza 70 geni e classifica i tumori in basso ed alto rischio di ripresa; sono state arruolate anche pazienti con tumori triplo negativi ed HER2-positivi e con interessamento di 1-3 linfonodi ascellari.

La Stazione Unica appaltante calabrese per le anatomie patologiche ha aggiudicato come test prodotto esclusivo, rimborsato: **Endopredict**, con un fabbisogno annuo stimato di circa 30-40 TEST per BU pro/anno in accordo alle Linee Guida Nazionali e Internazionali e alla previsione di 1 paziente su 5. Tale test verrà effettuato presso ogni BU registrata presso la Regione Calabria.

**La prescrizione dei test genomici viene effettuata dall'equipe multidisciplinare dei centri di senologia che hanno in carico la paziente per l'indicazione, l'esecuzione e il follow-up della eventuale chemioterapia adiuvante, tenuto conto delle preferenze espresse dalla paziente, opportunamente informata.**

**Nota:**

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

Ciascuna Breast Unit è tenuta a far pervenire annualmente alla Regione Calabria - Dipartimento Salute e Welfare, una relazione dettagliata attestante il numero, la tipologia e i costi dei test effettuati nell'anno precedente, al fine di consentire alla stessa di poter effettuare la rendicontazione annuale presso il competente Ministero entro le tempistiche definite dalla normativa vigente ed il rimborso economico alle Aziende Ospedaliere.

## **9. La presa in carico e la terapia riabilitativa post-chirurgica**

Nel contesto delle cure mediche e chirurgiche attivate per la persona con carcinoma della mammella è di assoluta necessità operare per la presa in carico riabilitativa che deve essere affidata allo specialista in Medicina Fisica e Riabilitazione. Il fisiatra, per mandato istituzionale definito nelle Linee Guida per la Riabilitazione edite dal Ministro della Sanità (G.U. 30 maggio 1998, n. 124) e successiva integrazione con il Piano di indirizzo per la Riabilitazione (Accordo della Conferenza Stato – Regioni Rep. Atti n. 30/ESR del 10 febbraio 2011) deve agire per formulare il Progetto Riabilitativo Individuale, strumento strategico per la presa in carico della persona e che ha la finalità di migliorare le funzioni, l'attività e la partecipazione della persona nella propria nicchia ecologica. Il fisiatra deve agire per competenza formativa e professionale, nel rispetto della International Classification of Functioning, Disability and Health, raccogliendo tutti i portatori di interesse e costituire un team multidisciplinare/interprofessionale con la diretta partecipazione della persona e dei familiari/caregiver aventi diritto per sintetizzare tutti i bisogni di salute, i rapporti con l'ambiente ed i rapporti personali e tradurli in azioni (Programmi Riabilitativi) a carico del personale sanitario, sociale e dei principali Istituti di tutela (INPS, INAIL compresi i Datori di lavoro). Sul piano strettamente sanitario i Programmi Riabilitativi specifici (composti in condivisione con l'infermiere, l'OSS, il fisioterapista, il massofisioterapista, il terapeuta occupazionale...) devono comprendere almeno l'educazione sanitaria e terapeutica, la kinesiterapia attiva cardiorespiratoria, la kinesiterapia attiva e passiva polisegmentaria rachidea e cingolare, le misure preventive e fisioterapeutiche contrastanti il linfedema e le altre eventuali sequele cliniche e iatrogene, le misure comportamentali in ambiente di vita e di lavoro. La presenza costante dello Psicologo e dell'Assistente Sociale nel Progetto Riabilitativo Individuale è garanzia per la piena efficacia della presa in carico e per tradurre i vantaggi riabilitativi sanitari acquisiti nel percorso post-acuto in benessere emotivo, mantenere/recuperare l'autostima, presidiare l'inclusione sociale e lavorativa. La presa in carico riabilitativa attraverso il Progetto Riabilitativo Individuale è attivata dai Medici Specialisti per acuti e si conclude, sul piano sanitario e sociale con la restituzione della persona alla migliore partecipazione possibile secondo la propria autodeterminazione.

### **9.1. Intervento Psicoterapeutico**

Può attuarsi: nella fase di comunicazione della diagnosi, a successiva richiesta della paziente, dello specialista oppure su segnalazione del medico di medicina generale:

- in fase di diagnosi per fronteggiare il disagio emozionale;
- in fase pre-chirurgica, preparatorio all'intervento, volto all'elaborazione delle ansie che si sviluppano intorno all'intervento;

- in fase post-chirurgica come elemento di sostegno e di controllo del vissuto soggettivo. durante il trattamento chemioterapico come intervento di supporto individuale su richiesta della donna o su invito del Medico Curante qualora si evidenzi un quadro di disadattamento alla condizione di malattia.

## **9.2. Studi Clinici**

Piani di trattamento diversi rispetto a quanto previsto dal presente Percorso Diagnostico-Terapeutico sono adottati nel caso di pazienti inserite in studi clinici controllati randomizzati, previa approvazione degli stessi da parte del Comitato Etico e previa informazione ed acquisizione del consenso informato della paziente secondo quanto previsto dal protocollo dello studio stesso.

## **9.3. Preservazione della fertilità**

La possibile comparsa d'infertilità secondaria ai trattamenti antiproliferativi e il disagio psicosociale ad essa legato sono temi di importanza rilevante. Le giovani donne presentano generalmente due preoccupazioni principali: i possibili effetti nocivi dei pregressi trattamenti antitumorali su una futura gravidanza e le conseguenze che la gravidanza potrebbe avere sulla paziente stessa in particolare nei casi di neoplasie endocrino-sensibili.

Per le donne in età fertile, che esprimano il desiderio di una gravidanza e che debbano essere sottoposte ad un trattamento chemioterapico, si individuano percorsi specifici costruiti con un lavoro sinergico tra gli specialisti del reparto di Oncologia Medica del PO "Mater Domini" e il reparto di Ostetricia e Ginecologia Universitaria del PO "Pugliese dell'AOU "R Dulbecco" o alternativamente presso il Centro di Fisiopatologia della riproduzione umana dell'AO Annunziata di Cosenza, al fine di offrire la possibilità di un intervento di preservazione della fertilità. Le raccomandazioni Italiane per la conservazione della fertilità femminile sono rappresentate dalla crioconservazione degli ovociti e dalla crioconservazione del tessuto ovarico e non includono la crioconservazione di embrioni.

## **10. Follow up**

Il follow up delle pazienti con tumore della mammella viene gestito dall'oncologo curante in compliance con il paziente. Poiché la ripresa di malattia nel 60-80% dei casi si evidenzia nei primi tre anni dopo il trattamento radicale del tumore primitivo, la frequenza delle visite periodiche è maggiore nei primi anni. Obiettivi Il follow-up è il procedimento per cui le pazienti, a completamento

della terapia primaria, sono sottoposte a controlli periodici finalizzati alla diagnosi precoce delle eventuali riprese di malattia. Gli obiettivi principali sono:

- diagnosi di secondi tumori nella mammella operata oppure di tumori metacroni controlaterali;
- diagnosi di eventuali riprese locali di malattia: recidive in interventi conservativi o riprese su cicatrice in mastectomia;
- diagnosi di ripresa a distanza valutazione del performance status e delle necessità psicologiche e riabilitative della donna al fine di migliorare la sua qualità di vita.

Dopo il quinto anno, se la paziente non presenta particolari situazioni, il follow up viene proseguito a cura del MMG.

Pazienti inserite negli studi clinici: il follow up verrà gestito dal Centro propositore.

Il follow-up del carcinoma mammario si basa attualmente su una politica minimalista per l'individuazione delle recidive locali e controlaterali. Tuttavia, la gestione varia ampiamente da centro a centro, indipendentemente dalle raccomandazioni delle linee guida ufficiali.

La **visita senologica ogni tre mesi nei primi due anni, la mammografia** annuale sono esami cui la donna operata al seno dovrebbe sottoporsi con costante regolarità.

Tutti gli altri esami dipendono dall'andamento clinico e dalla singola situazione oncologica, nonché dalla presenza di eventuali effetti collaterali. Ecco perché la personalizzazione dei controlli è la base necessaria per un efficace follow-up.

Un ruolo medico di primaria importanza è anche da attribuire al medico di Medicina Generale.

Dati recenti mostrano che l'identificazione delle pazienti con malattia oligometastatica e recidiva asintomatica offre la possibilità di utilizzare terapie sistemiche efficaci e trattamenti ablativi locali in modo più precoce, con il potenziale miglioramento della prognosi a lungo termine. La personalizzazione del follow-up non può essere disgiunta da programmi di sorveglianza condivisi con il team multidisciplinare per affrontare non solo il rischio individuale della paziente, ma anche le sue esigenze individuali in qualsiasi momento dopo il trattamento del carcinoma mammario con intento curativo. **In ogni caso non trovano indicazione per follow up intensivo le pazienti con tumore positivo per Recettori Ormonali .**

## FLOW CHART Riepilogative (FOLLOW UP)

	ASCO	ESMO	NCCN	AGO
<b>History and physical exam</b>	Every 3–6 months years 1 to 3, every 6 months years 4 to 5, yearly thereafter	Every 3–6 months years 1 to 3, every 6 months years 4 to 5, yearly thereafter	Every 3–12 months years 1 to 5	Every 3 months years 1 to 3, every 6 months years 4 to 5, yearly thereafter
<b>Self exam</b>	No	No	No	Yes
<b>Mammography</b>	Yearly	Yearly	Yearly	Yearly
<b>Breast US</b>	No	Yearly	No	Yearly
<b>Breast MRI</b>	Only in selected patients	Only in young patients < 35, with dense breast, very strong family history, and genetic predisposition	No	If conventional imaging are inconclusive
<b>Chest Xray</b>	No	No	No	No
<b>CT scan</b>	No	No	No	No
<b>Pelvic exam</b>	No	Yearly in patients on tamoxifen	Yearly in patients on tamoxifen	No
<b>Blood test</b>	No	Limited to patients on endocrine therapy Frequency is not specified	No	No
<b>Tumor markers</b>	No	No	No	No
<b>DXA</b>	Limited to cases on AIs, tamoxifen	Limited to cases on AIs	Limited to cases on AIs, or with	Limited to cases on AIs, or with

<https://www.cancer-treatment-reviews.com/action/showFullTable?isHtml=true&tableId=10005&pi=50305-7372%2822%2900103-7>

1/2

Tabella 9: Flow Chart di riepilogo: Follow Up

	ASCO	ESMO	NCCN	AGO
	or with secondary ovarian failure Frequency is not specified	Frequency is not specified	secondary ovarian failure Frequency is not specified	secondary ovarian failure Every 2 years
Abdominal US	No	No	No	No
Bone scan	No	No	No	No
PET/CT	No	No	No	No
whole body MRI*	No	No	No	No

AI: Aromatase Inhibitors; DXA: dual-energy x-ray absorptiometry (bone densitometry); \*except for TP53 germline mutation carriers, where it is recommended for all patients.

