

**Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA)
Neoplasia della mammella**

Definizione PDTA

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è uno strumento di Clinical Governance che attraverso un percorso di processi, consente di strutturare e integrare attività ed interventi in un contesto di multidisciplinarietà. In particolare, in oncologia la multidisciplinarietà è un modello scientifico-organizzativo che permette di offrire al paziente, in termini clinico - assistenziali e organizzativi un percorso completo con accessi facilitati a valenza multiprofessionale.

L'obiettivo finale è di garantire a tutte le pazienti affette da tumore della mammella una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore, e dall'altro, dei bisogni del singolo paziente, per ottenere come ricaduta la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo. La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere oggi governabile il sistema. Le proposte contenute nel documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito del gruppo di lavoro che ha redatto questa prima edizione, aggiornarla alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento.

Epidemiologia

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

Si stima che nel 2020 verranno diagnosticati circa 55.000 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 diagnostico ed anche ai progressi terapeutici (<https://www.aiom.it>).

Obiettivi- 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;
- Formazione ed addestramento continuo degli operatori;
- 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 mediante l'utilizzo di linee guida redatte dalle società scientifiche accreditate (FONCAM – ANISC – SENONETWORK – SIAPEC – AIOM – AIRO – SIGU - SIRM) e mediante l'utilizzo di un database informatico;
- 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, raccolti nel database informatico ed utilizzabili per audit periodici, che possono essere utilizzati per verificare l'applicazione del percorso;
- Segnalare eventuali scostamenti dalle decisioni diagnostico-terapeutiche esplicitate nel percorso con relativo razionale.

RISULTATI ATTESI

- Riduzione dei tempi di attesa

- Ottimizzazione dei servizi
- Riduzione della migrazione sanitaria
- Riduzione dei costi della spesa sanitaria
- Soddisfazione delle pazienti

PERIODO DI VALIDITÀ

Validità del PDTA 2 anni

DESTINATARI DEL PDTA

Nell'ambito del PDTA vengono fatte confluire i pazienti che presentano un sospetto o una diagnosi accertata di neoplasia maligna della mammella.

Il PDTA prevede la presa in carico della paziente e la successiva attivazione del necessario iter diagnostico-terapeutico. La paziente avrà quindi il PDTA come permanente riferimento nel prosieguo del suo percorso terapeutico e riabilitativo.

STRUTTURA BU SECONDO CRITERI EUSOMA

Core TEAM:

Radiologi dedicati (1000 esami mammografici pro/anno)	2
Anatomopatologi dedicati (50 campioni biotici; 50 campioni da intervento chirurgico; 25 biopsie da neoplasie metastatiche)	2
Chirurghi senologi (almeno 50 interventi di carcinoma mammario/anno o almeno il 50% della casistica operatoria /annua di carcinoma mammario come primo operatore)	2
Oncologi medici (almeno 50 pazienti con neoplasia mammaria in stadio iniziale e 25 pazienti metastatiche/anno)	2
Radioterapisti (almeno 50 pazienti con neoplasia mammaria in stadio precoce; necessaria anche esperienza in trattamento radiante palliativo)	2
Infermieri dedicati con attività 100% su Breast Cancer	2
Data Manager responsabile della raccolta dati e della gestione degli audit clinici	1

Attori previsti a supporto (Team multidisciplinare allargato):

- Psico-oncologo
- Geriatra
- Farmacista
- Medico nucleare
- Fisioterapista
- Chirurgo plastico
- Radiologi interventisti
- Palliativista
- Genetista
- Ginecologo (esperto in onco-fertilità)

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'équipe dei professionisti coinvolti.

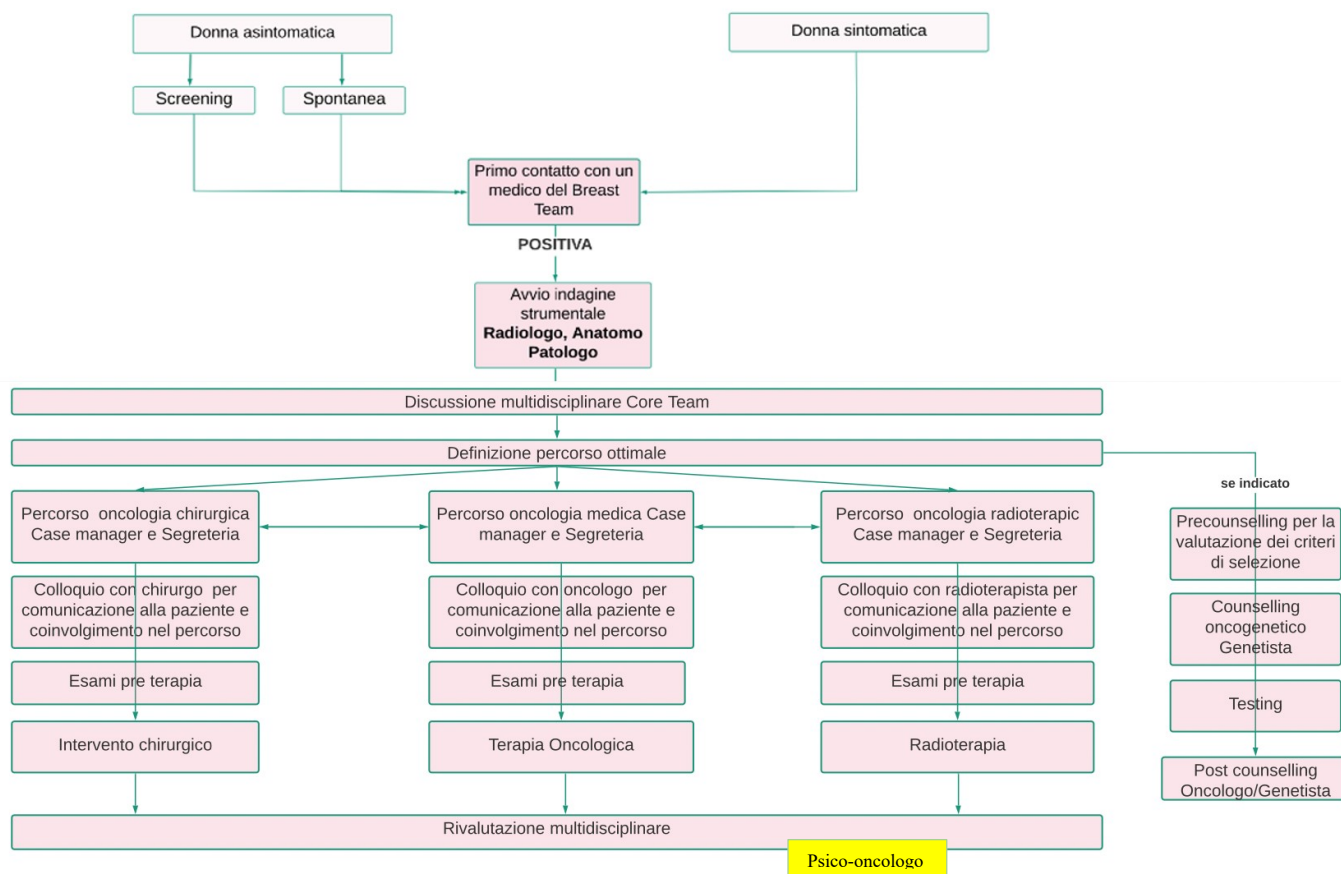
Almeno 1 volta all'anno il Responsabile generale organizza un incontro di riesame (audit clinico) la cui partecipazione è rivolta a tutti coloro che ricoprono ruoli di responsabilità all'interno del PDTA. Il Responsabile generale del PDTA potrà convocare incontri aggiuntivi in base alle necessità rilevate. 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.

