


<p>REGIONE PIEMONTE</p> <p>A.O.U. "MAGGIORE DELLA CARITA' " - NOVARA ASL VC - AZIENDA SANITARIA LOCALE DI VERCELLI</p>
<p>PDTA INTERAZIENDALE NEOPLASIE MAMMARIE</p>

SOMMARIO

SOMMARIO.....	1
RESPONSABILITÀ.....	3
COMPOSIZIONE GIC INTERAZIENDALE.....	4
GIC - REGOLAMENTO.....	5
NEOPLASIE DI PERTINENZA DEL GIC.....	6
CONTESTO EPIDEMIOLOGICO, CLINICO E SERVIZI DISPONIBILI.....	6
NOTA 1 - CENTRO HUB.....	6
PDTA TUMORE MAMMELLA.....	8
FLOW CHART FASE DIAGNOSTICA.....	8
DESCRIZIONE SINTETICA DELL'ITER DIAGNOSTICO.....	9
ALGORITMO DIAGNOSTICO -TERAPEUTICO.....	9
NOTA 1.1 - ACCESSO ALLA BREAST UNIT.....	9
NOTA 1.2 - VISITA SPECIALISTICA CHIRURGICA.....	12
NOTA 2.1 - MAMMOGRAFIA.....	13
NOTA 2.2 - ECOGRAFIA.....	14
NOTA 2.3 - MAMMOTOME.....	15
NOTA 2.4 - RM.....	15
NOTA 2.5 - CITO-ISTOLOGIA.....	15
NODULO.....	15
NODULO + LINFONODO.....	16
NOTA 3 - VISITA CAS.....	16
NOTA 4 - VISITA GIC.....	17
NOTA 5 - COLLOQUIO CON IL/LA PAZIENTE.....	18
FLOW CHART FASE TERAPEUTICA.....	19
FLOW CHART FASE RICOSTRUTTIVA.....	20
DESCRIZIONE SINTETICA DEI TRATTAMENTI.....	21
NOTA 1 - MALATTIA LOCO - REGIONALE AVANZATA NON METASTATICA.....	21
NOTA 2 - TERAPIA NEOADIUVANTE.....	22
NOTA 2.1 - CHEMIOTERAPIA.....	22
NOTA 2.2 - ORMONOTERAPIA.....	23
NOTA 3.1- STADIAZIONE.....	23
NOTA 3.2- RICHIESTA UNIFICATA PET.....	24
NOTA 4 - LINFOSCINTIGRAFIA.....	24
NOTA 5.1 - CHIRURGIA SENOLOGICA.....	25
NOTA 5.2 - TIPOLOGIA INTERVENTO.....	25
NOTA 6 - RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT).....	27
NOTA 7 - CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA.....	27
NOTA 8 - RIVALUTAZIONE GIC POST CHIRURGICA.....	28
NOTA 9 - BASSO RISCHIO.....	28
NOTA 10 - TERAPIA MEDICA.....	29
NOTA 10.1 - CHEMIOTERAPIA.....	31
NOTA 10.2 - ORMONOTERAPIA (OT) ORMONOTERAPIA.....	33
NOTA 11 – RADIOTERAPIA.....	35

NOTA 1 – NEOPLASIE IN SITU	39
NOTA 13 - COUNSELING GENETICO	41
NOTA 14 - MALATTIA METASTATICA.....	42
FLOW CHART PERCORSO ORGANIZZATIVO FASE DIAGNOSTICA I	44
FLOW CHART PERCORSO ORGANIZZATIVO FASE DIAGNOSTICA II.....	45
FLOW CHART PERCORSO ORGANIZZATIVO FASE TERAPEUTICA	46
ALTRE PROCEDURE CORRELATE AL FOLLOW UP	48
ALLEGATI	48

RESPONSABILITÀ

Qualifica	Nome	Firma
Direttore Generale AOU Novara	Dr. Mario MINOLA	f.to in originale
Direttore Generale ASL Vercelli	Dr.ssa Chiara SERPIERI	f.to in originale
Direttore Sanitario AOU Novara	Dr. Roberto SACCO	f.to in originale
Direttore Sanitario ASL Vercelli	Dr. Arturo PASQUALUCCI	f.to in originale
Direttore DSPO AOU Novara	Dr. Andrea CAPPONI	f.to in originale
Direttore DSPO ASL Vercelli	Dr.ssa Emanuela PASTORELLI	f.to in originale
Direttore DlpSA AOU Novara	Dott.ssa Cristina TORGANO	f.to in originale
Direttore ff SITROP ASL Vercelli	Dott.ssa Lidia CARNEVALE	f.to in originale
Direttore Breast Unit AOU Novara e Coordinatore GIC Interaziendale	Prof. Renzo Luciano BOLDORINI	f.to in originale
Referente Aziendale per la Rete Oncologica (indicatori)- ASL Vercelli	Dr.ssa Sara MARCHISIO	f.to in originale
Responsabile Qualità - Referente Aziendale per la Rete Oncologica AOU Novara	Dr.ssa Donatella CHIARINOTTI	f.to in originale
Presidente LILT Novara	Dr.ssa Giuseppina GAMBARO	f.to in originale
Presidente LILT Vercelli	Dr. Ezio BARASOLO	f.to in originale
Direttore Dipartimento Rete Oncologia Piemonte e Valle d'Aosta	Dr. Oscar BERTETTO	

Data di approvazione	07/06/2018
Periodicità di revisione	Annuale
Data prossima revisione	31/12/2019
Modalità di diffusione interna	<p>Il Documento è integralmente diffuso ai Direttori, Referenti Qualità e CPSE delle SSCC interessate. E' loro responsabilità garantire l'applicazione dei contenuti e sorvegliare la congruenza dei comportamenti clinici dei singoli operatori.</p> <p>Copia ufficiale validata (pdf non modificabile) è pubblicata sul sito:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ AOU Novara: sito intranet aziendale (Standard Aziendali) ✓ ASL Vercelli : sito intranet aziendale <p>Copia cartacea firmata è archiviata presso</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ SC Direzione Sanitaria - VRQ AOU "Maggiore della Carità" - Novara ✓ SC Direzione Sanitaria - ASL Vercelli <p>Il Documento è integralmente diffuso via mail a Direttori, Referenti Qualità e CPSE SSCC interessate. E' loro responsabilità garantire l'applicazione dei contenuti e sorvegliare la congruenza dei comportamenti clinici dei singoli operatori. Copia ufficiale del Percorso (pdf protetto) è pubblicata sui siti intranet aziendali. (AOU Novara:Standard Aziendali). Copia cartacea è archiviata presso la SC referente del percorso</p>
Copia cartacea presso la Direzione Dipartimento Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta	

AOU NOVARA - ASL VC GIC INTERAZIENDALE NEOPLASIE MAMMARIE

COMPOSIZIONE GIC INTERAZIENDALE

Sono indicati:

- con * le discipline che intervengono al GIC a chiamata, non in modo regolare.
- in grassetto i referenti di disciplina.

AOU/ASL VC	STRUTTURA - DISCIPLINA	REFERENTE
AOU	SC Anatomia Patologica	prof. Renzo BOLDORINI
AOU	SC Anatomia Patologica	dr.ssa Cristina BOZZOLA
ASL VC	SC Anatomia Patologica	dr.ssa Maria Luisa MOIA
ASL VC	SC Anatomia Patologica	dr.ssa Donatella PAOLOTTI
AOU	SSVD Chirurgia Senologica	dr. Ivan DODARO
AOU	SSVD Chirurgia Senologica	dr. Eleonora GALLAROTTI
ASL VC	SC Chirurgia	dr. Silvio TESTA
AOU	SC Chirurgia Plastica e Ricostruttiva	dr. Giovanni VERNA
AOU	SC Chirurgia Plastica e Ricostruttiva	dr. Antonio TAVEGGIA
AOU	SC Cure Palliative *	dr.ssa Silvia POLETTI
ASL VC	SSvd Cure Palliative *	dr.ssa Alessandra GALETTO
AOU	SC Medicina Nucleare *	dr. Gian Mauro SACCHETTI
AOU	SC Oncologia	prof.ssa Alessandra GENNARI
AOU	SC Oncologia	dr.ssa Chiara SAGGIA
AOU	SC Oncologia	dr.ssa Valentina ROSSI
ASL VC	SC Oncologia	dr.ssa Elvira DE MARINO
AOU	SC Psicologia Clinica *	dott.ssa Simona BROVELLI
ASL VC	SC Psicologia Clinica *	dott. Fiorenzo GALETTI
AOU	SC Radiodiagnostica	dr.ssa Anna GAMBARO
AOU	SC Radiodiagnostica	dr.ssa Mariarosa MARZORATTI
AOU	SC Radiodiagnostica	dr.ssa Annamaria RAMPI
AOU	SC Radiodiagnostica	dr.ssa Silvia SANTOCONO
ASL VC	SC Radiodiagnostica	dr.ssa Mariapia SCARPELLI
AOU	SC Radioterapia	dr.ssa Irene MANFREDDA
AOU	SC Radioterapia	dr.ssa Letizia DEANTONIO
AOU	SC Riabilitazione *	dr.ssa Sabrina PASQUA
ASL VC	SC Riabilitazione *	dr.ssa Rossella CERUTI
AOU	Referente Infermieristico	CPSI Maria Pia GARDINI
AOU	Referente Infermieristico	CPSI Patrizia BAGNATI
AOU	Referente Infermieristico	CPSI Antonella PASSALACQUA
ASL VC	Referente Infermieristico	CPSE Daniela FERRAROTTI