Tabella 10: Flow Chart di riepilogo: Follow Up

## 11. Il counseling genetico nel tumore ereditario della mammella

I tumori della mammella e dell'ovaio sono malattie causate dalla combinazione ed interazione di diversi e numerosi fattori, definiti come fattori di rischio. La familiarità vale a dire la presenza all'interno della stessa famiglia (materna e/o paterna) di uno o più casi di tumore della mammella ed eventualmente anche di tumore dell'ovaio, rappresenta uno dei fattori di rischio noti, e la sua valutazione permette di definire meglio il rischio distinguendo tra “rischio familiare” e “rischio ereditario”. La maggior parte dei tumori della mammella è sporadica, sebbene circa il 18-20% di essi possano definirsi come forme familiari e il 10-13% sono dovuti a una predisposizione ereditaria correlata a geni ad alta o moderata penetranza. Il tumore della mammella può colpire sia soggetti di sesso femminile che, più raramente, di sesso maschile.

I due geni principalmente coinvolti nella predisposizione ereditaria di tali neoplasie sono il gene **BRCA1**, posto sul cromosoma 17 ed il gene **BRCA2** posto sul cromosoma 13. Le mutazioni a carico di questi geni conferiscono un aumentato rischio di sviluppare un tumore della mammella e/o un tumore dell'ovaio ed in misura minore anche del cancro pancreatico e negli uomini specie per il gene BRCA2 del cancro della mammella e della prostata.

La frequenza delle varianti patogenetiche nei geni BRCA1/2, nella popolazione generale europea è stata calcolata essere di circa 1 su 400 ed è ancora più alta in specifiche popolazioni (effetto fondatore). Tra tutti i pazienti con carcinoma mammario senza alcuna selezione, la frequenza di varianti patogenetiche nei geni BRCA1/2 è di circa 4.2–6.1% (BRCA1: 1.45–3.7%, BRCA2: 2.4–3.5%), mentre in quelli con carcinoma ovarico è di circa 8.3–14.7% (BRCA1: 3.4–9.9%, BRCA2: 4.7–5.3%). Tali varianti sono poi presenti nel 5-20% dei tumori mammari maschili.

Esiste, inoltre, un cospicuo numero di famiglie in cui, nonostante siano presenti caratteristiche fortemente suggestive della presenza di una predisposizione ereditaria al cancro, non vengono evidenziate mutazioni in geni noti. Tali famiglie necessitano comunque di essere prese in carico per un'adeguata strategia di sorveglianza.

Il test genetico BRCA1/BRCA2 ha una doppia finalità:

- a) l'identificazione di soggetti (donne e uomini) portatori di varianti patogenetiche costituzionali (germinali) nei geni BRCA al fine di intraprendere i percorsi di prevenzione (primaria e/o secondaria) oncologica personale e familiare, e di riduzione del rischio;
- b) la valutazione delle importanti implicazioni terapeutiche, ovvero l'indicazione al test BRCA come strumento predittivo di efficacia di specifiche terapie antitumorali nel setting metastatico (PARP inibitori: olaparib, talazoparib) attraverso un meccanismo di "letalità sintetica".

Tramite le nuove tecniche di sequenziamento NGS, oggi, è possibile analizzare contemporaneamente più geni di suscettibilità ai tumori, spesso utilizzando dei pannelli genici estesi. Questa procedura ha tempi d'esecuzione più brevi e costi più contenuti rispetto alle tecniche utilizzate in passato ed ha permesso di identificare nuovi geni di predisposizione al tumore mammella/ovaio quali i geni **ATM**, **BARD1**, **BRCA1**, **BRCA2**, **CHECK2**, **CDH1**, **BRIP1**, **PALB2**, **PTEN**, **STK11**, **TP53**, **RAD51B**, **RAD51C** ed altri. Una particolare attenzione è di recente stata posta sul gene **PALB2** le cui varianti patogenetiche sembrano conferire un rischio sovrapponibile a quello di donne con varianti patogenetiche nel gene BRCA2.

La normativa nazionale prevede oggi l'obbligatorietà della consulenza genetica nell'offerta di un test genetico. Nell'ambito della genetica oncologica, il processo clinico che conduce alla diagnosi di tumore ereditario e alla gestione dei soggetti ad alto rischio genetico di cancro viene comunemente denominato "**Consulenza Genetica Oncologica**" (**CGO**). Si distingue una "**CGO Pre-Test**" durante la quale è stimata la probabilità a priori della presenza di mutazioni predisponenti e una "**CGO Post-test**" nel corso della quale il paziente con una sospetta forma eredo-familiare di tumore alla mammella e/o ovaio viene informato sugli aspetti genetici personali e familiari, le relative implicazioni clinico-terapeutiche, etiche e psicologiche correlate, fornendo le indicazioni per le opzioni di sorveglianza e/o prevenzione per il paziente e per la famiglia.

I codici LEA da applicare sono indicati nel nuovo Nomenclatore delle prestazioni ambulatoriali della Regione Calabria, recepiti con DCA 442 del 31/12/2024. Tuttavia, in considerazione delle importanti implicazioni diagnostiche e terapeutiche, il numero di geni da analizzare per la valutazione dei geni di suscettibilità ai tumori della mammella potranno essere aggiornate in maniera automatica su

indicazione del genetista medico all'interno della Breast Unit, se le stesse non comporteranno costi aggiuntivi per il SSR.

## **PROGRAMMAZIONE REGIONALE**

### **Laboratori certificati per analisi genetiche germinali e somatiche nelle pazienti affette da carcinoma mammario**

**Cosenza:** UOC Laboratorio analisi cliniche, biomolecolari e genetica, AO "ANNUNZIATA"

**Catanzaro:** UOC Genetica Medica – PO MATER DOMINI dell'AOU "R DULBECCO"

**Reggio Calabria:** UOSD Genetica Medica – GOM

### **Laboratori certificati per analisi genomiche di espressione tissutale nelle pazienti affette da carcinoma mammario ormono-responsivo in stadio precoce:**

**Cosenza:** UOC Laboratorio analisi cliniche, biomolecolari e genetica, AO "ANNUNZIATA"

**Catanzaro:** UOC Anatomia Patologica – PO PUGLIESE dell'AOU "R DULBECCO"

**Reggio Calabria:** UOSD Genetica Medica/UOC Anatomia Patologica- GOM

### **Genetisti medici delle Breast Unit**

**Cosenza:** UOC Laboratorio analisi cliniche, biomolecolari e genetica, AO "ANNUNZIATA"

**Catanzaro:** UOC Genetica Medica - PO MATER DOMINI dell'AOU "R DULBECCO"

**Reggio Calabria:** UOSD Genetica Medica – GOM

## **PERCORSO GENETICO 1**

### **ACCESSO ALLA BREAST UNIT DI PAZIENTE CON TUMORE MAMMARIO E DI SOGGETTO AD ALTO RISCHIO PERSONALE O FAMILIARE DI TUMORE MAMMARIO EREDITARIO**

#### **1A. Screening nella Breast Unit dei pazienti con tumore mammario non nel setting metastatico ad alto rischio di tumore ereditario da inviare a consulenza oncogenetica (CGO)**

*Chi: Oncologo medico della Breast Unit*

*Come: Richiesta di consulenza genetica al genetista medico della Breast Unit*

*Quando: nel corso della prima visita di accesso alla Breast Unit*

*Finalità: individuazione dei pazienti a rischio di tumore ereditario da inviare a CGO*

#### **1B. Screening nella Medicina del territorio dei soggetti ad alto rischio personale o familiare di tumore mammario ereditario da inviare a consulenza oncogenetica (CGO)**

*Chi: Medico di Medicina Generale, Centro screening mammografico ginecologico, Consulteri familiari, senologi, oncologi, ginecologi ed altri specialisti SSN*

*Quando: nel corso di un qualunque accesso ad una prestazione SSR*

*Come: Richiesta di consulenza genetica- impegnativa SSR – Prenotazione CUP*

*Finalità: individuazione dei soggetti a rischio di tumore ereditario da inviare a CGO*