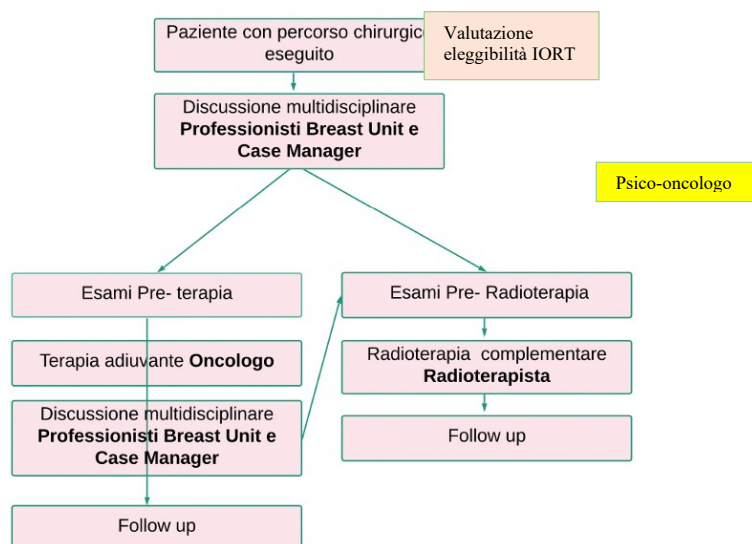
I risultati di tale attività di verifica sono verbalizzati.

Descrizione Flow Chart

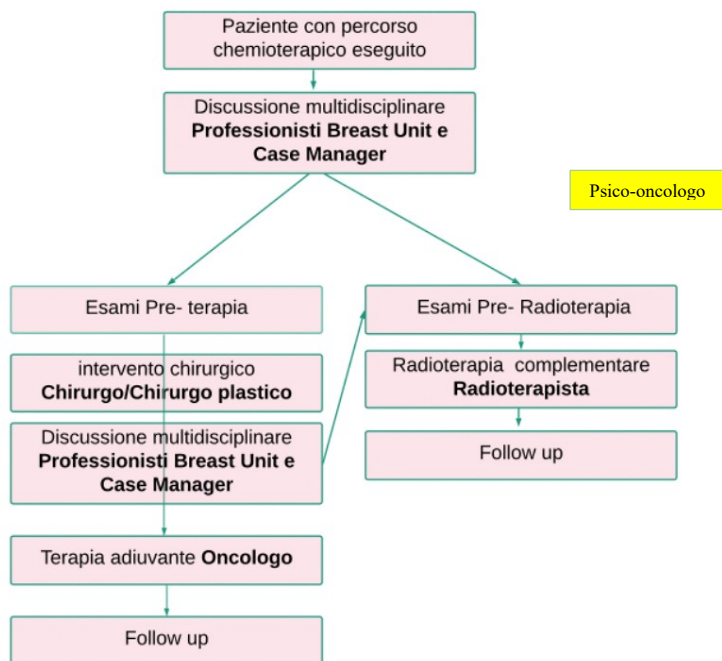
Logigramma generale Breast Unit



Logigramma percorso per pazienti in stadio iniziale e suscettibili da linee guida a programma di chirurgia d'emblee:



Logigramma percorso per pazienti sottoposti a terapia medica iniziale (NAC)



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 psicoemotivo della persona dovuto alla malattia.

SPIEGAZIONE DEL PERCORSO

SCREENING (con ottimizzazione del percorso istituzionalizzato e reso efficace anche con il coinvolgimento della medicina di base a l'afferenza stringente ai centri BU più vicini)

ACCOGLIENZA E ACCESSO

- **FASE DIAGNOSTICA**
- **FASE DI STADIAZIONE**

SCELTA TERAPEUTICA COLLEGIALE PRE-CHIRURGICA:

- **TERAPIA CHIRURGICA**
- **TERAPIA MEDICA NEOADIUVANTE**
 - ◆ **TRATTAMENTO RADIANTE INTRAOPERATORIO IORT**

SCELTA TERAPEUTICA COLLEGIALE POST-CHIRURGICA

- **TERAPIA MEDICA ADIUVANTE**
- **RADIOTERAPIA ADIUVANTE**

FOLLOW-UP

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. 2019-2021, deve essere riallineato e deve tenere conto delle raccomandazioni, per la ripresa delle attività, formulate dall' Osservatorio Nazionale Screening,

La programmazione degli esami dovrà essere modulata con i più moderni sistemi di comunicazione (Call-center 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.