GIC - REGOLAMENTO

Coordinatore	Prof. Renzo Luciano Boldorini - Direttore SC Anatomia Patologica AOU - Tel. Segreteria 0321 3733 3374, mail: renzo.boldorini@med.uniupo.it
Segreteria	Segreteria Accettazione Breast Unit: 0321 3733 395 Mail: breastunit@maggioreosp.novara.it
Sede dell'incontro	Aula GIC, Pad. C, Piano 3, AOU Maggiore della Carità di Novara
Periodicità dell'incontro e orario	Incontri settimanali (ogni mercoledì non festivo ore 14.30) come da planner pubblicato sia in rete intranet che internet.(SITO AOU Novara).
Modalità di refertazione	AOU Novara: Verbale informatizzato e archiviato (OKDH) e copia cartacea firmata dai referenti di patologia presenti all'incontro. La scheda, completata in sede di discussione con la proposta terapeutica condivisa, viene validata informaticamente, stampata e fatta firmare da tutti i componenti presenti; in calce vengono aggiunti i nominativi degli Operatori collegati in videoconferenza (con dicitura: "vdc") Tale scheda è archiviata in un apposito raccoglitore ubicato nella segreteria della SC Radioterapia; viene fornita copia ad ogni operatore GIC ASL Vercelli:Nelle more dell'attivazione delle postazioni informatiche dell'AOU NO presso l'ASL VC per l'accesso all'applicativo OKDH, il referto è redatto su format standard condiviso con l'AOU NO, firmato dai referenti di patologia presenti all'incontro e scansionato in pdf. La copia digitale è conservata in apposita cartella intranet aziendale accessibile ad ogni operatore GIC. L'originale firmato è consegnato al paziente.
Descrizione sintetica del funzionamento	<u>Tutti i casi trattati sono discussi in ambito GIC</u> (preoperatori e postoperatori). I casi sono portati in discussione GIC direttamente dagli Specialisti che hanno in carico la paziente. E' disponibile un applicativo dedicato specificatamente ai pazienti Oncologici (per AOU:OKDH) cui hanno accesso unicamente operatori abilitati (con ID e password) che possono condividere, pertanto, tutte le informazioni ivi contenute. In OKDH è presente una apposita agenda di "prenotazione" dei casi da discutere collegialmente, suddivisa per GIC e alimentata dagli stessi specialisti CAS/GIC che hanno peraltro il compito di precompilare la scheda per la presentazione del caso al GIC e di verificare che sia stata eseguita preventivamente una visita CAS e ottenuta l'esenzione 048/ 048T. La scheda, completata in sede di discussione con la proposta terapeutica condivisa, viene validata informaticamente, stampata e fatta firmare da tutti i componenti presenti. La validazione attiva la trasmissione dell'impegnativa dematerializzata comprendente la prestazione 8907.0 - "valutazione multidisciplinare". Non è possibile generare la dematerializzata senza tale passaggio. Copia cartacea firmata è archiviata a cura del Coordinatore GIC. La comunicazione al paziente dell'esito della discussione GIC è demandata allo specialista CAS di riferimento (chirurgo/oncologo/radioterapista, ecc) che proporrà l'iter come da indicazione GIC. In base alle decisioni assunte lo Specialista che dovrà, nel passaggio successivo, prendere in carico il paziente provvede a programmare un appuntamento di prima visita specialistica presso la struttura interessata e a consegnare la scheda GIC. Attraverso il software OKDH il referto GIC risulta visibile a tutti gli operatori (medico infermieristici) coinvolti. Come da procedura aziendale, possono accedere agli specifici GIC unicamente gli operatori abilitati.
Descrizione del percorso assistenziale	Lo specialista che per primo sospetti la presenza di una patologia neoplastica, tramite applicativo aziendale (in AOU OKDH) prenota una visita CAS. La visita comporta una valutazione medica, eseguibile dagli specialisti abilitati a tale funzione e una prima valutazione infermieristica che prenda in considerazione le problematiche assistenziali (psicosociali, presenza di fragilità, presenza/necessità CVC, valutazioni geriatriche, problematiche specifiche). Sull'applicativo aziendale dell'AOU NO, in area dedicata sono presenti schede di valutazione infermieristica CAS (elaborate secondo i dettami proposti dalla ROP- Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta) che devono essere

	<p>compilate da personale formato, in ambiente dedicato, validate informaticamente (ID e password) e consultabili in ambito GIC.</p> <p>Nelle sedi operative dell'Ospedale di Vercelli e di Borgosesia la compilazione delle schede CAS viene effettuata da personale infermieristico formato sulle schede cartacee predisposte in accordo alle indicazioni della ROP. Tali schede sono conservate presso il CAS e rese disponibili per la valutazione GIC. Ulteriori dettagli sulle modalità di gestione della documentazione sono riportate nell'istruzione di lavoro "Invio dei pazienti al CAS (ONC.IL.2113.nn)".</p> <p>La presa in carico delle problematiche del contesto familiare avvengono durante la prima valutazione infermieristica CAS e successivamente condivise con lo Specialista di riferimento.</p> <p>Le schede sono aggiornabili ogni qualvolta venga ritenuto necessaria una rivalutazione, con mantenimento dello storico e possibilità di monitoraggio delle varie problematiche assistenziali, durante tutto il percorso di cura.</p> <p>Durante la Visita GIC problematiche assistenziali eventualmente emerse, durante la valutazione infermieristica CAS, vengono valutate e condivise con il Team.</p>
--	---

NEOPLASIE DI PERTINENZA DEL GIC

Neoplasie Mammarie

CONTESTO EPIDEMIOLOGICO, CLINICO E SERVIZI DISPONIBILI

Descrizione del bacino di utenza	Area AIC3 Piemonte nord est (ex quadrante)
Numero di abitanti del bacino di utenza	Area AIC 3 - ca. 900.000 di abitanti (dati 2015) Novara città - ab. 104.380 ASL NO - ab. 349.773 ASL BI - ab. 178.000 ASL VC - ab. 172.012 ASL VCO - ab. 170.655
Distribuzione dei CAS nel bacino di utenza	CAS AOU - Novara CAS ASL VC (Vercelli e Borgosesia)
Distribuzione dei GIC nel bacino di utenza (GIC di riferimento)	GIC Mammella interaziendale - AOU Novara /ASL Vercelli Nota 1

NOTA 1 - CENTRO HUB

La Regione Piemonte ha individuato con delibera del 23 novembre 2015 (DGR.51-2485/2015) "**Individuazione dei centri HUB. nell'ambito del dipartimento della Rete Oncologica**" l'AOU Novara come uno dei tre Centri di Riferimento (AIC3, ex quadrante nord est) per le **neoplasie mammarie**.

L'AOU Novara soddisfa i requisiti richiesti per una corretta pianificazione dell'inquadramento diagnostico-stadiativo e terapeutico chirurgico essendo presenti metodiche sia di diagnostica strumentale, che di approccio chirurgico-rianimatorio e successiva terapia intensiva.

La Direzione dell'ASL VC (comprendente i Presidi Ospedalieri di Vercelli e Borgosesia) ha scelto di afferire all'AOU per quanto riguarda le Patologie oncologiche mammarie.

In tal senso, viene a costituirsi un **unico Centro Senologico di Riferimento caratterizzato da tre sedi operative** di cui una centrale (Hub AOU NO) e due satelliti (spoke di Vercelli e Borgosesia) che operano secondo standard condivisi e secondo modalità sovrapponibili dal punto di vista dell'efficacia diagnostico-terapeutica nell'ambito delle prestazioni erogabili in funzione della specializzazione di livello (vd. tabella sottostante). In tali sedi sono autorizzati all'intervento unicamente i chirurghi GIC abilitati (chirurghi con 50 casi/anno come primo operatore. In caso presenza di chirurghi in formazione il chirurgo abilitato responsabile della supervisione può effettuare meno di 50 casi/anno come primo operatore. In questo caso deve risultare in documentazione (atto operatorio) il suo ruolo come secondo operatore supervisore.

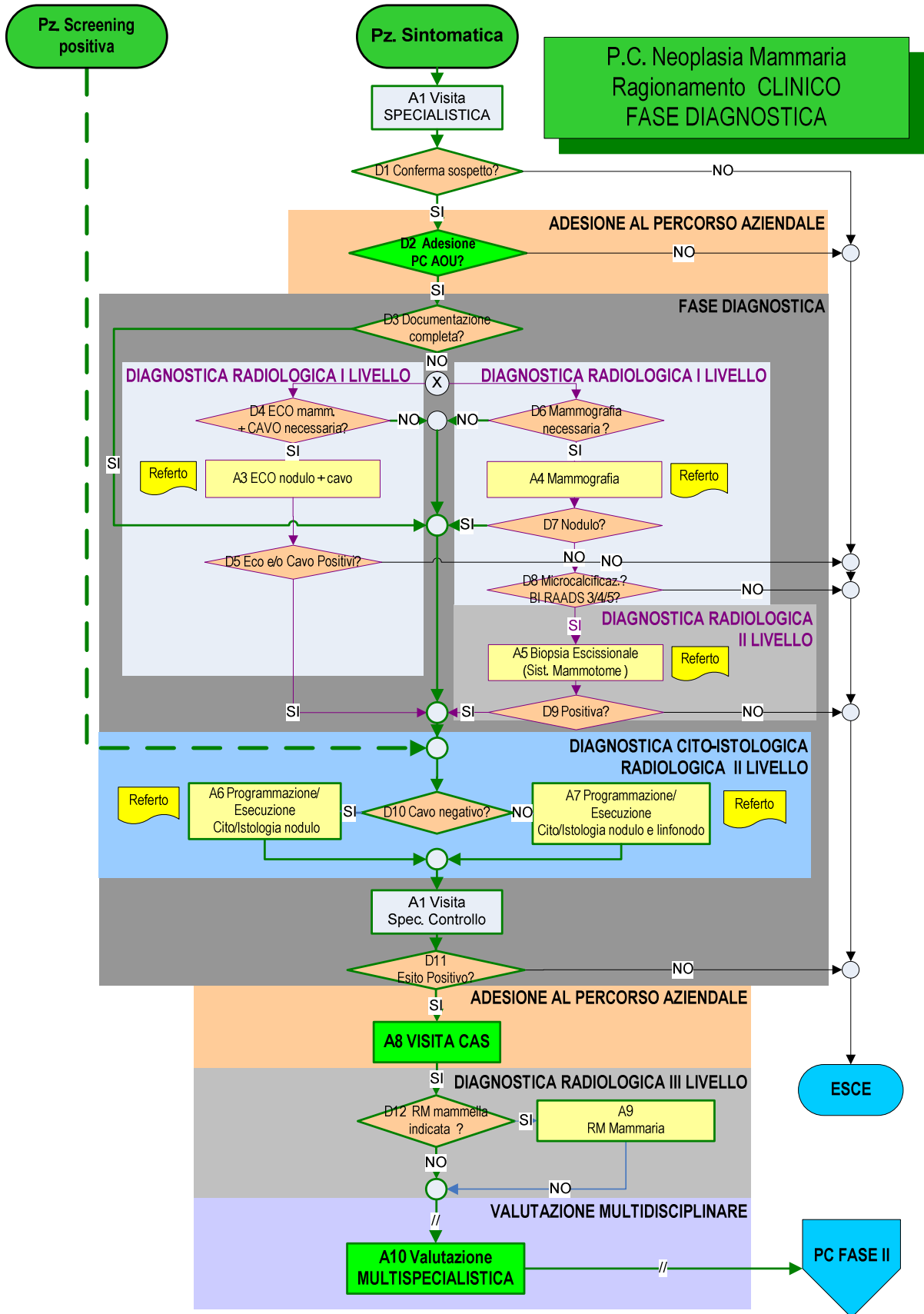
Riferimento: Linee guida EUSOMA - Wilson et al. The requirements of a specialist Breast Centre. Eur J Cancer, 2013; 49: 3579-3587

Attività erogate	Ospedale Borgosesia (ASL VC)	Ospedale Vercelli (ASL VC)	AOU NO
Screening I livello	X	X	X
CAS	X	X	X
Ambulatorio senologico	X	X	X
Ecografia mammaria e cavo ascellare + mammografia diagnostica	X	X	X
Trucut	X	X	X
Agoaspirato	X	X	X
RM		*	X
Mammotome			X
Chirurgia demolitiva e ricostruttiva standard		X	X
Chirurgia ONE STEP			X
Chirurgia ricostruttiva con lembi autologhi e lipofilling			X
Oncologia	X	X	X
Radioterapia		X	X
Follow-up	X	X	X
Psiconcologia	X	X	X
Cure Palliative	X	X	X

Note:

* in attivazione. Fino all'attivazione è prevista l'erogazione della prestazione nel Centro Hub