#### **2. Consulenza Oncogenetica (CGO) Pre-test**

*Chi: Genetista medico della Breast Unit*

*Quando: programmata*

*Come: compilazione scheda di consulenza pre-test o relazione*

*Finalità: prescrizione test oncogenetico con impegnativa SSN*

#### **3. Raccolta Consenso informato del paziente al Test genetico**

*Chi: Genetista medico della Breast Unit*

*Quando: nel corso della Consulenza oncogenetica Pre-test*

*Come: raccolta Consenso informato del paziente al Test genetico*

*Finalità: ottenere un consenso valido del paziente al Test genetico*

#### **4. Esecuzione e Refertazione del Test genetico**

##### **pannello genico minimo: BRCA1 e BRCA2 o pannello genico esteso che li comprenda**

*Chi: Direttore Laboratorio di Genetica Medica della Breast Unit*

*Quando: entro 11-12 settimane*

*Come: analisi in NGS e/o Sanger, CNV in NGS e/o MLPA*

*Finalità: individuazione di varianti geniche patogenetiche*

#### **5. Consulenza Oncogenetica (CGO) Post-test**

*Chi: Genetista medico della Breast Unit*

*Quando: programmata*

*Come: compilazione scheda di Consulenza Oncogenetica Post-test o relazione*

*Finalità: valutazione multidisciplinare per riduzione del rischio oncologico*

#### **6. Presa in carico del soggetto mutato per la riduzione del rischio oncologico.**

*Chi: team multidisciplinare della Breast Unit → Medicina del territorio*

*Quando: programmata*

*Come: discussione multidisciplinare e relazione finale*

*Finalità: consegna al paziente del piano di prevenzione oncologico personale da parte del genetista medico e coinvolgimento della Medicina del territorio*

#### **7. Prescrizione di test a cascata per i familiari sani dei soggetti mutati**

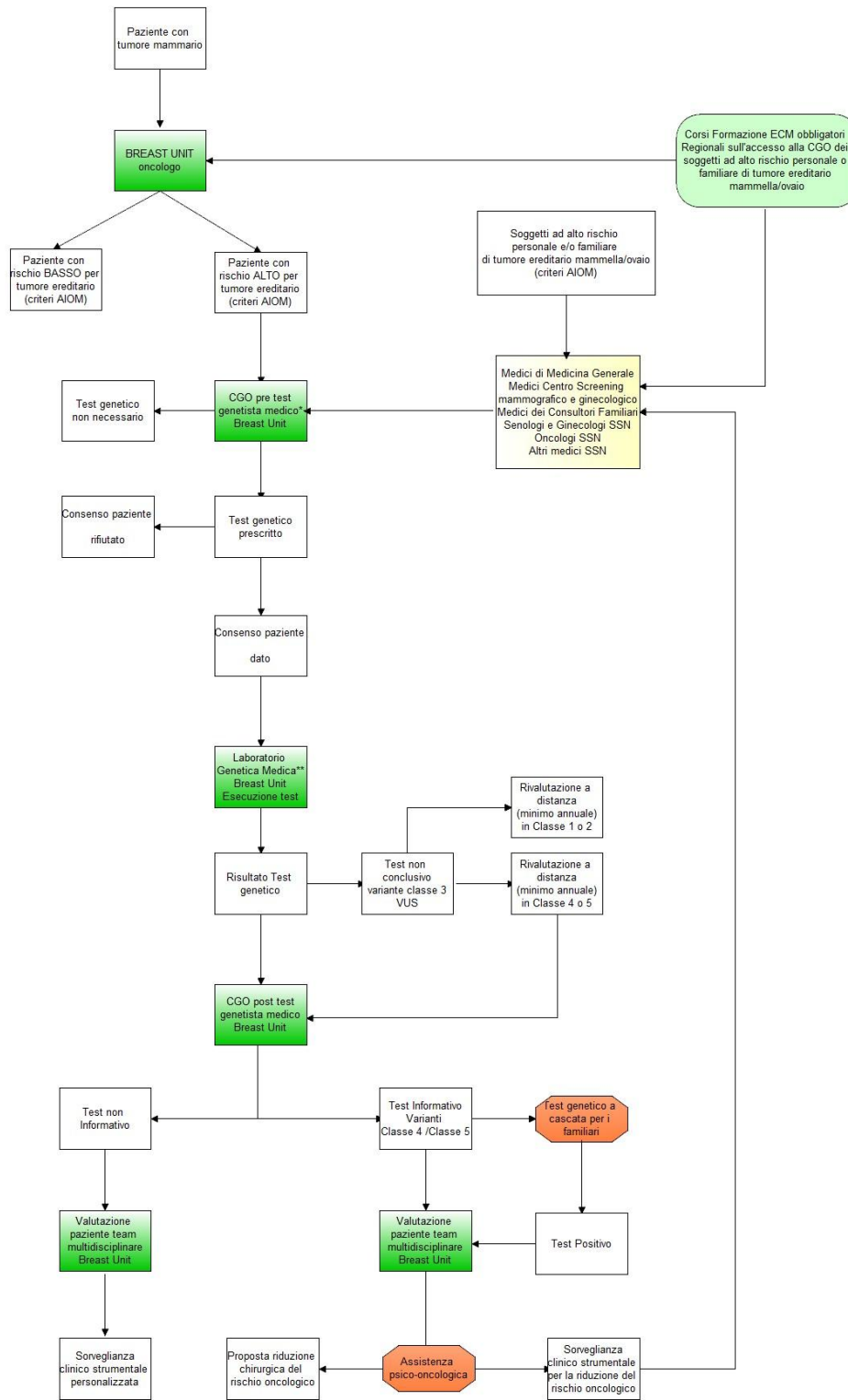
*Chi: Genetista medico della Breast Unit*

*Quando: in corso di consulenza genetica programmata*

*Come: prescrizione test genetico con impegnativa SSN*

*Finalità: invio dei soggetti mutati alla valutazione multidisciplinare per la riduzione del rischio oncologico*

# PERCORSO GENETICO 1



\* I genetisti medici delle diverse Breast Unit Regionali sono quelli delle U.O. di Genetica Medica degli HUB ospedalieri del Servizio Sanitario Regionale in cui è allocata la Breast Unit

\*\* I Laboratori di Genetica Medica sono i laboratori specializzati di genetica medica presenti all'interno delle U.O. di Genetica Medica degli HUB ospedalieri del Servizio Sanitario Regionale in cui è allocata la Breast Unit

Figura 6: Flow Chart Percorso Genetico 1

## **PERCORSO GENETICO 2**

### **ACCESSO ALLA BREAST UNIT DI PAZIENTE CON TUMORE MAMMARIO NEL SETTING METASTATICO A FINI PREDITTIVI TERAPEUTICI**

#### **1. Screening pazienti con tumore mammario nel setting metastatico da inviare a consulenza oncogenetica (CGO)**

*Chi: Oncologo medico della Breast Unit*

*Quando: nel corso della prima visita di accesso alla Breast Unit*

*Come: richiesta di Consulenza oncogenetica "con priorità alta al genetista medico della Breast Unit*

*Finalità: test predittivo di risposta farmacologica a fini terapeutici*

#### **2. Consulenza Oncogenetica (CGO) Pre-test**

*Chi: Genetista medico della Breast Unit*

*Quando: in urgenza*

*Come: compilazione scheda Consulenza Oncogenetica Pre-test o relazione*

*Finalità: prescrizione con impegnativa SSN del Test Genetico*

#### **3. Raccolta Consenso informato del paziente al Test genetico (solo test germinale)**

*Chi: Genetista medico della Breast Unit*

*Quando: nel corso della Consulenza oncogenetica Pre-test*

*Come: raccolta Consenso informato del paziente al Test genetico*

*Finalità: ottenere un consenso valido del paziente al Test genetico*

#### **4. Esecuzione e Refertazione del Test genetico**

##### **pannello genico minimo: BRCA1 e BRCA2 o pannello genico esteso che li comprenda**

*Chi: Direttore Laboratorio di Genetica Medica della Breast Unit*

*Quando: entro 11-12 settimane*

*Come: analisi in NGS e/o Sanger, CNV in NGS e/o MLPA*

*Finalità: individuazione di varianti geniche patogenetiche*

#### **5. Consulenza Oncogenetica (CGO) Post-test**

*Chi: Genetista medico della Breast Unit*

*Quando: programmata*

*Come: compilazione scheda di Consulenza Oncogenetica Post-test o relazione*

*Finalità: valutazione multidisciplinare del paziente per trattamento terapeutico personalizzato*