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 counseling in tutte le fasi del programma;

Per raggiungere e mantenere standard di elevata qualità, e garantire quindi un'ampia partecipazione agli screening mammografici proponiamo in fase iniziale di somministrare a ciascun MMG di un database delle pazienti in età da screening, indirizzate nell'arco dell'anno e successiva esecuzione della mammografia in modo che a fine del 2023 si possa avere una corretta valutazione dei territori non sensibili alla prevenzione e allo scopo di capire se la disaffezione della popolazione è di tipo orografico o fiduciario.

L'obiettivo di tale proposta è ottenere per il 2023, il superamento dei dati di afferenza allo screening relativi al 2019: sono stati effettuati 22.574 inviti con un'estensione, su base annua, del 22,94% e un'adesione del 40,70%. Per le convenzioni 2023 dei gabinetti radiologici numerosi in tutte le province indispensabile la condizione di segnalare le pazienti in età da screening con semplice comunicazione telefonica.

Indicazione per il primo livello centri di screening:

- Necessaria altresì produzione di database completo per tutte le province delle pazienti sensibili a screening mammografico entro dicembre 2022.
- Verifica dopo 12 mesi programmata dell'adesione.
- Verifica dell'efficacia dei centri di prenotazione screening (telefonici e via web)

Centri di screening pubblici attivi ad agosto 2022

Area Nord

Cosenza	Cetraro
	Quattromiglia
	San Giovanni in Fiore
	Rossano
	+ Unità mobile

Area Centro

Crotone	San Giovanni di Dio (Ospedale)
----------------	---------------------------------------

Catanzaro	POLT
	Catanzaro Lido
	Soverato

Vibo Valentia	Ospedale Iazzolino
----------------------	---------------------------

Area Sud

Reggio Calabria	Polistena
	Locri

Entro il 30 novembre 2022 inventario della dotazione tecnica dei centri pubblici.

Mappatura dei gabinetti radiologi privati convenzionati autorizzati allo screening e loro contributo a doppia lettura con i centri pubblici.

Indicazioni orientamento paziente a secondo livello di screening:

ASP Cosenza/Area Nord: Centro screening soddisfa le necessità diagnostiche.

Area Centro:

ASP di Crotone: soddisfa il secondo livello fino alla microbiopsia

ASP di Vibo Valentia: autorizzato per ecografia e RM mammario

ASP di Catanzaro: secondo livello completo per POLT.

Area SUD

Reggio Calabria: non è noto alcun Centro che possa soddisfare il secondo livello

Tutte le pazienti afferenti allo screening, con dato positivo, possono essere individuate ed indirizzate alle BU del territorio per le valutazioni chirurgiche pre-biottiche.

Altre tipologie di accesso:

Per le donne dai 45 anni che vogliono mantenere rapporto fiduciario con gabinetto radiologico convenzionato e che accedano a tale servizio con impegnativa con codice D03 si deve prevedere rapporto collaborativo con tali istituzioni in modo da garantire la sorveglianza anche di tale popolazione. Tale sistema deve trovare sempre nel MMG collaborazione al fine di diventare efficace nella prevenzione.

Nella stessa misura, questa modalità di accesso potrebbe essere contemplata anche per le donne in follow up da precedente neoplasia mammaria operata con tempo dalla diagnosi superiore a 5 anni.

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 attraverso le seguenti modalità:

- Attraverso impegnativa e accesso CUP
- Telefonando al numero verde dedicato per BU di riferimento/supporto associazione volontariato
- Inviando una mail all'indirizzo [email](#) dedicato BU di riferimento

L'esame clinico ad opera del medico di medicina generale è (o dovrebbe essere) il primo tempo del percorso. È obiettivo da perseguire la consuetudine all'esame clinico sistematico delle donne (anche asintomatiche) in particolare delle ultrasessantenni 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**, donne in

FOLLOW-UP

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 con 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 dalla Case Manager e, se necessario, ha un primo colloquio con la Psiconcologa. 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

FASE DIAGNOSTICA

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 immunoistochimica. 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 istaurare dei rapporti di collaborazione attiva con le strutture accreditate per i Lea regionali al fine di implementare il sistema sanitario regionale.

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 linfatici 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 immunoistochimica 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. La S.C. di Anatomia Patologica aderisce al controllo di qualità esterno UKNEQAS per ER e PGR in immunoistochimica.

Lo studio dell'espressione proteica di HER2/neu viene effettuata in tutti i tumori primitivi mammari con metodi di immunoistochimica 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. La S.C. di Anatomia Patologica ha aderito a controllo di qualità esterno per FISH – PathVysion promosso dalla ditta assegnataria.

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.

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, siero-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 radialscar, il tumore filloide, le lesioni mucocoele-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.

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.

FASE DECISIONALE

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.

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 anestesilogica. 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.

FASE TERAPEUTICA

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 antiblastica 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 o in combinazione. Nei tumori HER2+ deve essere considerato trattamento con farmaci anti her2 (Trastuzumab).

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 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)

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.

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

APPROCCIO CHIRURGICO

In fase pre-chirurgica sono richiesti i seguenti esami: radiografia torace, ecografia addome e pelvi ed elettrocardiogramma, 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 repere metallico o semplicemente mediante una traccia sulla cute.

Se i linfonodi sono clinicamente negativi, viene eseguita l'infoscintigrafia 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 biotipica 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 reperti il linfonodo sentinella in caso di accertata neoplasia infiltrante vi siano linfonodi clinicamente e/o radiologicamente sospetti o certi per localizzazione di malattia vi sia riscontro intra operatorio di metastasi del LS. È differita a un tempo successivo se si ha riscontro di metastasi all'esame istologico definitivo del LS.

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.

Attualmente le pazienti affette da tumore alla mammella che afferiscono all'Azienda Ospedaliera universitario di mater domini, possono avvantaggiarsi di avere a disposizione tutte le metodiche ricostruttive esistenti e che attualmente la chirurgia plastica possa offrire.

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 peduncolato (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.

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Le indicazioni a radioterapia adiuvante nelle pazienti sottoposte a trattamento chirurgico conservativo e a mastectomia seguono le linee guida nazionali ed internazionali AIRO e NCCN così come definito nel protocollo interno.