PDTA TUMORE MAMMELLA
FLOW CHART FASE DIAGNOSTICA



ALGORITMO DIAGNOSTICO -TERAPEUTICO

PAZIENTE AMBULATORIALE

Condizione	Procedure	Modalità di accesso	Tempistica di accesso
PAZIENTE SINTOMATICA	<u>Accesso alla Breast Unit</u> : a - ambulatorio radiologia senologica Nota 1.1 b - visita senologia chirurgica - Nota 1.2	Impegnativa dematerializzata da: ➤ MMG ➤ DEA ➤ Altri Specialisti ospedalieri o convenzionati Accettazione a CUP	In base alla classe di prenotazione
	A - Mammografia + Ecografia mammaria e cavo ascellare (bilaterale) Nota 2.1, 2.2, 2.3, 2.4 B - Agoaspirato C - Trucut D - Mammotome E - RM	Impegnativa DEM per mammografia ed ecografia da: ➤ radiologia ➤ chirurgia senologica ➤ MMG (unicamente per mammografia ed ecografia) Accettazione a CUP	7-10 gg
	Refertazione cito-istologica - Nota 2.5	Impegnativa DEM da parte dello specialista ospedaliero	entro 7gg lavor. da esecuzione prelievo
	CONSEGNA REFERTI	Amb. Breast Unit Aziendale	AOU - Tutti i mercoledì e venerdì dalle 10 alle 13 ASL VC - <u>Borgosesia</u> : mercoledì dalle 13.30 alle 14.30 <u>Vercelli</u> : giovedì dalle 11 alle 13
	SE forte sospetto o positivo: <u>VISITA CAS Breast Unit</u> c/o AOU Novara: - Nota 3 Attivazione percorso aziendale	Impegnativa dematerializzata	concomitante alla consegna referti
NEOPLASIA ACCERTATA	VISITA GIC INTERAZIENDALE - Nota 3	previo inserimento scheda GIC da parte dello specialista che ha in carico la paziente.	Tutti i mercoledì in aula GIC AOU Novara - ore 14,30
	COLLOQUIO con il/la paziente Nota 4	Ambulatorio specialistico	entro 7gg dal GIC

**NOTA 1.1 - ACCESSO ALLA BREAST UNIT
 AMBULATORIO SENOLOGICO**

- **AOU Novara** - amb. di primo accesso gestito da Medici Radiologi senologi dedicati in possesso dei criteri EUSOMA. Il radiologo senologo visita la paziente e compila la scheda di accesso con relativa anamnesi e dati clinici su applicativo aziendale (AmbWeb). Se sospetta neoplasia avvia percorso diagnostico immediato.
- **Ospedale Vercelli e Borgosesia**: è attivo un ambulatorio senologico di primo accesso gestito dal chirurgo (Giovedì, dalle 11.30-13.30 nella sede di Vercelli; Mercoledì dalle 13.30 alle 15.30, nella sede di Borgosesia) che in caso di sospetto invia la paziente al radiologo accreditato (valutazione radiologica entro 10 giorni, congiuntamente con l'anatomopatologo, in modo da garantire una refertazione completa entro 3 settimane e l'intervento chirurgico entro 30 giorni). Nell'eventualità in cui si presentino casi sospetti nell'ambulatorio chirurgico generale (sede di Borgosesia e Vercelli) il chirurgo indirizza il paziente al CAS satellite di senologia per l'attivazione del percorso.

Nell'eventualità che un caso sintomatico giunga in prima istanza all'attenzione del CAS strutturale/centrale, l'oncologo effettua la prima visita CAS e quindi attiva il chirurgo senologo o lo specialista di competenza per il proseguimento del percorso e la successiva visita GIC.

MODULISTICA

Tutta la modulistica inerente il PDTA, compresi i consensi informati alle procedure, presenta contenuti uniformi e comuni a tutte le sedi operative (vd. Allegati)

ESENZIONE

Pazienti sintomatiche

L'accesso all'ambulatorio è garantito tramite impegnativa del MMG o di altri specialisti Ospedalieri, se non esente il/la paziente è tenuta al pagamento del ticket.

Pazienti da screening

Le pazienti che hanno effettuato screening di II livello e necessitano di approfondimenti di III livello sono esenti D05 - approfondimento screening

SCHEDE DI ACCESSO

Nell'ambulatorio senologico radiologico e chirurgico viene utilizzato il format predisposto dall'AOU NO, i referti sono caricati rispettivamente su AmbWeb Novara o su AmbWeb Vercelli.

BIOPSIA ESCISSORIALE

La biopsia escissionale è effettuata presso AOU Novara con il sistema MAMMOTOME

RICHIESTE MAMMOTOME

Le richieste di approfondimento con **Mammotome** (sia provenienti da screening che dagli ambulatori senologici radiologici e chirurgici) devono essere prenotate secondo le seguenti modalità:

PAZIENTE SEGUITA DA AOU NOVARA

- **pazienti provenienti da screening o da clinica**: Il radiologo Senologo prescrive la prestazione con DEM, contatta la segreteria della radiologia dedicata (tel. 0321 373 3831) per attivare la prenotazione. La paziente verrà successivamente contattata dalla SC Radiodiagnostica AOU NO per la comunicazione di giorno e ora di esecuzione dell'esame

PAZIENTE SEGUITA DA ASL VC

- **pazienti provenienti da screening**: Sulla base del referto mammografico in cui è specificata sia l'indicazione all'approfondimento che l'indice BI-RADS, il senologo ASL VC predisponde le richieste dematerializzate (codice esenzione D05) e le consegna al Servizio Screening ASL VC. Le impegnative verranno poi consegnate alle pazienti dal Servizio Screening ASL VC prima delle visite specialistiche di approfondimento. Il Servizio Screening ASL VC invia alla Segreteria della SC Radiodiagnostica AOU l'elenco delle pazienti con i dati necessari per fissare la prenotazione (mail: radiologia.segre@maggioreosp.novara.it, tel. 0321 373 3831), utilizzando il modulo Mo_AOU_118_Richieste_mammotome_altri centri (vd. allegato) La paziente verrà successivamente contattata dalla SC Radiodiagnostica AOU NO per la comunicazione di giorno e ora di esecuzione dell'esame.
- **pazienti provenienti dalla clinica**: il medico senologo predisponde la richiesta dematerializzata, la consegna al personale amministrativo del CAS strutturale ASL VC, che richiede la prenotazione della prestazione utilizzando il modulo Mo_AOU_118_Richieste_mammotome_altri centri (vd. allegato) alla Segreteria della SC Radiodiagnostica AOU (mail: radiologia.segre@maggioreosp.novara.it, tel. 0321 373 3831). La paziente verrà successivamente contattata dalla SC Radiodiagnostica AOU NO per la comunicazione di giorno e ora di esecuzione dell'esame.

In particolare, per entrambe le tipologie di pazienti:

- la prestazione prescritta è prenotata tramite accordi diretti tra le aziende e senza che sia necessario inviare la paziente al CUP;
- le date di effettuazione degli esami sono comunicate dalla Segreteria della SC Radiodiagnostica AOU via mail al servizio richiedente dell'ASL VC (in caso di paziente afferente allo screening a screening@aslvc.piemonte.it; in caso di paziente sintomatica al CAS strutturale a cas@aslvc.piemonte.it).

Gli elenchi riassuntivi delle prestazioni richieste (rif Mo_AOU_118_Richieste_mammotome_altri centri) sono trasmessi esclusivamente tramite mail aziendale a radiologia.segre@maggioreosp.novara.it.

Le strutture invianti per l'ASL VC sono:

- screening@aslvc.piemonte.it in caso di pazienti afferenti allo screening
- cas@aslvc.piemonte.it in caso di pazienti sintomatiche.

Non saranno accettati elenchi provenienti da o inviati a mail personali.

Eventuali comunicazioni verbali potranno essere garantite tramite contatti telefonici tra AOU Novara (0321 373 3831) e ASL VC (0161 593305 numero dedicato del CAS strutturale ASL VC; 0161 593072 Screening ASL VC).

Gli elenchi, suddivisi per tipologia di esame richiesto devono contenere le seguenti informazioni:

- Cognome e nome paziente
- Data nascita
- Codice fiscale
- Recapito tel. Paziente
- Quesito clinico con grado di sospetto BI-RADS (come da referto Radiologico)
- Sede su cui si desidera venga effettuata biopsia (in caso siano presenti più cluster di calcificazioni)

Il carico atteso di pazienti dell'ASL VC necessitanti di Mammotome stimato sulla base dei dati aziendali storici, è di 1 paziente/settimana per Mammotome.

Allo scopo di garantire l'equità di accesso a tali prestazioni da parte della popolazione presa in carico dall'ASL VC rispetto a quella assistita dall'AOU NO, l'AOU NO assicura tempi di erogazione sovrapponibili a parità di sospetto oncologico e percorsi ugualmente semplificati.

ESECUZIONE ESAME

Si premette che al momento dell'esame è indispensabile disporre dell'imaging mammografico (e del relativo referto) effettuato dalla paziente, in assenza del quale l'esame non potrà essere eseguito.

Si ricorda pertanto che il giorno dell'esame le pazienti dovranno presentarsi munite degli imaging pregressi.

La paziente dovrà inoltre essere munita di:

- Indici di coagulazione (PT, PTT e fibrinogeno) non antecedenti a 30 gg.
- UNA richiesta (Radiologia) per biopsia escissionale, sistema mammotome:
 - cod. catalogo: 85.11.3 – se presenti microcalcificazioni o distorsioni parenchimali
 - cod. catalogo: 85.11.2 – in caso di nodulo/ massa delimitata (eseguito su guida ecografica)
- DUE richieste (Anatomia Patologica) per esame istocitopatologico Biopsia stereotassica (comprendente n.°6 frustoli ciascuna). cod. 91.46.5

Al termine dell'esame verrà distribuito alla paziente un modulo con modalità, sede e data di ritiro dei referti.

CONSEGNA REFERTO

In attesa dell'integrazione fra gli applicativi aziendali dell'AOU NO e dell'ASL VC, la consegna del referto può avvenire unicamente tramite distribuzione diretta al paziente o a suo delegato munito di delega scritta.

L'imaging radiologico è rilasciato su supporto informatizzato (CD) con distribuzione del referto tramite distributore automatico: occorre presentarsi muniti di Foglio ritiro e Tessera Sanitaria.

Il referto istologico correlato è distribuito dall'ambulatorio Breast di Novara: alle pazienti risultate positive viene proposto l'adesione al PDTA interaziendale.

In caso affermativo e su consenso della paziente, viene immediatamente attivato il Percorso Oncologico tramite visita CAS medico infermieristica. (cod. catalogo 8905.0).

- **Pazienti da screening**
La paziente è già esente, ma, in questi casi, occorre variare l'esenzione in 048.
- **Pazienti sintomatiche**
La paziente ha diritto all'esenzione 048.

La richiesta di nuova esenzione o di variazione dell'esenzione in "048" è responsabilità del medico CAS che effettua la visita di accesso al percorso.