#### **7. Trattamento terapeutico personalizzato del paziente mutato nel setting metastatico**

*Chi: team multidisciplinare della Breast Unit*

*Quando: in urgenza*

*Come: discussione multidisciplinare*

*Conseguenze: prescrizione terapeutica*

#### **8. Prescrizione di test a cascata per i familiari sani dei soggetti mutati**

*Chi: Genetista medico della Breast Unit*

*Quando: in corso di consulenza genetica programmata*

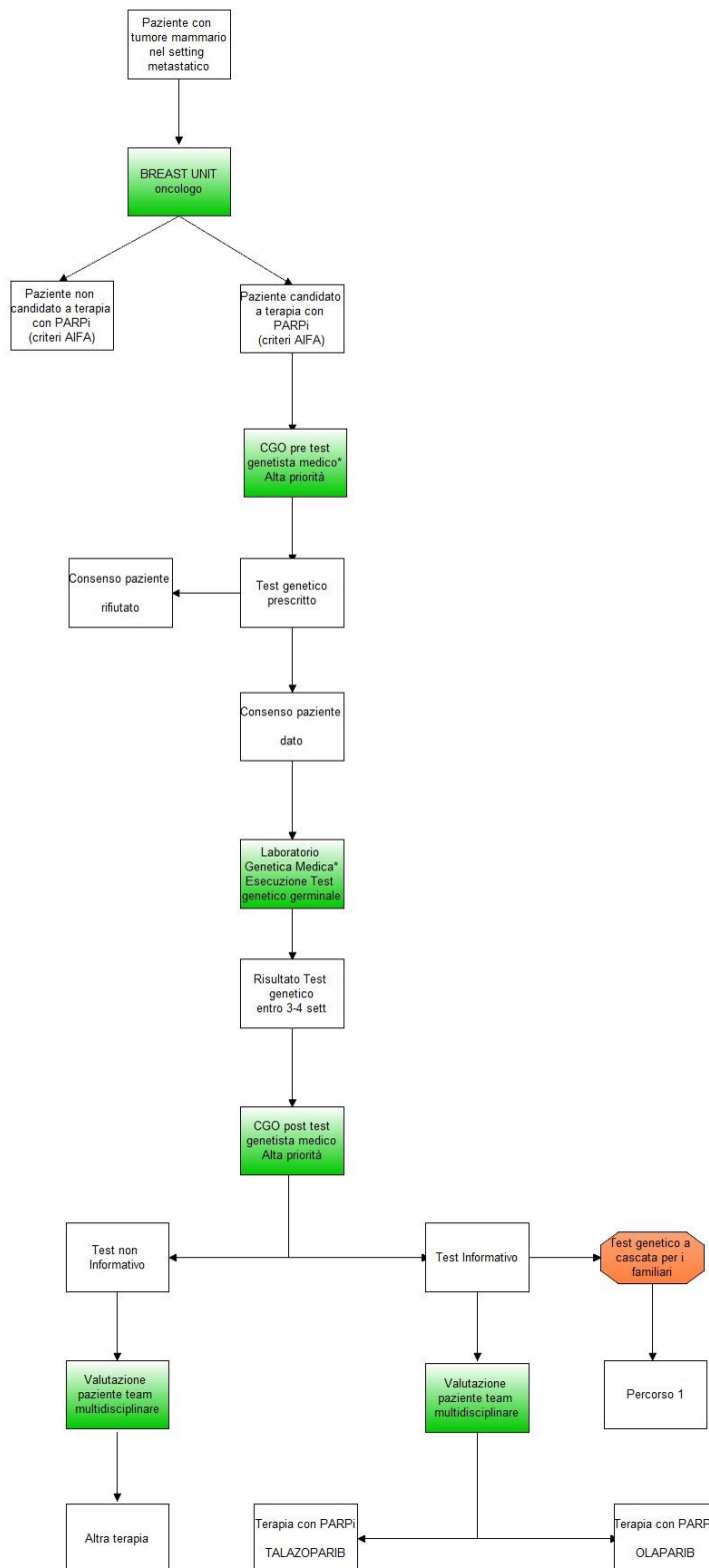
*Come: prescrizione test genetico con impegnativa SSN*

*Finalità: invio dei soggetti mutati alla valutazione multidisciplinare per la riduzione del rischio oncologico*

#### **ATTENZIONE**

Le indicazioni e le note AIFA **non supportano il test BRCA su tessuto tumorale**. Allo stato attuale **il test BRCA è indicato solo su sangue periferico (test germinale)** e il test somatico può essere effettuato esclusivamente nell'ambito di studi a fini di ricerca. Il trattamento terapeutico nel setting metastatico in caso di mutazione BRCA identificata **deve essere discusso con il paziente ed obbligatoriamente all'interno del Team multidisciplinare della Breast Unit**.

## PERCORSO GENETICO 2



\* I genetisti medici delle diverse Breast Unit Regionali sono quelli delle U.O. di Genetica Medica degli HUB ospedalieri del Servizio Sanitario Regionale in cui è allocata la Breast Unit

\*\* I Laboratori di Genetica Medica sono i laboratori specializzati di genetica medica presenti all'interno delle U.O. di Genetica Medica degli HUB ospedalieri del Servizio Sanitario Regionale in cui è allocata la Breast Unit

Figura 7: Flow Chart Percorso Genetico 2

**PERCORSO GENETICO 3**  
**ACCESSO AL TEST GENOMICO DI ESPRESSIONE TISSUTALE  
PER IL CARCINOMA MAMMARIO ORMONORESPONSIVO IN STADIO PRECOCE**

**1. Richiesta di Test genomico per il carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce**

*Chi: Oncologo della Breast Unit*

*Quando: dopo esame istologico*

*Come: prescrizione del test genomico su impegnativa SSN elettronica con codice 91.30.6*

*Finalità: individuazione dei pazienti ad alto rischio di recidiva a distanza*

**2. Raccolta Consenso informato del paziente al Test genetico (solo test germinale)**

*Chi: Oncologo della Breast Unit*

*Quando: nel corso della visita di controllo*

*Come: raccolta Consenso informato del paziente al Test genomico*

*Finalità: ottenere un consenso valido del paziente al Test genomico*

**3. Esecuzione test genomico su tessuto FFPE e Refertazione**

*Chi: Direttore Laboratorio della Breast Unit certificato per la esecuzione dei test genomici*

*Quando: entro 8-10gg dalla richiesta*

*Come: Test genomico ENDOPREDICT CE-IVD in RT-PCR su tessuto paraffinato e calcolo computerizzato della categoria di rischio score EPclin*

*Finalità: valutazione del rischio di recidiva e rendicontazione regionale*

**4. Trattamento terapeutico personalizzato del paziente in funzione del test genomico**

*Chi: team multidisciplinare della Breast Unit*

*Quando: in urgenza*

*Come: discussione multidisciplinare*

*Conseguenze: prescrizione terapeutica*

**5. Compilazione scheda regionale informatizzata del paziente per test genomico**

*Chi: Oncologo della Breast Unit*

*Quando: dopo valutazione multidisciplinare*

*Come: compilazione scheda regionale informatizzata test genomico e follow-up annuale*

*Finalità: rendicontazione regionale*

### PERCORSO GENETICO 3

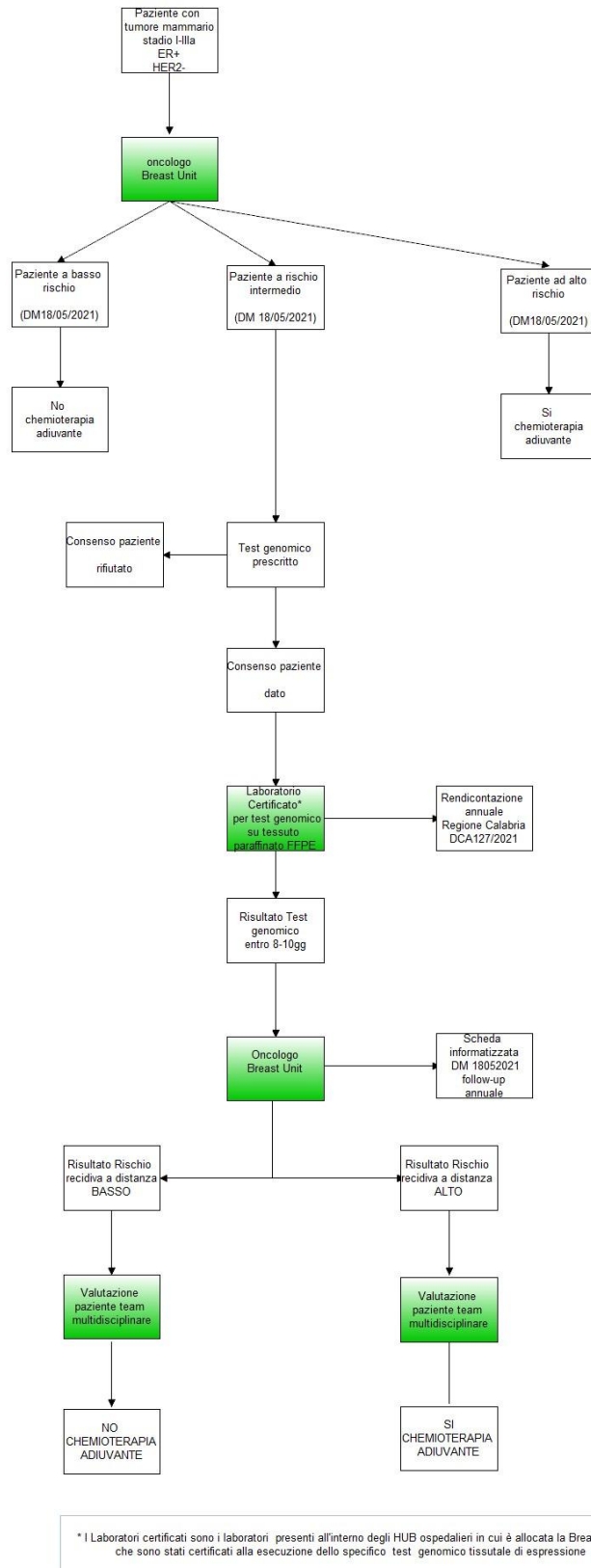


Figura 8: Flow Chart Percorso Genetico 3

## **PERCORSO GENETICO 4**

### **ACCESSO ALLA BREAST UNIT DI UN FAMILIARE SANO DI PAZIENTE CON MUTAZIONE GENETICA DI PREDISPOSIZIONE AL TUMORE MAMMARIO EREDITARIO (TEST A CASCATA)**

#### **1. Consulenza Oncogenetica (CGO) Pre-test**

*Chi: Genetista medico della Breast Unit*

*Quando: programmata*

*Come: compilazione scheda di consulenza pre-test o relazione*

*Finalità: prescrizione test oncogenetico con impegnativa SSN*

#### **2. Raccolta Consenso informato del paziente al Test genetico**

*Chi: Genetista medico della Breast Unit*

*Quando: nel corso della Consulenza oncogenetica Pre-test*

*Come: raccolta Consenso informato del paziente al Test genetico*

*Finalità: ottenere un consenso valido del paziente al Test genetico*

#### **3. Esecuzione e Refertazione del Test genetico ricerca della mutazione familiare identificata**

*Chi: Direttore Laboratorio di Genetica Medica della Breast Unit*

*Quando: entro 6-8 settimane*

*Come: analisi in NGS e/o Sanger, CNV in NGS e/o MLPA*

*Finalità: individuazione della varianti patogenetica familiare*

#### **4. Consulenza Oncogenetica (CGO) Post-test**

*Chi: Genetista medico della Breast Unit*

*Quando: programmata*

*Come: compilazione scheda di Consulenza Oncogenetica Post-test o relazione*

*Finalità: valutazione multidisciplinare per riduzione del rischio oncologico*

#### **5. Presa in carico del soggetto mutato per la riduzione del rischio oncologico.**

*Chi: team multidisciplinare della Breast Unit → Medicina del territorio*

*Quando: programmata*

*Come: discussione multidisciplinare e relazione finale*

*Finalità: consegna al paziente del piano di prevenzione oncologico personale da parte del genetista medico e coinvolgimento della Medicina del territorio*