- **Radioterapia dopo chirurgia conservativa**

L'irradiazione della mammella in toto rappresenta il trattamento standard dopo chirurgia conservativa (categoria di evidenza 1 del NCCN). Nonostante l'assenza di studi randomizzati, si raccomanda l'irradiazione delle stazioni sovra-infralaveari omolaterali in pazienti con 4 o più linfonodi ascellari positivi. Quando 1-3 linfonodi ascellari sono positivi, l'eventuale indicazione al trattamento radiante sulle stazioni linfonodali può essere valutata in base alla copresenza di due o più fattori di rischio (età della paziente, dimensioni, grading e stato recettoriale della neoplasia, numero di linfonodi positivi, rapporto linfonodi positivi/linfonodi escissi).

- **Radioterapia dopo mastectomia totale**

L'irradiazione della parete toracica e delle stazioni di drenaggio linfonodale è indicata nei seguenti casi:

- a) Nei T3N+ e nei T4 qualsiasi N. Nei T3N0, in base ai fattori di rischio, il trattamento potrebbe essere somministrato sulla sola parete toracica o non essere effettuato
- b) Tumore di qualsiasi dimensione con estensione alla parete toracica, al muscolo pettorale, alla cute, indipendentemente dallo stato linfonodale
- c) Tumore di dimensioni fino a 5 cm (T1-2) con metastasi ai linfonodi ascellari in numero uguale o superiore a 4
- d) Presenza di margini positivi, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio

Nelle pazienti con malattia T1-2 e un numero di linfonodi positivi da 1 a 3, sono stati identificati fattori prognostici (età inferiore a 40-45 anni, dimensioni tumorali uguali-superiori a 3,5-4 cm, 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 presenza dei quali, senza RT, il rischio di recidiva loco regionale può superare il 20%, con conseguente impatto negativo sulla sopravvivenza globale. Pertanto, pur in assenza di risultati di studi clinici randomizzati, si suggerisce di informare adeguatamente la paziente sull'indicazione ad un trattamento radiante postoperatorio.

Al termine del percorso diagnostico-terapeutico, alla paziente, viene rilasciata una relazione clinica dettagliata e relativi appuntamenti per la successiva visita di Follow-Up.

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 dall'attuale indicazione regionale (DCA 127/ 06-10-21).

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-; ad integrazione dei parametri clinici noti: nelle pazienti 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	

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 le Aziende Ospedaliere “Pugliese-Ciaccio” di Catanzaro, “Mater Domini” di Catanzaro, “Annunziata” di Cosenza e “Bianchi-Melacrino-Morelli” di Reggio Calabria, essere inseriti nel nomenclatore tariffario regionale della specialistica ambulatoriale con il codice 91.30.6 -*Test genomici per patologia mammaria neoplastica in stadio precoce istologicamente diagnosticata* - a totale carico del Servizio sanitario nazionale, senza oneri a carico dei cittadini.

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.

Note:

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.

A partire dall'anno 2022, ciascuna Breast Unit è tenuta a far pervenire alla Regione Calabria - Dipartimento Tutela della Salute, entro e non oltre il termine del 10 gennaio, 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 il 31 gennaio 2022 ed il rimborso economico alle Aziende Ospedaliere.

LA TERAPIA RIABILITATIVA POST-CHIRURGICA

Le pazienti con neoplasia mammaria, previa richiesta del Chirurgo, possono essere visitate ed eventualmente sottoposte a trattamento fisioterapico sia nella fase preoperatoria, per evitare che situazioni patologiche funzionali preesistenti alla malattia possano compromettere l'iter del trattamento, sia nella fase postoperatoria per evitare o controllare tutte le eventuali complicanze che possono compromettere l'iter terapeutico e il periodo post-operatorio. L'intervento riabilitativo è parte integrante della terapia

oncologica chirurgica conservativa della mammella e si propone di rispondere ai bisogni conseguenti alla perdita di funzione corporea, alla disabilità e alla ridotta partecipazione sociale. Per tutte le pazienti sottoposte ad intervento di dissezione ascellare, come pure quante abbiano subito un intervento di ricostruzione immediata post-mastectomia, viene richiesta la valutazione dello specialista fisiatra, con inizio del trattamento secondo cadenze e modalità diverse da intervento ad intervento. La vision è fortemente orientata a consentire un percorso che conduca, fin dalla presa in carico precoce, nella quale si vuole facilitare il recupero della menomazione (esempio le limitazioni della motilità della spalla, i dolori al cingolo e al rachide, le retrazioni cicatriziali, la neuropatia, il linfedema ecc.) ad un intervento che faciliti la gestione della disabilità nelle attività di vita quotidiana (l'utilizzo dell'arto superiore in attività di base e strumentali domestiche e lavorative).

In caso di asportazione di linfonodo sentinella la valutazione fisiatrica in corso di ricovero o successivamente allo stesso verrà richiesta qualora la paziente riferisca sintomi riconducibili all'intervento stesso.

INTERVENTO PSICOLOGICO

Psico-oncologo

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 evidenzia un quadro di disadattamento alla condizione di malattia.

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.

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.

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 del Policlinico Universitario "Mater Domini" di Germaneto ed il Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia Universitaria AOU "Pugliese- Ciaccio" 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.

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, circa un 18% di essi possono definirsi come forme familiari mentre il 10-13% è dovuto ad una predisposizione ereditaria correlata a geni ad alta e 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**, **NF1**, **PALB2**, **PTEN**, **STK11**, **TP53** 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**. 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 "**Consulenza Genetica Oncologica (CGO) Pre-Test**" durante la quale è stimata la probabilità a priori della presenza di mutazioni predisponenti ed una "**Consulenza Genetica Oncologica (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 . La normativa nazionale prevede oggi l'obbligatorietà della consulenza genetica nell'offerta di un test genetico.