Alla visita CAS fa seguito la prescrizione (richiesta DEM) della visita chirurgica (cod. catalogo 897.45) o oncologica (cod. catalogo 897.22)

Alle pazienti seguite da ASL VC verrà proposto di proseguire l'iter terapeutico presso l'ASL di invio.

NOTA 1.2 - VISITA SPECIALISTICA CHIRURGICA

A seguito di accertamenti di II o III livello alle pazienti prese in carico da AOU Novara viene fornita contestualmente la data di prenotazione della visita chirurgica in loco,

Le pazienti inviate dall'ASL VC dovranno recarsi presso il CAS strutturale dell'ASL VC per la prenotazione delle visite chirurgiche. La paziente è esente (048).

Se la richiesta di visita chirurgica è effettuata da MMG la paziente accede a prenotazione tramite CUP (per ASL VC tramite CAS strutturale). Se non esente è tenuta al pagamento ticket.

La valutazione specialistica, effettuata da uno specialista ospedaliero deve comprendere la rilevazione anamnestica e un attento esame clinico.

ESAME OBIETTIVO

È l'esame di base in senologia, parte integrante degli accertamenti diagnostici; i segni clinici di neoplasia non sono molto specifici, se non per le forme avanzate.

Segni più tipici di tumore maligno sono la presenza di:

- tumefazione dura a margini irregolari e indistinti,
- coinvolgimento cutaneo (retrazione, edema, infiltrazione e ulcerazione),
- fissità al muscolo pettorale o alla parete toracica,
- secrezione ematica,
- adenopatia ascellare (peraltro aspecifica se si escludono i casi N2),
- adenopatia sovraclaveare e l'aspetto eczematoso del capezzolo nel Paget.

REFERTAZIONE ESAME OBIETTIVO

La refertazione descrittiva dei segni rilevati è molto importante: per le lesioni nodulari vanno sempre indicate le dimensioni in cm, misurate con calibro, la sede, riferendosi ai quattro quadranti e alla regione areolare. Deve sempre essere indicato, con precisione, il giudizio diagnostico conclusivo (negatività, benignità, sospetto). La diagnosi clinica di mastopatia fibroso-cistica (e sinonimi) è da evitare essendo propria di un reperto istologico; nei casi di aumento di consistenza asimmetrico ci si deve limitare alla descrizione del reperto senza fornire interpretazioni di natura che spettano solamente al patologo. In caso di sospetto è necessario fornire i dati per la stadiazione o direttamente le categorie TNM.

La sensibilità è relativamente bassa per le forme TI (circa il 70%, ma nettamente inferiore per lesioni al di sotto di 1cm); anche la specificità non è molto elevata per cui vi sarebbe un elevato costo biotico ove ci si dovesse basare solo sull'esame clinico. Per tutte queste considerazioni è evidente che l'esame clinico da solo non è test sufficiente a escludere la presenza di tumore e che in presenza di qualsiasi reperto anche minimamente dubbio esso deve essere integrato da altri test complementari

NOTA 2.1 - MAMMOGRAFIA**N.B.**

la mammografia non può essere disgiunta da ecografia e dalla valutazione del cavo ascellare, che devono essere eseguite dallo stesso operatore.

La mammografia non è indicata nelle donne con età < 40 anni che non hanno fattori di rischio per cancro mammario e nelle donne con dolore mammario in rapporto al ciclo, in assenza di altri sintomi (se non rientrano in un programma di screening da sottoporre a valutazione clinica eventualmente associata a mammografia).

L'esame mammografico sottopone la paziente ad un livello espositivo di classe I con dose efficace <1mSv.

MAMMOGRAFIA - REQUISITI TECNICI DA RISPETTARE

L'esame può essere eseguito presso centri pubblici o privati convenzionati, purché nel rispetto delle seguenti indicazioni.

- Nella donna asintomatica l'indagine è eseguita con tecnica standardizzata in proiezione medio-laterale-obliqua (MLO) e cranio-caudale (CC).
- Nella donna sintomatica o in caso di dubbio diagnostico tale tecnica può essere completata con ulteriori proiezioni e tecniche complementari: proiezione medio-laterale (ML) e ingrandimento diretto.
- Nella donna con protesi mammaria la proiezione di Eklund consente la valutazione del parenchima ghiandolare situato al davanti della protesi.

OBIETTIVI ESAME

Di seguito sono elencati gli obiettivi di un corretto posizionamento:

- proiezione MLO sono: visualizzazione completa del parenchima mammario, dei linfonodi ascellari, del solco sottomammario e della porzione più alta del tessuto sottocutaneo addominale, visualizzazione ampia del grasso retromammario ed inclusione del muscolo pettorale preferibilmente fino all'altezza del capezzolo (capezzolo di profilo, ogni volta che sia possibile).
- proiezione CC sono: inclusione di tutto il parenchima mammario possibile (idealmente ci deve essere uno strato di tessuto adiposo retroghiandolare tra il margine posteriore del parenchima mammario e il muscolo pettorale o il bordo della pellicola); preferibilmente devono essere visualizzati il margine posteriore del parenchima mammario, il tessuto adiposo retroghiandolare, come pure una porzione del muscolo pettorale; inclusione sia della porzione mediale che laterale della mammella, con il capezzolo in asse (ogni volta che sia possibile).
- proiezione ML sono: includere più parenchima mammario possibile, fornire una diversa prospettiva dell'architettura parenchimale della mammella, migliorare la visualizzazione delle lesioni localizzate nella metà mediale della mammella, fornire una proiezione su un piano ortogonale rispetto alla proiezione CC.

AOU Novara

L'indagine viene acquisita ed immagazzinata con memoria permanente dal sistema PACS da cui il medico radiologo eseguirà la refertazione, dopo aver ricercato la paziente nel RIS a cui sono associate univocamente le immagini radiologiche.

ASL VC

L'indagine viene acquisita ed immagazzinata con memoria permanente dal sistema PACS.

REFERTAZIONE ESAME

La refertazione prevede il riconoscimento e l'identificazione da parte del medico radiologo di alcuni segni mammografici: opacità focali o diffuse, distorsioni parenchimali, calcificazioni e asimmetrie ghiandolari. Essi definiscono il Valore Predittivo Positivo (VPP) ossia la possibilità percentuale di essere associati o di essere l'espressione di una lesione con caratteristiche radiologiche di evolutività.

Per una corretta valutazione dei risultati è opportuno che le conclusioni diagnostiche della mammografia siano classificate in 5 classi secondo le indicazioni internazionali [European Guidelines 2001; BI-RADS 1998; FONCaM 2001]:

- R1 - negativo o normale
- R2 - benigno
- R3 - probabilmente benigno con significato incerto (dubbio)
- R4 - sospetto
- R5 - positivo

La mammografia con tecnica stereotassica viene eseguita sia per il prelievo citologico sulle lesioni identificate solo mammograficamente, sia per la marcatura di quest'ultime mediante sottile filo metallico, al fine di una più agevole individuazione nel corso dell'intervento/biopsia chirurgica.

Viene impiegata anche sul pezzo operatorio per avere la conferma della presenza al suo interno della lesione identificata in precedenza all'esame mammografico.

NOTA 2.2 - ECOGRAFIA

L'indagine è raccomandata:

- nello screening mammario in pazienti asintomatiche in età < 40 anni e in pazienti asintomatiche in età < 50 anni in trattamento ormonale,
- in pazienti asintomatiche di età \geq 50 anni sottoposte a mammoplastica additiva,
- in pazienti sintomatiche con sospetto clinico di carcinoma mammario,
- in pazienti sintomatiche con protesi mammaria per la valutazione dell'integrità dell'impianto;

E' raccomandata con indicazioni di tipo C:

- in pazienti sintomatiche con processo infiammatorio, gonfiore generalizzato, dolore o senso di tensione, retrazione del capezzolo da lungo tempo.

L'ecografia non è raccomandata in donne con dolore mammario in rapporto al ciclo.

E' invece raccomandata in donne con età < 40 anni nella valutazione di lesioni clinicamente benigne.

L'esame ecografico sottopone la paziente ad un livello espositivo di classe 0 con dose efficace pari a 0 mSv

ECOGRAFIA - REQUISITI TECNICI DA RISPETTARE

L'esame può essere eseguito presso centri pubblici o privati convenzionati, purché nel rispetto delle seguenti indicazioni: per una migliore adeguatezza diagnostica si rende necessaria l'utilizzazione di ecografi di ultima generazione, con ecografo ad alta definizione, mediante l'utilizzo di sonda lineare (con frequenze comprese tra 7,5 e 10 MHz) esaminando tutta la ghiandola mammaria e i cavi ascellari.

Essendo operatore-dipendente l'accuratezza diagnostica ed il tipo di approccio effettuato sono variabili in relazione all'esperienza dell'operatore.

In caso di rilievo ecografico positivo o suggestivo per interessamento neoplastico verrà valutato l'eventuale coinvolgimento dei linfonodi ascellari.

REFERTAZIONE ESAME

Il medico radiologo eseguirà la refertazione dopo aver ricercato la paziente nel RIS.

La refertazione sarà volta all'identificazione di eventuali reperti patologici descritti in base a criteri ultrasonografici, morfologici e dimensionali.

L'ecografia viene eseguita dal medico radiologo anche nel caso di lesioni clinicamente non palpabili, in pazienti da sottoporre ad intervento chirurgico, per effettuare il posizionamento di reperi metallici o per guidare il medico nucleare nell'introduzione di soluzioni contenenti sostanze radiomarcate (ROLL) nel loro contesto nonché per guidare l'anatomo-patologo nella manovra di aspirazione di lesioni da sottoporre ad esami cito/istologici.

In presenza di adenopatie ascellare palpabile o evidenziabile ecograficamente la paziente viene avviata a biopsia dell'adenopatia ascellare.

TEMPISTICHE DI ESECUZIONE

Al fine di una corretta valutazione la paziente deve possedere mammografia ed ecografia mammaria recenti (non superiore a 30gg).

Le fasi di accertamento diagnostico dovrebbero essere completate nel minor tempo possibile (tendenzialmente entro 15 giorni) poiché generano ansia nella paziente in attesa del risultato.

Le varie procedure diagnostiche devono essere eseguite il più possibile nell'ambito dell'unità operativa radiologica dedicata, coordinata e collegata funzionalmente al GIC.

In presenza di segni clinici, l'iter diagnostico dovrebbe essere condotto secondo lo schema del "triplo esame": esame clinico- imaging e agoaspirato.

Se le indagini sono entrambe negative, con refertazione R1/R2 e U1/U2 la paziente esce dal percorso.

NOTA 2.3 - MAMMOTOME

L'esecuzione di biopsia escissionale con sistema Mammotome è indicata in presenza di:

- micro calcificazioni B3,B4 e B5 (in quest'ultimo caso per fornire al chirurgo tutte le indicazioni per intervento)
- distorsioni parenchimali sospette / dubbio (B3,B4) prive di corrispettivo ecografico.

Viene eseguita utilizzando un lettino su cui la paziente e' posizionata prona dotato di tubo catodico per acquisizione in stereotassi con relativa centratura della lesione mediante rielaborazione al computer del piano dello Spazio (x,y e z) e di un sistema di aspirazione ex vacuum (in AOU è in uso il sistema mammotome) che, mediante una sonda dotata di lama rotante, consente di ottenere plurimi frustoli (in genere 12) in senso orario per esame micro-istologico.