#### **Note:**

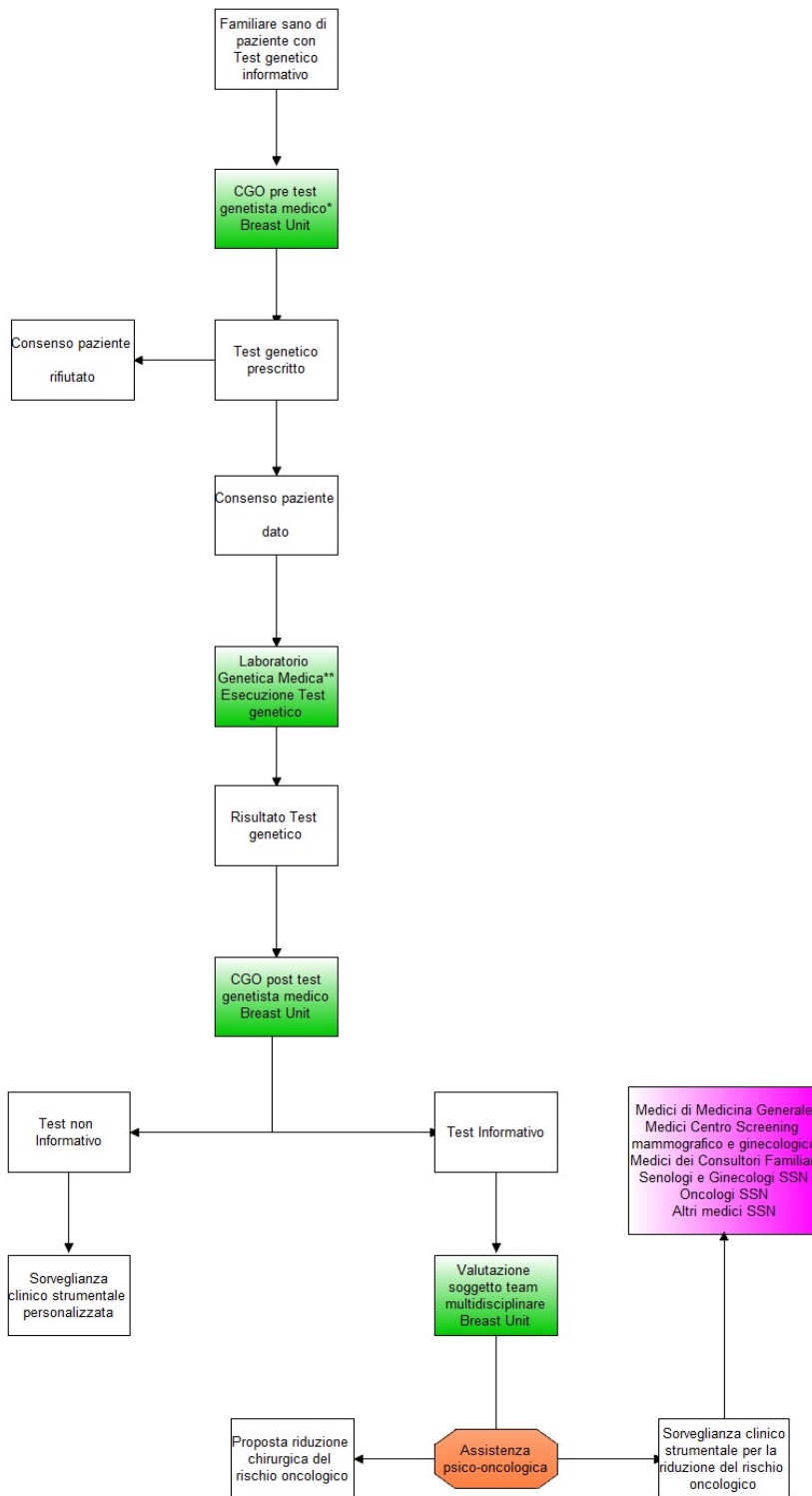
Lo **screening a cascata** determina se i membri della famiglia asintomatici sono portatori della mutazione identificata e propone opzioni di gestione per ridurre il rischio oncologico. Il test genetico è quindi proponibile nei familiari sani, maschi e femmine, generalmente con più di 18 anni, di un soggetto in cui è già stata identificata una variante patogenetica. Ci possono essere due soli risultati:

- **presenza della variante patogenetica familiare (“test positivo”)**: viene identificata la specifica variante precedentemente riscontrata in altri familiari. Il soggetto viene definito anch’esso portatore di variante patogenetica ed ha un rischio elevato di sviluppo di tumore, pertanto deve essere indirizzato ad un programma di sorveglianza/chirurgia preventiva età/sexo correlato
- **assenza della variante patogenetica familiare (“test negativo”)**: non viene identificata la specifica variante precedentemente riscontrata in altri familiari. In questo caso, se il soggetto è sano, il risultato riporta il suo rischio oncologico simile a quello della popolazione generale di pari età e comporta un grosso beneficio psicologico.

Ad oggi sono stati proposti due modelli di screening, anche integrati, per evidenziare nella popolazione la presenza di varianti patogenetiche nei geni BRCA1/2 al fine di identificare il maggior numero di persone da avviare alla prevenzione primaria e secondaria con riduzione del rischio oncologico sia di tipo chirurgico che clinico-strumentale:

- il modello che si basa sulla valutazione del rischio di tumore ereditario nelle donne sane (**storia familiare**) partecipanti ai normali programmi di screening finalizzata all’esecuzione del test genetico
- il modello che si basa sull’offerta del test genetico ai pazienti affetti da tumore mammario (**storia personale**) eleggibili (casi di tumori mammari incidenti e prevalenti) seguito dal “test a cascata” nei parenti dei soggetti con mutazione

## PERCORSO GENETICO 4



\* I genetisti medici delle diverse Breast Unit Regionali sono quelli delle U.O. di Genetica Medica degli HUB ospedalieri del Servizio Sanitario Regionale in cui è allocata la Breast Unit

\*\* I Laboratori di Genetica Medica sono i laboratori specializzati di genetica medica presenti all'interno delle U.O. di Genetica Medica degli HUB ospedalieri del Servizio Sanitario Regionale in cui è allocata la Breast Unit

Figura 9: Flow Chart Percorso Genetico 4

**CRITERI DI ACCESSO ALLA CONSULENZA ONCOGENETICA  
PER TUMORE MAMMELLA/OVAIO EREDITARIO  
(da condividere con la Medicina del Territorio)**

**a) Storia personale di:**

1. Carcinoma mammario maschile
2. Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico non mucinoso non borderline a qualsiasi età
3. Donna con carcinoma mammario < 36 anni
4. Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni
5. Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni
6. Donna con carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline a qualsiasi età  
(Esempio: donna con carcinoma triplo negativo a 58 anni)

**b) Storia personale di carcinoma mammario < 50 anni ed almeno un (1) suo familiare di primo grado (genitori, fratelli/sorelle, figli, o di secondo grado solo dal lato paterno quali nonna paterna, zie paterne) con:**

1. Carcinoma mammario < 50 anni
2. Carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline a qualsiasi età
3. Carcinoma mammario bilaterale
4. Carcinoma mammario maschile
5. Carcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico
6. Carcinoma prostatico metastatico

(Esempio: donna con carcinoma mammario a 48 anni e madre con carcinoma ovarico a qualsiasi età oppure madre e figlia entrambe con tumore mammario esordito ad una età inferiore ai 50 anni)

**c) Storia personale di carcinoma mammario > 50 anni ed almeno due (2) suoi parenti di primo grado tra loro (genitori, fratelli/sorelle, figli, o di secondo grado solo dal lato paterno quali nonna paterna, zie paterne) e di cui uno di primo grado con la/il probanda/o con:**

1. Carcinoma mammario a qualsiasi età
2. Carcinoma ovarico a qualsiasi età
3. Carcinoma prostatico metastatico a qualsiasi età
4. Carcinoma pancreatico localmente avanzato o metastatico a qualsiasi età

(Esempio: donna con carcinoma mammario a 55 anni e madre e zia materna con carcinoma mammario a qualsiasi età. Madre e zia materna della donna sono tra loro parenti di I grado in quanto sorelle e la madre della donna è parente di primo grado con sua figlia)

**d) Soggetto sano che è parente di primo grado (genitori, fratelli/sorelle, figli) di un paziente con storia personale di tumore rispondente ai criteri indicati nelle lettere a), b) e c).**

**Si consiglia in via preferenziale l'esecuzione del test oncogenetico sul soggetto affetto (caso indice)**

(Esempio: una donna sana che ha una sorella con carcinoma mammario a 30 anni)

**e) Presenza in famiglia di una variante oncopatogenetica predisponente al tumore mammella/ovaio già identificata**

## **PROGRAMMA DI SORVEGLIANZA PER SOGGETTI CON MUTAZIONE GENETICA DI PREDISPOSIZIONE AL TUMORE MAMMARIO EREDITARIO**

Vantaggi e limiti di un approccio di sorveglianza clinico-strumentale rispetto ad un approccio chirurgico di riduzione del rischio oncologico personalizzato devono essere discussi con il paziente ed obbligatoriamente all'interno del Team multidisciplinare della Breast Unit.