PROGRAMMAZIONE REGIONALE

Laboratori di Genetica Medica delle Breast Unit

Cosenza:

Catanzaro: UOC GENETICA MEDICA -AOU MATER DOMINI

Reggio Calabria : UOSD GENETICA MEDICA – GOM

Laboratori certificati per analisi genomiche tissutali nel carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce:

Cosenza:

Catanzaro: UOC ANATOMIA PATOLOGICA – AO PUGLIESE CIACCIO

Reggio Calabria: UOSD GENETICA MEDICA/UOC ANATOMIA PATOLOGICA- GOM

Genetisti medici delle Breast Unit

Cosenza:

Catanzaro: UOC GENETICA MEDICA -AOU MATER DOMINI

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, Consultori 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

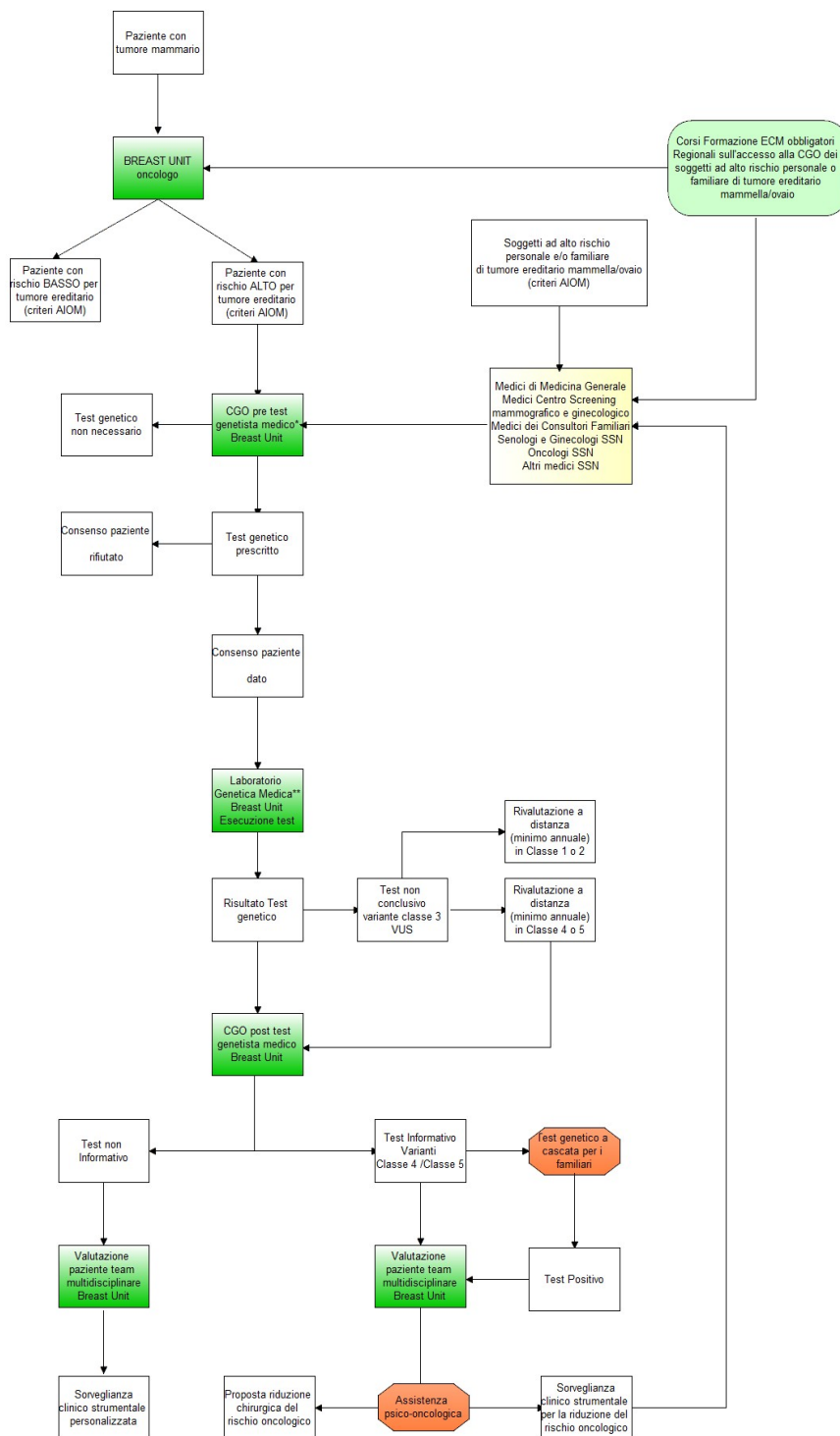
Chi: Genetista medico della Breast Unit

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

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

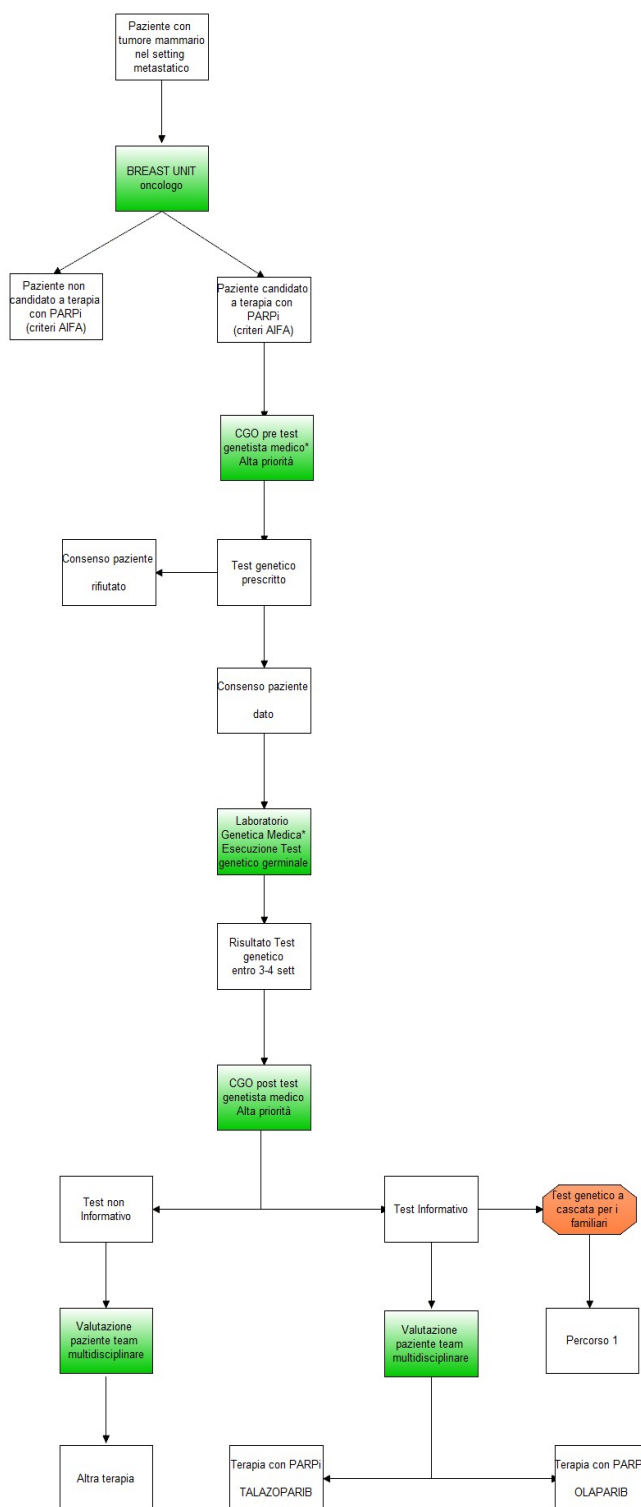
Come: prescrizione test genetico con impegnativa SSN