Dopo il prelievo i frustoli vengono radiografati per:

- conferma qualità del prelievo
- indicazione del numero dei frustoli con lesione da inviare all'anatomo patologo

NOTA 2.4 - RM

L'esame (di III istanza) non è raccomandata come indagine mandatoria di complemento, mentre costituisce la metodica più sensibile per la valutazione del tumore residuo dopo chemioterapia neoadiuvante, nella ricerca di un carcinoma occulto (CUP syndrome), nel planning pre operatorio per valutare multicentricità, multifocalità, infiltrazione del muscolo pettorale, linfonodi regionali, nelle pazienti con BRCA1 e 2 e infine nella diagnosi differenziale tra cicatrice e recidiva di neoplasia.

L'esame può essere eseguito presso centri pubblici o privati convenzionati, purché nel rispetto delle seguenti indicazioni:

- esecuzione con apparecchio da 1.5 tesla dotato di bobina dedicata con somministrazione di MdC
- con le seguenti sequenze:
 - A. Assisi T1
 - B. coronali T2
 - C. assiali stir
 - D. diffusione
 - E. dinamiche con contrasto e relative sottratte (consentono rielaborazioni nel post processing di curve etc., che affinano la diagnosi)
 - F. sagittali su entrambe le mammelle

TEMPISTICHE DI ESECUZIONE

La Risonanza Magnetica Mammaria, quando necessaria, dovrebbe essere eseguita entro 15 giorni dalla richiesta.

NOTA 2.5 - CITO-ISTOLOGIA

NODULO

L'esecuzione dell'esame deve prevedere in tutti i casi la presenza di un radiologo con specifica esperienza di diagnostica ecografica mammaria e di un anatomo-patologo con specifica esperienza di diagnostica citologica agoaspirativa mammaria (criteri EUSOMA: minimo di 100 referti di citopatologia mammaria/anno).

Sono necessari almeno due passaggi agoaspirativi, in relazione alle dimensioni del nodulo; in caso di multicentricità (presenza di neoplasie in più di un quadrante) ogni nodulo verrà ago aspirato separatamente.

La scelta delle dimensioni dell'ago sottile, o dell'eventuale utilizzo di aghi trancianti (in grado di ottenere almeno due microfrustoli biotipici in due aree diverse) dipenderà dalle caratteristiche ecografiche della lesione, dalla sua posizione anatomica e dalle caratteristiche morfologiche della mammella.

In tutti i casi deve essere effettuato controllo dell'adeguatezza del prelievo mediante colorazione rapida utilizzando i criteri di adeguatezza previsti nelle linee guida internazionali.

REFERTAZIONE ESAME

Il referto citologico, deve contenere una descrizione dettagliata della cellularità in termini quali e quantitativi e una conclusione diagnostica espressa secondo la corrente classificazione delle lesioni mammarie (da C1 a C5) e una eventuale indicazione sull'istotipo della lesione.

Il referto istologico, conforme alle indicazioni di ROP, GIPAM e Siapec deve contenere le seguenti informazioni:

- Numero di frustoli diagnostici;
- Istotipo;
- Grado nucleare;
- Cellularità (espressa come % di area occupata dal carcinoma invasivo);
- Presenza di carcinoma in situ;
- Infiltrato linfocitario stromale espresso in % rispetto alle cellule stromali complessive intra-tumorali (nei carcinomi TN e Her 2 pos) (opzionale);
- Determinazione dei fattori prognostico predittivi :
 - recettori per gli estrogeni (clone # ditta #) #% delle cellule neoplastiche;
 - recettori per il progesterone (clone # ditta #) #% delle cellule neoplastiche;
 - anticorpo anti- Ki67 (clone # ditta #) #% delle cellule neoplastiche;
 - anticorpo anti c-erbB2 oncoproteina (clone # ditta #) score di positività (sec ASCO 2013 e successive modifiche).

NB.

E' mandatoria la partecipazione ai controlli di qualità del centro che effettua la determinazione dei fattori prognostici

NODULO + LINFONODO

L'esecuzione dell'esame deve prevedere quanto riportato nel punto precedente per ciò che si riferisce ai noduli mammary. In caso di alterazioni ecostrutturali di sospetta natura neoplastica del linfonodo, deve essere eseguito agoaspirato mediante utilizzo di ago sottile (preferibilmente 22 o 23 gauge), in più punti del linfonodo (almeno 2) così da minimizzare la sottostima diagnostica dovuta alle presenze di metastasi linfonodali focali. Tale metodica ha lo scopo di ridurre il numero di linfonodi sentinella, evitabili nel solo caso di positività citologica dell'agoaspirato (valore predittivo positivo, non valore predittivo negativo). In tale metodica è consigliabile ottenere materiale per citoinclusione, per il possibile utilizzo di metodiche immunoistochimiche atte a dimostrare la natura epiteliale delle cellule agoaspirate

REFERTAZIONE ESAME

Il referto deve contenere una descrizione dettagliata della cellularità in termini quali e quantitativi e l'indicazione della presenza o assenza di cellule neoplastiche metastatiche.

Il referto istologico, conforme alle indicazioni di ROP, GIPAM, e Siapec deve contenere le informazioni riportate nel paragrafo precedente.

La fase diagnostica radiologica e cito-istologica andrebbe conclusa entro 8 -10 giorni.

In presenza di positività citoistologica la paziente dopo discussione GIC prosegue con l'iter terapeutico programmato. In assenza di positività citoistologica la paziente esce dal percorso.

NOTA 3 - VISITA CAS

La visita CAS deve essere prevista all'inizio del percorso oncologico, quindi alla consegna dei referti istologici che deve avvenire:

- ✓ in ambulatorio appositamente dedicato (programmato con cadenza almeno settimanale).
- ✓ da parte di un Medico specialista (a Novara: Oncologo Radioterapista, Oncologo Medico o Chirurgo Senologo all'ASL VC: Chirurgo senologo).

Come da PDTA e da indicazioni regionali, alla **visita CAS** medica segue quella **infermieristica** con compilazione delle schede appositamente dedicate, copia delle quali deve essere consegnata alla paziente unitamente al referto della visita CAS.

La visita CAS presuppone le seguenti attività:

- Attivazione percorso aziendale
- Presa in carico della paziente
- Presa visione di eventuali accertamenti diagnostici già in possesso del/la paziente;
- Esecuzione accurata di anamnesi clinica ed esame obiettivo;
- Compilazione richiesta codice esenzione 048T (temporaneo) o 048
- Valutazione infermieristica, con eventuale attivazione di psiconcologo /assistente sociale / geriatra;
- Richiesta DEM di visita chirurgica / oncologica

GESTIONE ESENZIONE 048

La proposta di esenzione 048 / 048T deve essere stilata dal professionista medico che esegue la Visita CAS; la richiesta di 048T deve avvenire secondo i criteri condivisi dal gruppo regionale della rete oncologica.

Per le pazienti residenti in Regione Piemonte esiste la possibilità di inoltrare la richiesta, tramite il proprio CAS, direttamente alla ASL di appartenenza con ritiro del modulo di esenzione presso il CAS di invio .

ATTIVAZIONE PSICO ONCOLOGO

L'attivazione del Servizio (con operatori dedicati) deve avvenire già all'inizio del percorso, in base alle fragilità riscontrate alla valutazione assistenziale CAS. Il supporto psicologico continuerà poi per tutta la durata del percorso

NOTA 4 - VISITA GIC

Indicazioni:

- ✓ Da programmare per tutti i casi pre e postoperatori, nonché per quelli di ripresa di malattia.
- ✓ Tutti i casi devono essere condivisi, per la discussione settimanale, nel programma aziendale di Novara OKDH. Tale programma è disponibile agli Operatori AOU presso la SS Radioterapia ASL VC
- Ai fini di una corretta discussione GIC le schede dei pazienti devono essere complete di tutti i dati clinico - anamnestici e delle indagini radiologiche (con relativa iconografia da portare in visione in discussione).
- ✓ La scheda finale, conforme al format validato da AOU deve essere stampata, firmata dagli operatori e consegnata alla paziente dallo specialista che in quel momento ha in carico la paziente. La scheda viene archiviata nell'applicativo aziendale OKDH per le necessarie verifiche aziendali e di rete. La scheda cartacea con le firme di tutti i presenti alla riunione viene archiviata dal Coordinatore GIC in apposito raccoglitore.
- ✓ Le visite GIC relative a pazienti seguite da ASL VC verranno registrate come effettuate a pazienti "Ricostrate" in modo da non generare flussi regionali. La prestazione verrà successivamente caricata da ASL VC e inviata in Regione.

- ✓ Nei casi in cui la discussione dei casi avvenga in videoconferenza il referto GIC cartaceo archiviato presso ASL VC viene firmato dal medico referente del caso, dando evidenza degli specialisti che hanno contribuito alla stesura del piano diagnostico-terapeutico.
- In attesa della firma digitale, presso AOU Novara la scheda, completata in sede di discussione con la proposta terapeutica condivisa, viene validata informaticamente, stampata e fatta firmare da tutti i componenti presenti; in calce vengono aggiunti i nominativi degli operatori collegati in videoconferenza (con dicitura: "vdc").
- ✓ Non saranno accettate alla discussione schede incomplete

CALENDARIO INCONTRI GIC

Il GIC "Patologie Neoplastiche Mammarie" si riunisce tutti i mercoledì, ore 14,30, presso la sala GIC dell'AOU di Novara al 3° piano del Pad C, come da planner pubblicato su rete internet:

<http://www.maggioreosp.novara.it/site/home/lospedale-maggiore/area-di-quadrante/planner-riunioni-gic-aziendali.html>

COMPONENTI GIC

Al GIC Interaziendale partecipano sia Professionisti dell'AOU Novara che dell'ASL di Vercelli .

Al fine di aggiornare l'elenco comunicato da AOU Novara alla Rete Oncologica i nominativi dei componenti GIC (medico - infermieristici) di VC sono trasmessi dalla Direzione Sanitaria dell'ASL VC.

Per una prima fase di training, utile all'unione e integrazione del gruppo, si concorda che gli operatori GIC di Vercelli partecipano alle riunioni a Novara, a cui seguirà, a regime, l'attività in videoconferenza utilizzando il sistema di connessione installato anche a Vercelli nel mese di ottobre 2017.