### **A) Riduzione Chirurgica del rischio**

1) **Mastectomia (RRM):** Per le pazienti con carcinoma mammario e mutazioni BRCA (BRCAm), candidabili ad intervento conservativo, potrà essere discussa con la paziente la possibilità di eseguire intervento di mastectomia invece che conservativo, ai fini di ridurre il rischio di secondo tumore omolaterale (pari a circa il 24% a 15 anni dalla prima diagnosi) e la possibilità di sottoporsi ad una mastectomia bilaterale ai fini di ridurre il rischio di secondo tumore controlaterale. Il rischio cumulativo a 5-, 10-, e 15 anni di tumore controlaterale è pari a 13.7%, 23.8% e 36.1% per *BRCA1* e 12.0%, 18.7%, e 28.5% per *BRCA2*, rispettivamente. La riduzione del rischio di insorgenza di tumore mammario è in caso di mastectomia bilaterale pari a circa del 90%. Il tipo di mastectomia profilattica può variare dalla mastectomia totale alla mastectomia skin sparing o nipple-skin sparing che forniscono risultati cosmetici superiori e, sebbene i dati al riguardo siano limitati, non sembrano essere associate ad un aumentato rischio di secondo tumore, anche se permane una minima percentuale di rischio residuo a carico del prolungamento ascellare e in regione retroareolare.

2) **Salpingo-ovariectomia bilaterale (RRSO):** Per le pazienti con carcinoma mammario e mutazioni BRCA, va sempre valutato anche il rischio di carcinoma ovarico anche alla luce della storia familiare di malattia e tali pazienti potranno avere indicazione a sottoporsi a salpingo-ovariectomia di riduzione del rischio, nota come *risk-reducing salpingo-oophorectomy* (RRSO) con una riduzione del rischio di carcinoma ovarico di circa l'80%. Dopo salpingectomia e ovariectomia profilattica residua comunque un rischio pari al 5% di sviluppare un tumore primitivo del peritoneo. L'esecuzione di tale intervento è consigliata tra i 35 e i 40 anni per le donne con mutazioni BRCA1 e tra i 45-50 anni per le donne con mutazioni BRCA2 o comunque dopo aver completato il progetto riproduttivo. La riduzione del rischio di insorgenza di tumore mammario è del dell'80-85% sino al 95% se viene eseguita anche la mastectomia bilaterale, L'età a cui proporre l'intervento va comunque ed in ogni caso modulata sulla base della storia familiare di carcinoma ovarico e delle età di insorgenza della malattia nei familiari. Successivamente, in considerazione del rischio residuo, anche se basso, di sviluppare un tumore primitivo del peritoneo (legato alla possibile presenza di isole di tessuto ovarico peritoneale che potrebbero evolvere in carcinoma), si è dimostrato vantaggioso il dosaggio del CA125

anche dopo l'intervento. Deve in ogni caso essere offerto alla donna un programma di conservazione della fertilità mediante prelievo e congelamento ovacitario.

**La combinazione di mastectomia profilattica a 25 anni e di ovariectomia profilattica a 40 anni aumenta la sopravvivenza globale a 70 anni d'età delle BRCA-1 carriers fino al 79% e delle BRCA-2 carriers fino all'83%, simile a quella della popolazione femminile generale (84%).**

#### **B) Follow-up oncologico/sorveglianza clinico-strumentale**

Per le pazienti con carcinoma mammario e mutazioni BRCA che non abbiano eseguito interventi di chirurgia di riduzione del rischio, il programma di follow-up della patologia oncologica dovrebbe essere integrato con i percorsi di sorveglianza intensiva previsti per il rischio ereditario alto (Vedi programma di sorveglianza clinico-strumentale).

#### **C) Chemioprevenzione**

In Italia, tramite la determina AIFA del 29.11.17, il tamoxifene ed il raloxifene sono stati inseriti nella lista dei farmaci erogabili a carico del Sistema Sanitario Nazionale per la prevenzione del carcinoma mammario nelle donne considerate ad alto rischio. L'uso di contraccettivi orali (OC) è associato nella popolazione generale ad una riduzione di rischio per il cancro ovarico. Questo tipo di chemioprevenzione è già attuata nelle donne mutate BRCA che non hanno sviluppato un tumore mammario e sono ancora in età riproduttiva in attesa dell'intervento di salpingo-ovariectomia bilaterale, senza comportare particolari rischi aumentati di carcinoma mammario, specie se assunti per periodi non molto lunghi.

**PROGRAMMA DI SORVEGLIANZA CLINICO-STRUMENTALE PER SOGGETTI CON  
MUTAZIONE GENETICA BRCA1/BRCA2**

**(da consegnare al paziente dopo valutazione multidisciplinare e da condividere con la Medicina del Territorio)**

	Rischio tumorale life time (80aa)	Sede	Esame	Frequenza
<b>Donne</b>	<b>Mutazioni BRCA1</b> 72% (65% - 79%) <b>Mutazione BRCA2</b> 69% (61% - 77%) <b>Popolazione generale:</b> 12,3%	<b>Mammella</b>	Visita senologica	Semestrale
			Ecografia dai 25aa o dai 10 anni prima del tumore più giovane in famiglia. L'ecografia potrebbe essere evitata in quelle che eseguono RM.	
			Mammografia dai 25aa o dai 10 anni prima del tumore più giovane in famiglia	Annuale
			Mammografia dai 70aa fino ai 74aa	Biennale
	<b>Mutazione BRCA1</b> 44% (36% - 53%) <b>Mutazione BRCA2</b> 17% (11% - 25%) <b>Popolazione generale:</b> 1,4%	<b>Ovaio</b>	Visita ginecologica	Semestrale
			Ecografia pelvica transvaginale dai 30-35aa CA-125 sierico dai 30-35 anni	Semestrale
	<b>Mutazioni BRCA1</b> 1-4%, <b>Mutazioni BRCA2</b> 3-5%	<b>Pancreas</b>	Risonanza magnetica/Colangiopancreatografia MRI/MRCP	Annuale
		Cute	Visita dermatologica per prevenzione Melanoma	Annuale dibattuta
		Occhio	Visita oculistica con valutazione del fondo oculare per prevenzione Melanoma uveale	Annuale dibattuta
<b>Mutazioni BRCA1</b> 0.7 - 1.6%, <b>Mutazioni BRCA2</b> 3.5%	<b>Stomaco</b>	Gastrosopia	Annuale Emergente	
<b>Uomini</b>	<b>Mutazioni BRCA1</b> 2-6% <b>Mutazioni BRCA2</b> 7-13%	<b>Mammella</b>	Visita senologica ed Ecografia mammaria dai 35 anni	Annuale
			Mammografia in presenza di ginecomastia dai 50aa o dai 10aa prima del tumore più giovane in famiglia	Annuale
	<b>Mutazioni BRCA1</b> -- <b>Mutazioni BRCA2</b> 27%	<b>Prostata</b>	PSA sierico e visita urologica dai 35-40aa	Annuale
	<b>Mutazioni BRCA1</b> 1-4%, <b>Mutazioni BRCA2</b> 3-5%	<b>Pancreas</b>	Risonanza magnetica/Colangiopancreatografia MRI/MRCP	Annuale
		Cute	Visita dermatologica per prevenzione Melanoma	Annuale dibattuta
		Occhio	Visita oculistica con valutazione del fondo oculare per prevenzione Melanoma uveale	Annuale dibattuta
	<b>Mutazioni BRCA1</b> 0.7 - 1.6%, <b>Mutazioni BRCA2</b> 3.5%	<b>Stomaco</b>	Gastrosopia	Annuale Emergente

Tabella 11: Programma di sorveglianza clinico-strumentale per soggetti con mutazione genetica BRCA1/BRCA2

- **Dieta e attività fisica**

Uno stile di vita sano, basato principalmente su una dieta varia ed equilibrata, un'attività fisica regolare, l'astensione dal fumo e dall'abuso di alcool, è una condizione fondamentale ed imprescindibile per la prevenzione dai tumori e dovrebbe essere adottato sia dalle donne affette che da quelle sane con varianti patogenetiche. Utile l'accesso ad ambulatori specializzati in valutazione della nutrizione e programmazione dell'attività fisica.

- **Assunzione estro-progestinici**

Riguardo l'uso della pillola anticoncezionale non è stato dimostrato un aumento significativo del rischio di sviluppare un tumore mammario nelle donne BRCA mutate, a fronte di una significativa riduzione del rischio di tumore ovarico.

- **Gravidanza ed allattamento**

Sembrerebbe che la gravidanza e l'allattamento riducano il rischio di tumore mammario nelle donne BRCA mutate rispettivamente del 73% e 76%. Per quanto attiene le tecniche di riproduzione assistita non sembrerebbe esserci un aumentato rischio di tumore mammario nelle donne BRCA mutate che fanno uso di terapie di PMA (procreazione medicalmente assistita) anche se i dati numerici sono ancora troppo bassi.

## PROGRAMMA DI SORVEGLIANZA CLINICO-STRUMENTALE PER SOGGETTI CON MUTAZIONE GENETICA PREDISponente AL TUMORE MAMMARIO IN ALTRI GENI

*NCCN Guidelines (version 2.2021) modificato*

Gene	Evidenza di rischio tumorale aumentato	Rischio assoluto (%)	Rischio per altri tumori o sindromi	Prevenzione cancro mammella	Prevenzione altri tumori
<b>ATM</b>	Forte	15-40	Cancro ovarico Cancro Pancreatico	Mammografia annuale e considerare MRI con contrasto a partire dai 40aa Evidenze insufficienti per RRM	Evidenze insufficienti per RRBSO
<b>CHECK2</b>	Forte	15-40	Cancro colon	Mammografia annuale e considerare MRI con contrasto a partire dai 40aa Evidenze insufficienti per RRM	Colonscopia annuale dall'età di 10-15aa
<b>NF1</b>	Forte	15-40	Neurofibromatosi tipo 1	Mammografia annuale a partire dai 30aa e considerare MRI con contrasto a partire dai 30-50aa Evidenze insufficienti per RRM	Linee guida Neurofibromatosi tipo 1
<b>CDH1</b>	Forte	41-60	Cancro gastrico ereditario diffuso	Mammografia annuale e considerare MRI con contrasto a partire dai 30aa Evidenze insufficienti per RRM	Gastrectomia profilattica tra i 18 - 40 anni o prima in presenza di cancro gastrico familiare prima dei 25aa o in alternativa endoscopia gastrica ogni 6-12 mesi
<b>PALB2</b>	Forte	41-60	Cancro ovarico Cancro pancreatico (rischio moderato)	Mammografia annuale e considerare MRI con contrasto a partire dai 30aa Discussione opzione RRM	
<b>PTEN</b>	Forte	41-60	Cancro Tiroide Cancro colon Cancro endometrio Cowden syndrome	Mammografia annuale e considerare MRI con contrasto a partire dai 30-35 aa o 5-10 aa prima del più giovane tumore mammario familiare Discussione opzione RRM	Biopsia endometriale ogni 1-2 aa Discussione opzione isterectomia Ecografia tiroide a partire dai 7aa Colonscopia a partire dai 35aa o 5-10aa prima del più giovane tumore familiare del colon Ecografia renale a partire dai 40aa Esame dermatologico annuale (mappatura nei)
<b>STK11</b>	Forte	41-60	Cancro Ovarico (non-epiteliale) Cancro Pancreatico Peutz-Jeghers syndrome	Esame clinico semestrale, con mammografia annuale e MRI a partire dai 30aa Evidenze insufficienti pre RMM	Colonscopia ed endoscopia superiore ogni 2-3aa partendo dai 16-18aa Visualizzazione piccolo intestino(CT o MRI enterografica o video capsula) a