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

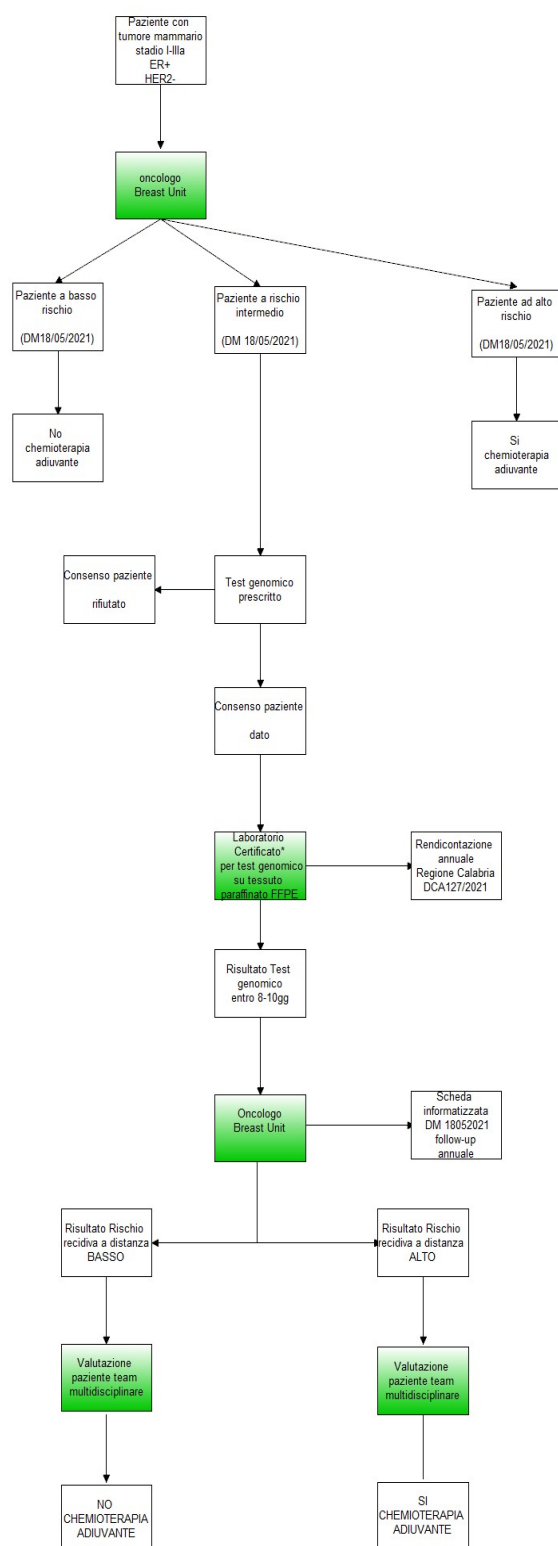
PERCORSO GENETICO 3
ACCESSO AL TEST GENOMICO DI ESPRESSIONE TISSUTALE
PER IL CARCINOMA MAMMARIO ORMONORESPONSIVO IN STADIO PRECOCE

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

ATTENZIONE

- Ai sensi del DCA Regione Calabria 127/2021 il test genomico deve essere prescritto con il codice 91.30.6 -Test genomici per patologia mammaria neoplastica in stadio precoce istologicamente diagnosticata ed è a totale carico del Servizio sanitario nazionale, senza oneri a carico dei cittadini.
- Ai sensi del DM 18 maggio 2021 il centro preposto alla prescrizione del test genomico 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.
- Ai sensi del DCA Regione Calabria 127/2021 a partire dall'anno 2022, ciascuna Breast Unit è tenuta a far pervenire alla Regione Calabria - Dipartimento Tutela della Salute, entro e non oltre il termine del 10 gennaio, 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 il 31 gennaio 202

PERCORSO GENETICO 3



* I Laboratori certificati sono i laboratori presenti all'interno degli HUB ospedalieri in cui è allocata la Breast Unit che sono stati certificati alla esecuzione dello specifico test genomico tissutale di espressione

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:

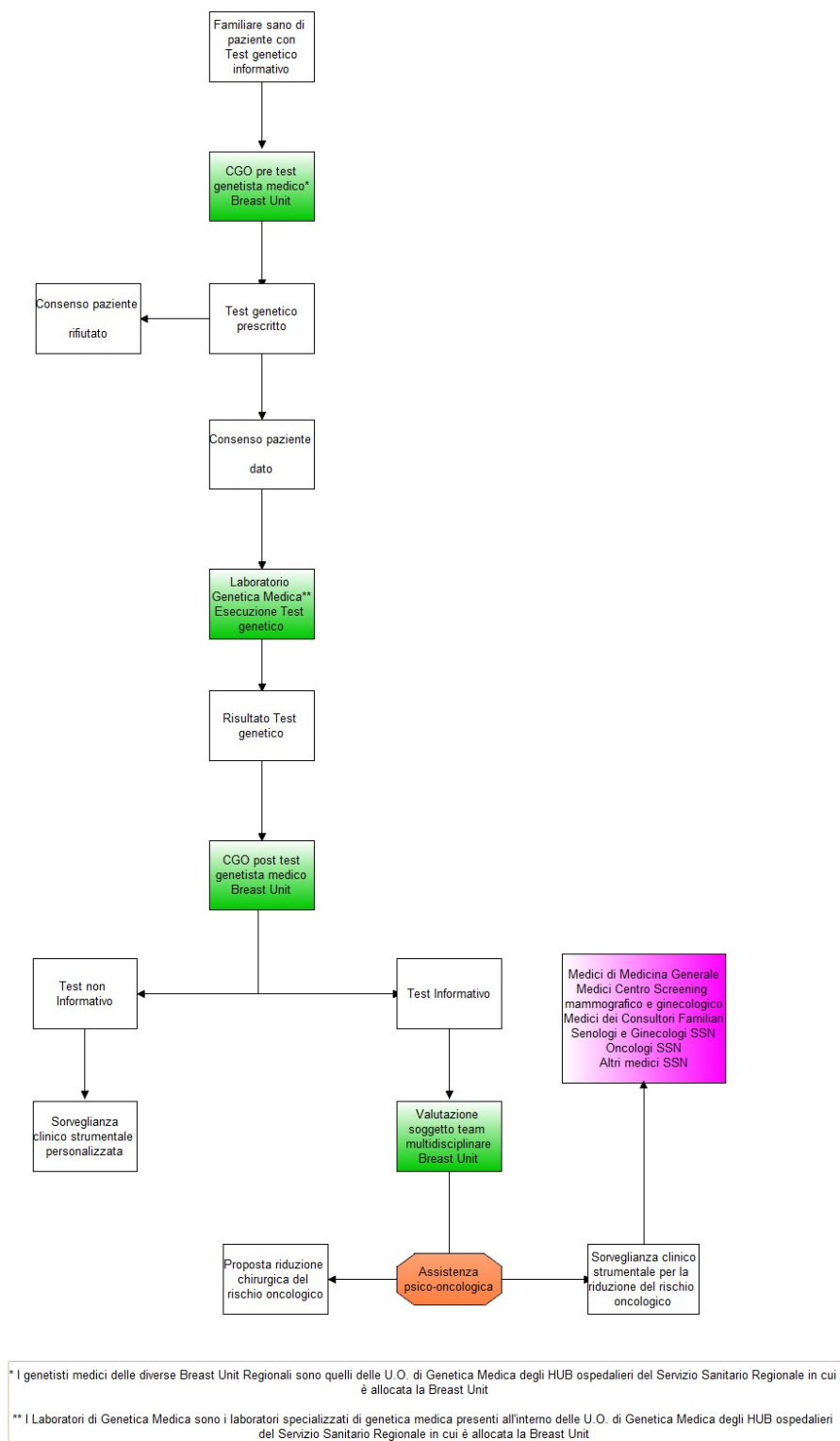
Lo **screening a cascata** determina se i membri della famiglia asintomatici sono portatori della mutazione identificata e propone opzioni di gestione per ridurre il rischio oncologico. Il test genetico è quindi proponibile nei familiari sani, maschi e femmine, generalmente con più di 18 anni, di un 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



**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 ovocitario.

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 al momento, 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 chemio-prevenzione 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
Donne	Mutazioni BRCA1 72% (65% - 79%) Mutazione BRCA2 69% (61% - 77%) Popolazione generale: 12,3%	Mammella	Visita senologica Ecografia dai 25aa o dai 10 anni prima del tumore più giovane in famiglia. L'ecografia potrebbe essere evitata in quelle che eseguono RM.	Semestrale
			Mammografia dai 25aa o dai 10 anni prima del tumore più giovane in famiglia	Annuale
			Mammografia dai 70aa fino ai 74aa	Biennale
			Risonanza magnetica (MRI) con MdC dai 25aa o dai 10 anni prima del tumore più giovane in famiglia.	Annuale
			Nelle donne di età inferiore ai 35 aa potrebbe essere evitata la mammografia	
	Mutazione BRCA1 44% (36% - 53%) Mutazione BRCA2 17% (11% - 25%) Popolazione generale: 1,4%	Ovaio	Visita ginecologica Ecografia pelvica transvaginale dai 30-35aa	Semestrale
			CA-125 sierico dai 30-35 anni	Semestrale
	Mutazioni BRCA1 1-4%, Mutazioni BRCA2 3-5%	Pancreas	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
	Mutazioni BRCA1 0.7 - 1.6%, Mutazioni BRCA2 3.5%	Stomaco	Gastrosopia	Annuale Emergente
Uomini	Mutazioni BRCA1 2-6% Mutazioni BRCA2 7-13%	Mammella	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
	Mutazioni BRCA1 -- Mutazioni BRCA2 27%	Prostata	PSA sierico e visita urologica dai 35-40aa	Annuale
	Mutazioni BRCA1 1-4%, Mutazioni BRCA2 3-5%	Pancreas	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
	Mutazioni BRCA1 0.7 - 1.6%, Mutazioni BRCA2 3.5%	Stomaco	Gastrosopia	Annuale Emergente