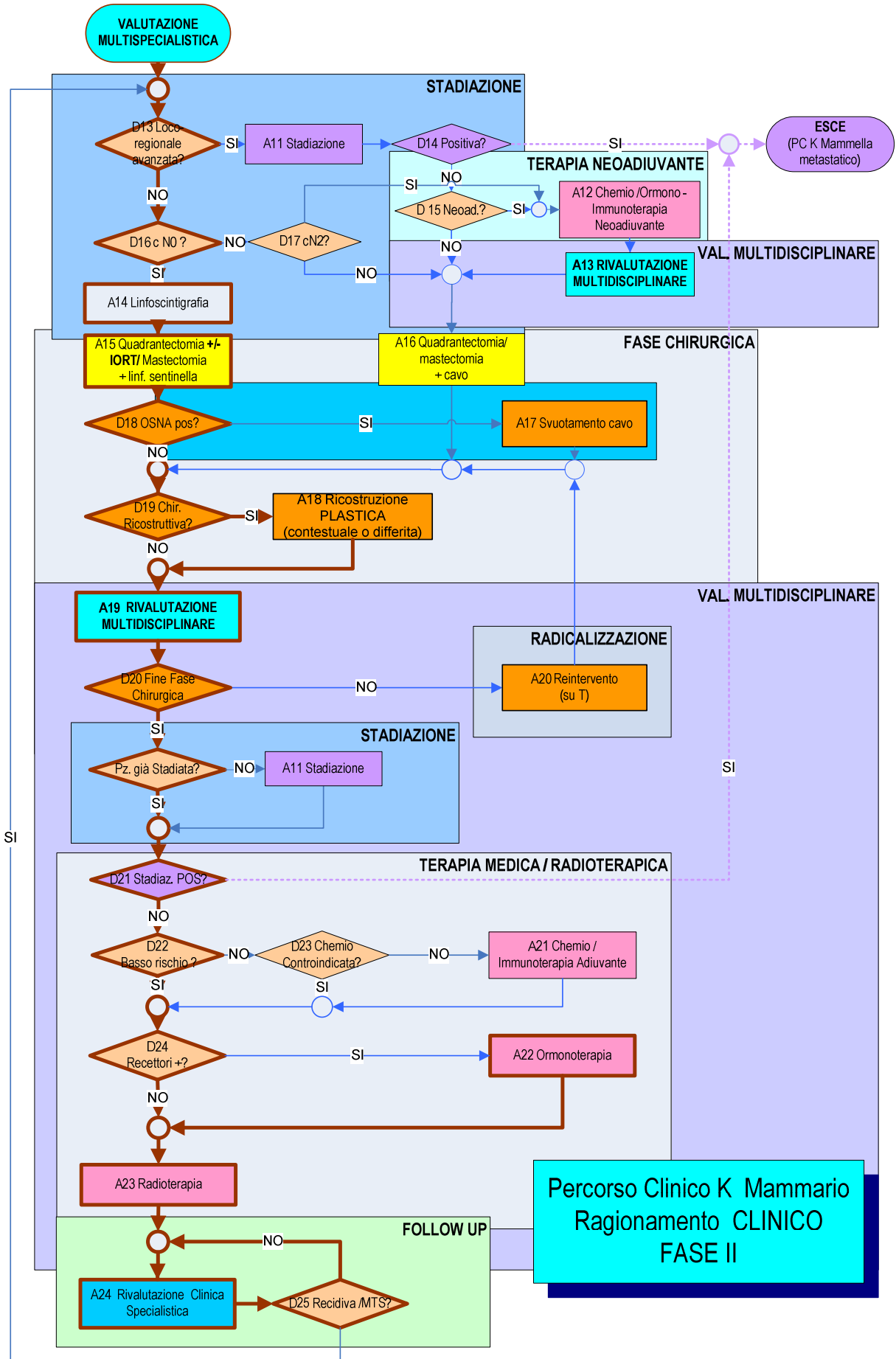
NOTA 5 - COLLOQUIO CON IL/LA PAZIENTE

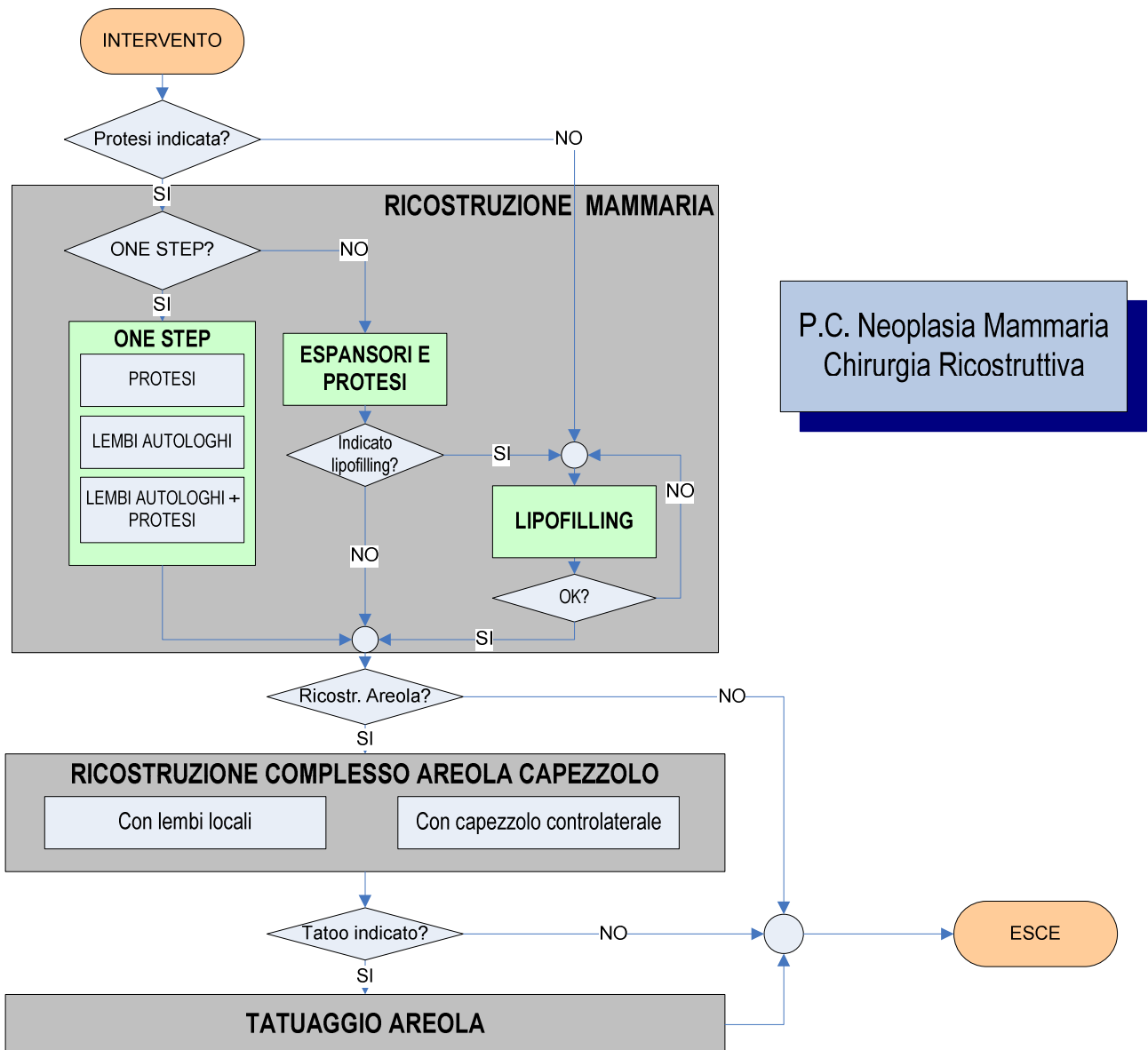
A seconda dell'iter terapeutico concordato in sede GIC seguirà la presa in carico da parte dello specialista Chirurgo, o dell'Oncologo se decisa CT neoadiuvante, che convocherà il/la paziente per comunicare l'iter terapeutico proposto.

La strategia terapeutica da impiegare è definita in funzione delle condizioni generali del paziente che rappresentano un fattore prognostico rilevante, al pari di altre caratteristiche quali: età, durata dei sintomi, sede di malattia, etc.

In presenza di condizioni generali scadute o di altri fattori prognostici sfavorevoli possono essere impiegate strategie terapeutiche individualizzate.

La paziente è sempre coinvolta nelle scelte di trattamento





P.C. Neoplasia Mammaria
 Chirurgia Ricostruttiva

DESCRIZIONE SINTETICA DEI TRATTAMENTI

Condizione	Procedure	Modalità di accesso	Tempistica di accesso
Malattia LOCOREGIONALE AVANZATA NON metastatica - Nota 1	Visita Oncologica per CT Neoadiuvante - Nota 2, 2.1 e 2.2 Se necessità posizionamento accesso venoso centrale pre chemio	ambulatoriale, tramite DEM richiesta dallo specialista CAS	Entro 7gg da GIC
	STAGING: Nota 3.1 - PET - Nota 3.2 - RM mammella, esami ematici, - Ecocardiogramma, ECG	Richiesta dematerializzata da oncologi	PET /TC 3 settim RM mamm. 10 gg Ematochimici 5 gg EcoCG 7 gg
	Visita Chirurgica - Chirurgia senologica - Chirurgia plastico-ricostruttiva		Entro 7 gg
	Visita Radioterapica		Entro 7 gg
Pazienti OPERABILI	Esami PRE OPERATORI Linfoscintigrafia - Nota 4 INTERVENTO: Nota 5.1 e 5.2 CHIRURGIA CONSERVATIVA CHIRURGIA RADICALE: - Mastectomia Nipple sparing - Mastectomia Skin Sparing		Entro 30 gg
	Radioterapia intraoperatoria (IORT) - Nota 6	Radioterapia	concomitante allo interv. chirurgico
	CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA ➤ Nota 7		
Rivalutazione GIC	Definizione successivo iter terapeutico post chirurgico. - Nota 8 comunicazione iter terapeutico con consegna del referto cartaceo GIC al paziente	Inserimento scheda GIC da specialista di riferimento Spec. di riferimento	7-10 gg dopo intervento
Stadiazione post operatoria	Basso rischio: Nota 9 - Ecografia epatica Alto rischio: - TC encefalo -torace - addome (soprattutto per le paz HER2 e TN) - Scintigrafia Ossea - RM epatica su richiesta approfondim - PET/TC su richiesta approfondim.	Richiesta DEM da specialista di riferimento	15-30 gg 30 gg
Terapia adiuvante	Terapia medica - Nota 10 - Chemioterapia - Nota 10.1 - Biologica - Ormonoterapia - Nota 10.2 Radioterapia - Nota 11 Neoplasie IN SITU - Nota 12	Richiesta DEM da : Oncologia Radioterapia	Non oltre 60 gg dalla chirurgia (LG AIOM e AIRO)
COUNCELING GENETICO	Nota 13	Richiesta DEM da Oncologia	Entro 30 gg
Pazienti NON OPERABILI	Percorso malattia metastatica - Nota 14	Richiesta DEM da Oncologia	

NOTA 1 - MALATTIA LOCO - REGIONALE AVANZATA NON METASTATICA

Nelle pazienti con **carcinoma mammario operabile** (stadio I, II, IIIA), ma candidate a mastectomia, dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità di effettuare una terapia sistemica primaria, in particolare nella malattia Her2 positiva e triplo negativa.