Gene	Evidenza di rischio tumorale aumentato	Rischio assoluto (%)	Rischio per altri tumori o sindromi	Prevenzione cancro mammella	Prevenzione altri tumori
					partire dai 8–10aa, quindi ogni 2-3 aa MRI/MRCP pancreatica Visita ginecologica e pap-test annuale dai 18–20aa
<b>TP53</b>	Forte	> 60	Li-Fraumeni syndrome	Mammografia annuale prendendo in considerazione MRI mammella con contrasto Discussione opzione RRM	Vedi Li-Fraumeni syndrome
<b>BARD1</b>	Limitata		Nessuno	Mammografia annuale e MRI mammella a partire dai 40aa Evidenze insufficienti per RRM,	
<b>BRIP1</b>	Limitata		Cancro ovarico	Dati insufficienti	Considerare RRSO a 45–50aa
<b>NBN</b>	657del5 mutation		Cancro ovarico (limitato)	Dati insufficienti	Dati insufficienti
<b>MSH2</b> <b>MLH1</b> <b>MSH6</b> <b>PMS2</b> <b>EPCAM</b>	Limitata	< 15	Cancro Ovarico Cancro Pancreatico (escluso PMS2) Lynch syndrome	Dati insufficienti	Vedi Lynch syndrome
<b>RAD51C</b>	Limitata	15–40	Cancro Ovarico	Dati insufficienti	Considerare RRSO a 45–50aa
<b>RAD51D</b>	Limitata	15–40	Cancro Ovarico	Dati insufficienti	Considerare RRSO a 45–50aa

RRM Risk reducing mastectomy, RRSO Risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy

Tabella 12: Programma di sorveglianza clinico-strumentale per soggetti con mutazione genetica predisponente al tumore mammario in altri geni

## 12. Applicazione del PDTA, monitoraggio e revisione

Il PDTA, recepito e pubblicato dal Dipartimento Salute e Welfare della Regione, sarà la guida del Gruppo di lavoro coordinato dal *Responsabile del PDTA*. I componenti del Gruppo di lavoro ed il Responsabile identificato al suo interno, sono nominati dal **Dipartimento Salute e Welfare** della Regione.

I compiti del Responsabile di PDTA, come coordinatore del Gruppo di lavoro, saranno:

- Il controllo dell'applicazione delle procedure individuate nel PDTA da parte di tutte le strutture della rete ospedaliera e di quella territoriale mediante costante interlocuzioni con i Direttori generali/Commissari e i Direttori sanitari delle strutture coinvolte;
- la verifica e il perfezionamento della qualità gestionale e tecnico-professionale degli operatori sanitari individuati all'atto di applicazione del PDTA;
- il monitoraggio delle procedure indicate nel PDTA e dei risultati delle stesse adottate su tutto il territorio regionale, mediante incontri di verifica con frequenza semestrale (Riesame della Direzione e/o Audit Clinico), la cui partecipazione è rivolta a tutti gli operatori responsabili e/o di interfaccia all'interno del percorso.

In particolare, nel corso di tali incontri di verifica dei risultati verranno presi in considerazione:

- l'andamento generale del PDTA sulla base degli indicatori stabiliti;
- i risultati correlati alla gestione clinica ed organizzativa;
- la gestione degli eventi indesiderati clinici ed organizzativi;
- gli esiti dell'indagine di customer satisfaction;
- i risultati correlati agli eventuali obiettivi di budget;
- lo stato di avanzamento dell'attività di formazione ed addestramento;
- lo stato di avanzamento dell'attività di formazione ed addestramento degli operatori;
- l'andamento di eventuali attività di ricerca avviate in proposito con conseguente pubblicazione.

Il Responsabile di PDTA sarà tenuto a verbalizzazione dei risultati di tale attività di verifica che invierà annualmente al Comitato di gestione della Rete oncologica. In particolar modo è necessaria la valutazione delle risorse umane (competenza, consapevolezza, partecipazione), della disponibilità ed impiego di tecnologie e strumentazioni, dell'organizzazione intraaziendale e dell'efficace integrazione di tutti i soggetti coinvolti nella rete regionale.

Gli indicatori di monitoraggio del percorso saranno raccolti, monitorati ed analizzati con cadenza annuale e produzione di report. Il documento sarà aggiornato dal Gruppo di lavoro in base alla disponibilità di nuove e rilevanti evidenze scientifiche o cambiamenti organizzativi, non oltre i 2 anni. Tutte le non conformità riscontrate nella gestione del paziente nel percorso del PDTA dovranno essere registrate e, se necessario, dovranno essere messe in atto le conseguenti azioni di miglioramento. Il gruppo di progetto si impegna una volta all'anno ad analizzare le situazioni eventuali di non conformità al fine di verificare eventuali azioni correttive.

Infine, poiché un PDTA è un documento che deve cogliere la continua evoluzione delle conoscenze, dei modelli organizzativi professionali e delle nuove possibilità diagnostiche e terapeutiche che la tecnologia offre, è necessaria la sua revisione periodica.

## **12.1. Percorso – Rispetto indicatori criteri Eusoma**

I dati relativi alle tempistiche del percorso saranno analizzati come indicatori di processo. Nello specifico saranno rilevati i seguenti tempi:

- ✓ prima indagine – diagnosi;
- ✓ diagnosi – comunicazione diagnosi;
- ✓ comunicazione diagnosi – inizio trattamento;
- ✓ comunicazione diagnosi – intervento;
- ✓ intervento – refertazione anatomia patologica;
- ✓ inizio trattamento – fine trattamento;
- ✓ chirurgia o fine chemioterapia – inizio radioterapia;
- ✓ dati di soddisfazione utente.

## **12.2. Indicatori di performance del PDTA**

Gli indicatori di performance del PDTA rappresentano uno strumento di valutazione dell'efficacia del percorso diagnostico-terapeutico ed hanno come fine ultimo quello di restituire, in un quadro unitario, la capacità di presa in carico dei pazienti. Gli indicatori scelti possono essere misurati attraverso sistemi operativi aziendali, ossia i database "DataBreast". Questo sistema garantisce alle aziende di implementare il set di indicatori e di poter prendere le decisioni necessarie per rafforzare la presa in carico. Nelle tabelle è possibile definire per ciascun indicatore il benchmark (valore di riferimento), il significato dell'indicatore, l'episodio clinico organizzativo, il riferimento in letteratura.

## **12.3. DataBreast**

DataBreast effettua il calcolo automatico di tutti gli indicatori definiti da Senonetwork ed EUSOMA, è sempre aggiornato rispetto alle più recenti pratiche cliniche e linee guida, include un sistema automatico per la compilazione di referti clinici.

## 12.4. Indicatori di produzione

<b>INDICATORE</b>
<b>N. primi casi inseriti nel percorso</b>
<b>N. visite di casi ridiscussi in BU</b>
<b>N. totale pazienti inseriti nel percorso</b>
<b>N. e frequenza degli incontri multidisciplinari</b>

Tabella 13: Indicatori di produzione

## 12.5. Indicatori di processo

<b>Indicatore</b>	<b>Benchmark</b>	<b>Significato</b>	<b>Fonte</b>
<b>Proporzione dei pazienti discussi nelle riunioni multidisciplinari</b>	$\geq 90\%$	Appropriatezza di diagnosi e cura	Linee guida AIOM
<b>Proporzione di pazienti avviate ad intervento con mammografia, ecografia (dove indicata), prelievo cito-microistologico e visita preoperatoria</b>	$\geq 90\%$	Adeguatezza della stadiazione	“Rete centri senologia” Ministero della salute
<b>Proporzione di pazienti con RMN pre-intervento</b>	$\geq 80\%$	Adeguatezza della stadiazione	Linee guida AIOM
<b>Proporzioni di pazienti che eseguono intervento chirurgico di asportazione di neoplasia maligna in 30 giorni da quando è posta l’indicazione.</b>	$\geq 80\%$	Adeguatezza dei tempi di espletamento della prestazione chirurgica.	Linee guida AIOM
<b>Proporzione dei pazienti con carcinoma invasivo sottoposte a terapia</b>	$\leq 90\%$	Adeguatezza dei tempi di	Linee guida AIOM