- **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
ATM	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
CHEK2	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
NF1	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
CDH1	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
PALB2	Forte	41–60	Cancro ovarico Cancro pancreatico (rischio moderato)	Mammografia annuale e considerare MRI con contrasto a partire dai 30aa Discussione opzione RRM	
PTEN	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)
STK11	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 partire dai 8–10aa, quindi ogni 2-3 aa MRI/MRCP pancreatica Visita ginecologica e pap-test annuale dai 18–20aa
TP53	Forte	> 60	Li-Fraumeni syndrome	Mammografia annuale prendendo in considerazione MRI mammella con contrasto Discussione opzione RRM	Vedi Li-Fraumeni syndrome
BARD1	Limitata		Nessuno	Mammografia annuale e MRI mammella a partire dai 40aa Evidenze insufficienti per RRM,	
BRIP1	Limitata		Cancro ovarico	Dati insufficienti	Considerare RRSO a 45–50aa
NBN	657del5 mutation		Cancro ovarico (limitato)	Dati insufficienti	Dati insufficienti
MSH2 MLH1 MSH6 PMS2 EPCAM	Limitata	< 15	Cancro Ovarico Cancro Pancreatico (escluso PMS2) Lynch syndrome	Dati insufficienti	Vedi Lynch syndrome
RAD51C	Limitata	15–40	Cancro Ovarico	Dati insufficienti	Considerare RRSO a 45–50aa
RAD51D	Limitata	15–40	Cancro Ovarico	Dati insufficienti	Considerare RRSO a 45–50aa

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

RAGGIO DEL 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.

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.

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.

Indicatori di produzione

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

Indicatori di processo

Indicatore	Benchmark	Significato	Fonte
Proporzione dei pazienti discussi nelle	≥ 90%	Appropriatezza di	Linee guida

riunioni multidisciplinari		diagnosi e cura	AIOM
Proporzione di pazienti avviate ad intervento con mammografia, ecografia (dove indicata), prelievo cito-microistologico e visita preoperatoria	$\geq 90\%$	Adeguatezza della stadiazione	“Rete centri senologia” Ministero della salute
Proporzione di pazienti con RMN pre-intervento	$\geq 80\%$	Adeguatezza della stadiazione	Linee guida AIOM
Proporzioni di pazienti che eseguono intervento chirurgico di asportazione di neoplasia maligna in 30 giorni da quando è posta l’indicazione.	$\geq 80\%$	Adeguatezza dei tempi di espletamento della prestazione chirurgica.	Linee guida AIOM
Proporzione dei pazienti con carcinoma invasivo sottoposte a terapia medica Neoadiuvante, se indicata, in 14 giorni dalla diagnosi	$\leq 90\%$	Adeguatezza dei tempi di espletamento della terapia medica	Linee guida AIOM
Proporzione dei pazienti sottoposti a terapia adiuvante, se indicata, in 6 settimane dall’intervento chirurgico	$\geq 90\%$	Valutazione dell’intervallo intercorso tra l’intervento chirurgico e l’espletamento della terapia	Linee guida AIOM
Proporzione dei pazienti sottoposti a radioterapia entro 30 giorni dal termine della chemioterapia adiuvante	$\geq 90\%$	Valutazione dell’intervallo intercorso tra la chemioterapia adiuvante e l’espletamento della radioterapia	Linee guida AIOM
Proporzione di pazienti affetti da tumore in fase precoce (pT1) a cui viene offerto un intervento conservativo	$\geq 85\%$	Appropriatezza di trattamento	Linee guida ASCO
Proporzione di pazienti affette da carcinomi in situ in cui non è praticata la dissezione ascellare	$\geq 85\%$	Appropriatezza di trattamento	Linee guida NCCN
Proporzioni di pazienti in cui in caso di linfonodi positivi è praticata la dissezione	$\geq 95\%$	Appropriatezza di	Linee guida BASO

ascellare (in caso di dissezione ascellare Numero di linfonodi asportati > 10)		trattamento	
Proporzione del tasso di identificazione del linfonodo sentinella per un'accurata stadiazione dell'ascella	≥90%	Identificazione del linfonodo sentinella	Linee guida NCCN
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	>90%	Appropriatezza di trattamento	Linee guida BASO
Proporzione delle pazienti affette da carcinoma mammario con recettori ormonali positivi a cui viene offerto un trattamento adiuvante di tipo ormonale per 5 anni	>80%	Appropriatezza di trattamento	Linee guida ESMO
Proporzione delle pazienti affette da carcinoma mammario non ormonoresponsivo a cui viene offerto trattamento chemioterapico	≥80%	Appropriatezza di trattamento	Linee guida ESMO
Proporzione delle pazienti che si sottopongono a chemioterapia adiuvante a cui viene proposto un trattamento con antracicline	>70%	Appropriatezza di trattamento	Linee guida ESMO
Proporzione delle pazienti con tumori unicentrici superiori a 2,5 cm di diametro che ricevono terapia medica prechirurgica	>70%	Appropriatezza di trattamento	Linee guida ESMO
Proporzione delle pazienti con linfoedema dell'arto superiore nei 24 mesi successivi al trattamento chirurgico	≤10%	Appropriatezza di trattamento	
Proporzione delle pazienti con mammografia nei 18 mesi successivi all'intervento chirurgico	≥90%	Monitoraggio di eventuali recidive e tumori metacroni della mammella laterale	Linee guida AIOM
Proporzione di pazienti con tempo di attesa del referto istologico completo ≤20	≥80%	Appropriatezza tempo-	Parere degli

giorni (RO, HER2, Ki67)		Intervento	esperti
-------------------------	--	------------	---------

Indicatori di performance

Indicatore	Benchmark	Significato	Fonte
Proporzione di pazienti con lesioni neoplastiche invasive a cui viene eseguita asportazione radicale (margini indenni > 1 mm all'intervento chirurgico definitivo)	≥95%	Appropriatezza di trattamento	Linee guida BASO
Proporzione di svuotamento ascellare in seguito a diagnosi di linfonodo sentinella positivo	≥ 95%	Appropriatezza di trattamento	Linee guida BASO

Indicatori di esito

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

Nota Bene: Il presente documento sarà oggetto di revisione ed aggiornamento alla luce di eventuali variazioni normative, tecnologiche, scientifiche o di contesto.

BIBLIOGRAFIA

- Linee Guida ASCO - www.asco.org
- Linee Guida AIOM - www.aiom.it
- Linee Guida ROL NCCN - www.nccn.org
- Linee Guida EUSOMA - www.eusoma.org;
- Linee Guida AIRO - www.radioterapiaitaliana.it
- Linee Guida SIGU – www.sigu.net
- 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.