Nelle pazienti con **carcinoma mammario localmente avanzato non operabile** (stadio IIIB, IIIC e carcinoma infiammatorio) una terapia sistemica primaria dovrebbe essere presa in considerazione in prima intenzione,

Lo stadio III comprende:

- cT3: neoplasia >5 cm
- cT4: infiltrazione della cute e/o della parete toracica; mastite carcinomatosa
- cN2: mts in linfonodi ascellari omolaterali di I e II livello fissi rispetto ad altre strutture o conglomerati tra loro oppure linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente evidenti senza evidenza di coinvolgimento ascellare.
- cN3: mts in linfonodi sovraclaveari e/o sottoclaveari con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari oppure mts ascellari e ai linfonodi della catena mammaria interna omolaterale.
- Infiltrazione del muscolo pettorale

NOTA 2 - TERAPIA NEOADIUVANTE

L'esecuzione di CT neoadiuvante deve essere sempre valutata in caso di una neoplasia loco-regionale avanzata con le caratteristiche sopramenzionate .

Nelle pazienti con carcinoma mammario Her2 positivo candidate a terapia sistemica primaria dovrebbe essere preso in considerazione in prima intenzione il Trastuzumab associato a chemioterapia. Tra le opzioni di terapia neoadiuvante è prevista anche l'esclusiva ormonoterapia. La scelta sui trattamenti ormonale e con Trastuzumab successivi alla chirurgia dopo chemioterapia neoadiuvante è dipendente dal trattamento che è stato effettuato nella fase preoperatoria. In particolare non vi è necessità di un ulteriore trattamento chemioterapico adiuvante se è stata effettuata una precedente chemioterapia neoadiuvante completa per 6-8 cicli. Nel caso di una mancata risposta patologica completa al trattamento chemioterapico neoadiuvante, la strategia postchirurgica va comunque individualizzata.

NOTA 2.1 - CHEMIOTERAPIA

Prima di sottoporre le pazienti al trattamento tutte vengono valutate dal punto di vista cardiologico tramite

- ECG
- Ecocardiogramma
- eventuale visita cardiologica

per escludere controindicazioni assolute o relative al trattamento.

Nelle pazienti che candidate a trattamento chemioterapico adiuvante deve essere preferito un regime polichemioterapico comprendente antracicline e taxani in quanto superiori in termini di DFS e OS.

Prima di qualsiasi terapia sistemica primaria è raccomandata una biopsia percutanea del carcinoma primitivo per la determinazione di istotipo, grado istologico, stato recettoriale (ER e PgR), Ki67/MIB-1 e stato di HER2.

In presenza di linfonodi superficiali palpabili e clinicamente sospetti (ascellari e/o sovraclaveari) è opportuno effettuare un'ago-biopsia o un agoaspirato a scopo diagnostico. Inoltre, per le pazienti con linfonodi ascellari clinicamente negativi, va effettuata la biopsia del linfonodo sentinella pre CT neoadiuvante al fine di guidare le successive decisioni sul trattamento.

Ad oggi, non è stato identificato un regime chemioterapico ottimale da impiegare quale trattamento neoadiuvante. Viene suggerito di utilizzare nel setting preoperatorio i regimi di chemioterapia di ultima generazione per i quali è documentato un beneficio terapeutico di primo piano nel setting adiuvante. La percentuale di pCR più elevata è stata osservata con regimi contenenti antracicline e taxani somministrati in sequenza e con un numero ottimale di 6-8 cicli prima della chirurgia. In particolare il tasso di pCR con antracicline a taxani è risultato variabile tra i diversi studi e tra i diversi immunofenotipi. Infatti, va sottolineato che tutti questi studi hanno analizzato popolazioni eterogenee di pazienti con carcinoma mammario, includendo carcinomi con espressione o meno dei recettori ormonali e con iperespressione/amplificazione o meno di HER2. Una meta-analisi basata sui dati della letteratura ha incluso 7 studi randomizzati che hanno confrontato regimi contenenti antracicline con regimi contenenti antracicline e taxani in associazione o in sequenza. L'aggiunta dei taxani è risultata associata ad una maggiore percentuale di pCR e di interventi conservativi.

Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2+ candidate a terapia sistemica primaria, il trastuzumab associato a chemioterapia deve essere somministrato in quanto assicura un maggior tasso di risposte complete patologiche. In questi casi il regime da preferire consiste nella sequenza antracicline - taxani con il trastuzumab

somministrato in concomitanza con i taxani. Il ruolo del platino nelle pazienti con malattia triplo negativa in questo setting è in fase di valutazione.

Le LG AIOM 2017 e le LG internazionali raccomandano i medesimi schemi utilizzati in adiuvante:

- FEC 600/90/600 mg/mq o FEC 500/100/500 mg/mq q21 X 3 cicli seguiti da Docetaxel 100 mg/mq q21 x 3 cicli
- AC 60/600 mg/mq o EC 90/600 mg/mq q 21 x 4 cicli seguiti da Docetaxel 100 mg/mq q21 x 4 cicli
- AC 60/600 mg/mq o EC 90/600 mg/mq q 21 x 4 cicli seguiti da Paclitaxel 80 mg/mq settimanale x 12 settimane
- AC 60/600 mg/mq o EC 90/600 mg/mq q 14 con supporto G-CSF o peg G-CSF x 4 cicli seguiti da Paclitaxel 80 mg/mq settimanale x 12 settimane
- AC 60/600 mg/mq o EC 90/600 mg/mq q 14 x 4 cicli seguiti da Paclitaxel 175 mg/mq q14 x 4 cicli con supporto G-CSF o peg G-CSF
- TC 75/600 mg/mq q21 x 4 cicli nelle pazienti con controindicazioni all'utilizzo delle antracicline.

Valutate le LG AIOM 2017 e le LG internazionali gli schemi terapeutici da utilizzare nelle pazienti Her2 positive sono i seguenti:

- FEC 600/90/600 mg/mq o FEC 500/100/500 mg/mq q21 X 3 cicli seguiti da Docetaxel 100 mg/mq q21 x 3 cicli + trastuzumab 8-6 mg/kg x 3 somministrazioni
- AC 60/600 mg/mq o EC 90/600 mg/mq q 21 x 4 cicli seguiti da Docetaxel 100 mg/mq q21 x 4 cicli + trastuzumab 8-6 mg x 4 somministrazioni
- AC 60/600 mg/mq o EC 90/600 mg/mq q 21 x 4 cicli seguiti da Paclitaxel 80 mg/mq settimanale x 12 settimane + trastuzumab 4-2 mg/kg settimanali per 12 somministrazioni.
- TCH: Docetaxel 75 mg/mq + Carboplatino AUC 6 q21 + Trastuzumab 8-6 mg ev x 6 cicli
- TC 75/600 mg/mq q21 x 4 cicli + Trastuzumab 8-6 mg ev x 4 cicli

Il Trastuzumab viene ripreso dopo l'intervento chirurgico a completare un anno di trattamento (18 somministrazioni trisettimanali totali). Il Trastuzumab endovenoso può essere sostituito da trastuzumab sc 600 mg q21 sempre per 18 somministrazioni totali.

NOTA 2.2 - ORMONOTERAPIA

La **terapia endocrina primaria** è generalmente proposta a pazienti con diagnosi di carcinoma mammario con espressione dei recettori ormonali, inoperabili alla presentazione oppure con controindicazioni alla chirurgia e/o alla chemioterapia. Il fine del trattamento endocrino primario consiste nel convertire i tumori non operabili in operabili e nell'aumentare la probabilità di una chirurgia conservativa per le pazienti candidate alla mastectomia al momento della diagnosi. La terapia endocrina primaria, con inibitori dell'aromatasi, è un'opzione da considerare in pazienti post menopausali. Viceversa, nelle pazienti premenopausali la terapia endocrina primaria rimane a tutt'oggi oggetto di ricerca.

NOTA 3.1- STADIAZIONE

Da LG AIOM 2017.

- L'esame obiettivo, un emocromo completo e un profilo biochimico completo andrebbero eseguiti in tutte le pazienti con tumore della mammella al fine di verificarne l'idoneità a ricevere il trattamento programmato e ad escludere od accertare comorbidità.
- Ad eccezione dell'Rx Torace che rientra nel pacchetto di esami pre intervento, una **stadiazione pre-operatoria** con esami strumentali non è raccomandata in assenza di sintomi e/o segni di malattia sistemica, tranne che nei casi con linfonodi ascellari clinicamente positivi, T>5 cm o alterazioni laboratoristiche suggestive per la presenza di MTS
- Nella **stadiazione post-operatoria** l'esecuzione di ecografia epatica nelle pazienti in stadio I e II non è raccomandata di routine, ma valutata in base alle specifiche valutazioni cliniche

- Nelle **pazienti a più alto rischio di recidiva** (stadio III, Her2 positive, TN) o con segni clinici o di laboratorio sospetti per la presenza di localizzazioni secondarie è indicata una stadiazione strumentale completa: TC del torace, ecotomografia o TC addome o RM epatica e scintigrafia ossea.
- La **FDG PET/TC** può essere utilizzata come approfondimento in tutte le situazioni in cui gli esami di stadiazione standard risultino equivoci e sospetti.
- **Risonanza Magnetica (RM)** mammaria (esame di III istanza): vedasi Nota 2.4, pag. 15.

NOTA 3.2- RICHIESTA UNIFICATA PET

Le richieste alla SC dell'AOU NOVARA, centro di riferimento per il quadrante nord est, vanno effettuate preferenzialmente tramite i CAS (Vercelli - Novara), utilizzando la DEM e compilando la modulistica unificata di quadrante, reperibile sul sito internet AOU Novara:

<http://www.maggioreosp.novara.it/site/home/lospedale-maggiore/area-di-quadrante/modulistica-condivisa.html>

NOTA 4 - LINFOSCINTIGRAFIA

ESECUZIONE LINFONODO SENTINELLA (LS)

- ✓ **Novara:** esegue LS con metodo OSNA
- ✓ **Vercelli:** LS con iniziale procedura estemporanea ed eventuale e successivo esame di materiale incluso (coerente con criteri EUSOMA)
 - OSNA++: linfonodo sentinella positivo per macrometastasi (> 5000 copie/ μ L con metodo)
 - OSNA + : linfonodo sentinella positivo per micro metastasi (250<copie/ μ L<5000)

In presenza di un linfonodo sentinella positivo per micro metastasi non si esegue la linfadenectomia ascellare, salvo diversa indicazione oncologica sulla base della valutazione dei fattori di rischio.

La valutazione preoperatoria dello stato linfonodale prevede l'esame clinico ed una ecografia mirata. In assenza di un sospetto clinico-radiologico di coinvolgimento linfonodale la paziente potrà essere sottoposta, salvo altre controindicazioni, a linfoscintigrafia per l'asportazione del linfonodo sentinella.

Se paziente > 80 aa con linfonodi clinicamente negativi può non essere eseguita chirurgia ascellare.

Oltre alla indicazioni note, sono nuove indicazioni alla linfoscintigrafia per biopsia linfonodo sentinella (BLS):

- BLS dopo chirurgia mammaria
- BLS dopo chirurgia estetica
- BLS dopo BLS
- BLS dopo chemioterapia
- BLS nel ca multicentrico
- BLS in gravidanza
- BLS nel ca maschile
- BLS nel DCIS

Costituiscono **criteri d'esclusione** per l'adozione della tecnica del linfonodo sentinella alla valutazione clinico strumentale:

- la presenza di linfonodi ascellari clinicamente/ ecograficamente sospetti e ABM sospetto/positivo per CTM,
- carcinoma infiammatorio

E' indicata dissezione ascellare in tutte le pazienti con linfonodi ascellari francamente sospetti all'indagine ecografia, su cui è stato effettuato un agoaspirato che ha dato esito positivo per CTM.