<b>medica Neoadiuvante, se indicata, in 14 giorni dalla diagnosi</b>		espletamento della terapia medica	
<b>Proporzione dei pazienti sottoposti a terapia adiuvante, se indicata, in 6 settimane dall'intervento chirurgico</b>	$\geq 90\%$	Valutazione dell'intervallo intercorso tra l'intervento chirurgico e l'espletamento della terapia	Linee guida AIOM
<b>Proporzione dei pazienti sottoposti a radioterapia entro 30 giorni dal termine della chemioterapia adiuvante</b>	$\geq 90\%$	Valutazione dell'intervallo intercorso tra la chemioterapia adiuvante e l'espletamento della radioterapia	Linee guida AIOM
<b>Proporzione di pazienti affetti da tumore in fase precoce (pT1) a cui viene offerto un intervento conservativo</b>	$\geq 85\%$	Appropriatezza di trattamento	Linee guida ASCO
<b>Proporzione di pazienti affette da carcinomi in situ in cui non è praticata la dissezione ascellare</b>	$\geq 85\%$	Appropriatezza di trattamento	Linee guida NCCN
<b>Proporzioni di pazienti in cui in caso di linfonodi positivi è praticata la dissezione ascellare (in caso di dissezione ascellare Numero di linfonodi asportati &gt; 10)</b>	$\geq 95\%$	Appropriatezza di trattamento	Linee guida BASO

<b>Proporzione del tasso di identificazione del linfonodo sentinella per un'accurata stadiazione dell'ascella</b>	$\geq 90\%$	Identificazione del linfonodo sentinella	Linee guida NCCN
<b>Proporzione delle pazienti che si devono sottoporre a mastectomia a cui è offerto un colloquio sulle opzioni ricostruttive mammarie, in corso di mastectomia o successivamente</b>	$> 90\%$	Appropriatezza di trattamento	Linee guida BASO
<b>Proporzione delle pazienti affette da carcinoma mammario con recettori ormonali positivi a cui viene offerto un trattamento adiuvante di tipo ormonale per 5 anni</b>	$> 80\%$	Appropriatezza di trattamento	Linee guida ESMO
<b>Proporzione delle pazienti affette da carcinoma mammario non ormonoresponsivo a cui viene offerto trattamento chemioterapico</b>	$\geq 80\%$	Appropriatezza di trattamento	Linee guida ESMO
<b>Proporzione delle pazienti che si sottopongono a chemioterapia adiuvante a cui viene proposto un</b>	$> 70\%$	Appropriatezza di trattamento	Linee guida ESMO

<b>trattamento con antracicline</b>			
<b>Proporzione delle pazienti con tumori unicentrici superiori a 2,5 cm di diametro che ricevono terapia medica prechirurgica</b>	$>70\%$	Appropriatezza di trattamento	Linee guida ESMO
<b>Proporzione delle pazienti con linfoedema dell'arto superiore nei 24 mesi successivi al trattamento chirurgico</b>	$\leq 10\%$	Appropriatezza di trattamento	
<b>Proporzione delle pazienti con mammografia nei 18 mesi successivi all'intervento chirurgico</b>	$\geq 90\%$	Monitoraggio di eventuali recidive e tumori metacroni della mammella laterale	Linee guida AIOM
<b>Proporzione di pazienti con tempo di attesa del referto istologico completo <math>\leq 20</math> giorni (RO, HER2, Ki67)</b>	$\geq 80\%$	Appropriatezza tempo- Intervento	Parere degli esperti

Tabella 14: Indicatori di processo

## 12.6. Indicatori di performance

<b>Indicatore</b>	<b>Benchmark</b>	<b>Significato</b>	<b>Fonte</b>
<b>Proporzione di pazienti con lesioni neoplastiche invasive a cui viene eseguita asportazione radicale (margini indenni <math>&gt; 1</math></b>	$\geq 95\%$	Appropriatezza di trattamento	Linee guida BASO

<b>mm all'intervento chirurgico definitivo)</b>			
<b>Proporzione di svuotamento ascellare in seguito a diagnosi di linfonodo sentinella positivo</b>	$\geq 95\%$	Appropriatezza di trattamento	Linee guida BASO

Tabella 15: Indicatori di performance

## 12.7. Indicatori di esito

<b>Indicatore</b>	<b>Benchmark</b>	<b>Significato</b>	<b>Fonte</b>
<b>Il trattamento chirurgico deve ottenere la asportazione radicale del tumore</b>	$\leq 5\%$ a 5 anni	Appropriatezza del trattamento eseguito.	Linee Guida BASO
<b>Non vi è aumento del rischio di recidiva locale dopo mastectomia skin-sparing e ricostruzione immediata se paragonata a senza ricostruzione</b>	$< 5\%$ a 5 anni	Appropriatezza del trattamento eseguito	Linee Guida BASO Oncoplastic Breast Reconstruction Guidelines 2012
<b>Il trattamento medico adiuvante riduce la recidiva della malattia</b>	Comparabile ai dati medi nazionali	Intervallo libero da malattia per stadio	Linee Guida ESMO

Tabella 16: Indicatori di esito

## **13. Benchmark nazionali**

### **13.1. Indicatori di performance del PDTA**

Gli indicatori di performance del PDTA sono un insieme di informazioni sintetiche utilizzate per monitorare le aree critiche del percorso. Rappresentano il punto di arrivo di un processo di orientamento dei comportamenti e delle decisioni, relative al percorso, finalizzato a restituire in un quadro unitario la capacità di presa in carico dei pazienti.

Le performance del presente PDTA verranno misurate:

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

La scelta di selezionare indicatori di performance è funzionale a mettere le aziende nella condizione sia di implementare il set di indicatori sia di poter prendere le decisioni necessarie per rafforzare la presa in carico. Come evidenziato dalle tabelle, 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.

## 13.2. Indicatori di performance per il percorso di chirurgia

DIMENSIONE PROFILO A	INDICATORI	FASE	ANNO ...	STANDARD (%)	RILEVATO	Perfor.ce	% Δ Note	PESO	Riferimento
RISULTATI CLINICO ASSISTENZIALI	N° di donne operate per carcinoma invasivo e ascella negativa ed effettuazione linfonodo sentinella/ N° di donne operate per carcinoma invasivo e ascella negativa	III		Target ≥ 90					Senonet-work (DCA 38/2015)
				Min ≥ 80					
	N° di donne con asportazione ≥10 linfonodi nella dissezione ascellare/N° di donne con dissezione ascellare	III		Target ≥ 90					Senonet-work
				Min ≥ 80					
	N° di donne con chirurgia conservativa che hanno ricevuto RT post operatoria /tot. donne con chirurgia conservativa	III		Target ≥ 90					Senonet-work (DCA 38/2015)
				Min ≥ 80					
	N° donne con coinvolgimento dei linfonodi ascellari (pN2a) che hanno ricevuto RT dopo mastectomia/tot. donne con mastectomia e pN2a	III		Target ≥ 90					Senonet-work (DCA 38/2015)
				Min ≥ 80					
	N° di donne con carcinoma invasivo non endocrino responsivo (T>1cm o linfonodi positivi) che hanno ricevuto chemioterapia /tot.pz con carcinoma non endocrino responsivo	III		target ≥ 90					Senonet-work (DCA 38/2015)
				Min ≥ 80					
N° di donne con carcinoma invasivo endocrino responsivo che hanno ricevuto ormonoterapia /tot donne con carcinoma invas.endocrino responsivo	III		target ≥ 90					Senonet-work (DCA 38/2015)	
			Min ≥ 80						
N°. di donne operate per neoplasia mammaria che presentano, dopo 1 anno, limitazione articolare a carico della spalla omolaterale superiore al 10% in una o più posture /tot.donne operate per neoplasia	IV		Target ≤ 5					Senonet-work	
			Min ≤ 15						
N° donne sottoposte a dissezione ascellare che presentano linfedema all'arto superiore omolaterale dopo 1anno dall'intervento/ tot.pz dissezione ascellare	IV		Target ≤ 15					Senonet-work	
			Min ≤ 20						

Tabella 17: Indicatori di performance per il percorso di chirurgia

### 13.3. Indicatori di performance per il percorso di radioterapia

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
Proporzione di pazienti <b>che iniziano il trattamento radioterapico entro 20 settimane dalla chirurgia in assenza di chemioterapia adiuvante</b>	≥ 90%	Linee guida AIRO	Trattamento	Consente di determinare la percentuale dei pazienti a cui è stata erogata la prestazione radioterapica entro il limite di tempo indicato per non ridurre l'efficacia del trattamento	Database amministrativi aziendali
Proporzione di pazienti <b>che iniziano il trattamento radioterapico entro 2 mesi dalla fine della chemioterapia adiuvante</b>	≥ 90%	Linee guida AIRO	Trattamento	Consente di determinare la percentuale dei pazienti a cui è stata erogata la prestazione radioterapica entro il limite di tempo indicato per non ridurre l'efficacia del trattamento	Database amministrativi aziendali
Proporzione di pazienti che si sottopongono a trattamento radioterapico dopo chirurgia conservativa per neoplasia infiltrante	≥ 90%	Linee guida AIRO	Trattamento	Consente di determinare la percentuale dei pazienti a cui è stata erogata la prestazione radioterapica necessaria per ridurre il rischio di recidive locali	Database amministrativi aziendali

Tabella 18: Indicatori di performance per il percorso di radioterapia

## 13.4. Indicatori di performance per il percorso di oncologia medica

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

Tabella 19: Indicatori di performance per il percorso di oncologia medica

## **BIBLIOGRAFIA**

- Linee Guida ASCO - [www.asco.org](http://www.asco.org)
- Linee Guida AIOM - [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
- Linee Guida ROL NCCN - [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- Linee Guida EUSOMA - [www.eusoma.org](http://www.eusoma.org);
- Linee Guida AIRO - [www.radioterapiaitaliana.it](http://www.radioterapiaitaliana.it)
- International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011
- Annals of Oncology 2011 Smith BD, Douglas WA, Bucholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation Consensus Statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J RadiatOncolBiolPhys* 74: 987- 1001, 2009
- WHO – Classification of the tumour of the breast – 2012
- FDG-PET in oncologia, criteri per un uso appropriato - Azienda Sanitaria Regionale Emilia-Romagna – 2007.
- Protocollo di utilizzazione del linfonodo sentinella nel carcinoma mammario - Istituto Oncologico Veneto – 2005.