E'accettabile una metodica chirurgica che fornisca l'informazione su almeno 10 linfonodi ascellari.

N.B.

Tutti i casi cN2 (mts in linfonodi ascellari omolaterali di I e II livello fissi rispetto ad altre strutture o conglomerati tra loro oppure linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente evidenti senza evidenza di coinvolgimento ascellare) devono essere valutati per un trattamento medico primario.

NOTA 5.1 - CHIRURGIA SENOLOGICA

✓ **Novara:** la SSVD di Senologia è composta da due chirurghi senologi dedicati a tempo pieno alla Breast Unit, coadiuvati e coordinati dal Direttore della SC Chirurgia Plastica Ricostruttiva, che riveste attualmente anche la Direzione FF della SSVD di Senologia

✓ **Vercelli:** Nell'ambito della SC Chirurgia Generale uno/due chirurghi dedicano parte del tempo a chirurgia mammella. Lo specifico requisito DGR 38-852/2014 (tratto da EUSOMA) prevede che siano presenti almeno due chirurghi senologi che devono effettuare in un anno come primo operatore almeno 50 interventi/anno. Attualmente sono presenti un chirurgo primo operatore con una casistica di oltre 50 casi/anno e altri operatori con casistica inferiore. Pertanto, si stabilisce che venga individuato almeno un secondo operatore su cui concentrare l'eccedenza oltre i 50 casi/anno delle neoplasie mammarie. Tale operatore è abilitato ad operare nella sede di Vercelli e nella sede di Novara su casi concordati con l'AOU

REGIME ASSISTENZIALE

Al fine di unificare i percorsi è ne viene stabilito di **modificare il regime assistenziale chirurgico a VC**, passando dall'attuale maggioranza dei ricoveri in Degenza Ordinaria a Day Surgery senza/con pernottamento. I criteri di scelta del regime di degenza ordinaria sono uniformi nelle diverse sedi operative e riguardano i casi selezionati (patologie concomitanti, interventi invasivi e/o ricostruttivi, mancanza di care giver, ecc).

TEMPI ATTESA INTERVENTO

✓ **Novara:** dato l'aumentato numero di pazienti attualmente è salito a 45 gg (oltre il limite dei 30 gg consentiti)

✓ **Vercelli:** tempi più brevi in funzione dei ridotti numeri attuali.

La fase chirurgica andrebbe conclusa entro un mese dal termine della terapia neoadiuvante

NOTA 5.2 - TIPOLOGIA INTERVENTO

La scelta tra la chirurgia conservativa e non conservativa dipende da:

- dimensioni della neoplasia /dimensioni della mammella
- istotipo
- età del soggetto /condizioni generali

Le opzioni devono essere discusse con la paziente, resa edotta di vantaggi e svantaggi di entrambe le procedure.

CHIRURGIA CONSERVATIVA

La chirurgia conservativa seguita da rimodellamento mono/bilaterale e da radioterapia è da raccomandarsi, salvo diversa ed esplicita preferenza della paziente o la presenza di controindicazioni a questo tipo di strategia terapeutica. L'obiettivo della chirurgia conservativa è il raggiungimento di margini liberi da tumore.

In caso di pazienti in età avanzata e con comorbidità che aumentano i rischi operatori, dopo consulenza anestesologica e discussione collegiale, si può optare per una tumorectomia allargata.

Controindicazioni:

- presenza di lesioni estese e multicentriche
- non poter assicurare margini liberi
- controindicazioni alla radioterapia come difetti fisici, gravidanza o precedenti irradiazioni della mammella
- dimensioni molto piccole della mammella
- CDIS molto estesi o diffusamente multifocali o con persistente interessamento dei margini, specie se di alto grado
- T4.

Non sono controindicazioni alla chirurgia conservativa la posizione del tumore, la positività linfonodale, la presenza di protesi mammarie, una storia familiare di cancro mammario, un alto rischio di progressione a distanza della malattia.

CHIRURGIA RADICALE

Nei casi in cui non ci sono indicazioni alla chirurgia conservativa, la **mastectomia totale** con completa escissione del tessuto mammario e la conservazione dei muscoli pettorali, se accompagnata da dissezione ascellare, è caratterizzata da tassi di sopravvivenza analoghi alla mastectomia secondo Halsted.

La mastectomia secondo Halsted non deve essere eseguita, salvo che in caso di coinvolgimento dei muscoli pettorali. L'utilizzo dell'anestesia locale per l'intervento chirurgico, ove possibile, è da incoraggiarsi.

Mastectomia NIPPLE SPARING (MNS)

Con conservazione del complesso areola-capezzolo e ricostruzione immediata

- DCIS - LCIS
- Carcinoma Multicentrico
- T1-2 in sede periferica con istologia retroareolare negativa
- Assenza di infiltrazione cutanea (distanza ecografica tumore/cute-capezzolo > 1 cm)
- Assenza di secrezione ematica dal capezzolo
- BRCA 1/ BRCA 2 positivo
- mammelle in cui la chirurgia conservativa non consentirebbe buoni risultati estetici

Indicazioni alla MNS

- DCIS - LCIS
- Carcinoma Multicentrico
- T1-2 in sede periferica con istologia retroareolare negativa
- Assenza di infiltrazione cutanea (distanza ecografica tumore/cute-capezzolo > 1 cm)
- Assenza di secrezione ematica dal capezzolo
- BRCA 1/ BRCA 2 positivo
- mammelle in cui la chirurgia conservativa non consentirebbe buoni risultati estetici

Mastectomia SKIN SPARING (MSS)

Con asportazione del complesso areola-capezzolo, ed eventualmente della cute sovrastante la lesione e ricostruzione immediata

Indicazioni alla MSS

- secrezione ematica dal capezzolo
- DCIS - LCIS retroareolare
- carcinoma multicentrico / retroareolare
- assenza di infiltrazione cutanea
- BRCA 1/ BRCA 2 positivo
- mammelle in cui la chirurgia conservativa non consentirebbe buoni risultati estetici

BIOPSIA LINFONODO SENTINELLA

Da medesima incisione o da incisione separata si esegue biopsia linfonodo sentinella.

Nel caso in cui non vi fosse captazione del linfonodo sentinella, è necessario eseguire dissezione linfonodale ascellare

SVUOTAMENTO CAVO ASCELLARE

Lo svuotamento linfonodale ascellare si deve eseguire nei seguenti casi:

- linfonodo sentinella positivo per macrometastasi (> 5000 copie/ μ L con metodo OSNA)
- linfonodi ascellari francamente sospetti all'indagine ecografia, su cui è stato effettuato un agoaspirato che ha dato esito positivo per CTM.
- recidiva su linfonodi ascellari in pazienti con precedente LS negativo.

In presenza di un linfonodo sentinella positivo per micro metastasi non si esegue la linfadenectomia ascellare, salvo diversa indicazione oncologica sulla base della valutazione dei fattori di rischio.

E' da considerarsi oncologicamente corretta una dissezione ascellare con almeno 10 linfonodi analizzati all'esame istologico.

In casi a basso rischio candidate a chirurgia conservativa seguita da Radioterapia adiuvante con cN0 confermato ecograficamente e fattori prognostici completi prima della chirurgia (microistologia) è possibile, in presenza di 1 o 2 LS metastatici (micro o macrometastasi), omettere la dissezione ascellare. Ciò in riferimento e secondo i criteri definiti dalle recenti linee guida Internazionali e Nazionali (ASCO 2014, NCCN 2017, AIOM 2017, ESMO) e applicate nel documento pubblicato dalla rete oncologica Piemontese.

Dopo chemioterapia neoadiuvante l'analisi del linfonodo sentinella deve essere eseguita con tecnica istologica. Nelle pazienti candidate a terapia neoadiuvante con ascella clinicamente negativa l'analisi del linfonodo sentinella può avvenire con tecnica OSNA prima dell'inizio della terapia medica.

Le pazienti candidate a chemioterapia neoadiuvante che presentano metastasi ai linfonodi ascellari allo staging iniziale, in caso di risposta clinica e radiologica completa dopo la terapia medica, possono essere sottoposte a biopsia del linfonodo sentinella previa marcatura del linfonodo metastatico per documentarne l'asportazione. In questo caso è necessaria l'asportazione di almeno 3 linfonodi ascellari sentinella o parasentinella. (NCCN 2017).

NOTA 6 - RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT)

Qualora sussistesse indicazione la paziente, previ contatti tra le sedi, sarà avviata alla sede di Novara dove tale procedura è disponibile (Acceleratore Mobile sito in sala operatoria).

Modalità di erogazione:

- boost anticipato 10 Gy
- seduta unica 21 Gy

INDICAZIONI

- Boost anticipato: tutti i casi di chirurgia conservativa
- Seduta unica: pazienti a basso rischio

NOTA 7 - CHIRURGIA RICOSTRUTTIVA

Le tecniche di chirurgia oncoplastica ampliano lo scopo della chirurgia conservativa: combinando una maggiore asportazione di tessuto ghiandolare con una ricostruzione immediata si evitano le frequenti deformità locali

INDICAZIONI

- Mammelle medio - grandi
- Asportazione di più del 20% del volume mammario
- In pazienti in cui è necessaria un'asportazione di tessuto ghiandolare maggiore rispetto ad una quadrantectomia standard con un buon risultato estetico
- In pazienti in cui si desidera evitare una chirurgia demolitiva

CONTROINDICAZIONI

In pazienti con stadiazione T4

- In pazienti con malattia multicentrica
- In pazienti con quadro di microcalcificazioni sospette/maligne diffuse
- In pazienti con carcinoma infiammatorio

Le tecniche di rimodellamento nella chirurgia conservativa e la ricostruzione nella chirurgia demolitiva devono essere sempre offerte e discusse con la paziente, programmandola fin dal primo intervento, anche se fatte, poi, in differita. I benefici psicologici e relativi alla qualità della vita che seguono alla chirurgia oncoplastica sono infatti notevoli.

La ricostruzione immediata potrebbe assicurare migliori esiti estetici e psicologici. Essa deve essere fatta, se possibile, con protesi. La ricostruzione in pazienti che devono essere sottoposte a radioterapia è possibile se la paziente lo richiede, anche se le compianze in termini di retrazione capsulare aumentano

La paziente deve essere informata delle eventuali complicazioni, soprattutto nei casi in cui le considerazioni oncologiche prevalgono su quelle estetiche .

La chemioterapia potrebbe aumentare il rischio delle complicanze infettive; per evitare questo tipo di problemi la ricostruzione può essere programmata ritardando l'espansione non oltre un mese.

In caso di mastectomia dovrebbe essere offerta alla paziente la possibilità di eseguire una ricostruzione mammaria in tempi compatibili con la effettuazione di eventuali terapie adiuvanti.

Presso la sede Hub di Novara è di routine la possibilità di offrire alla paziente la disponibilità del chirurgo plastico per la ricostruzione contemporanea.

La ricostruzione può essere effettuata nei seguenti modi:

- Ricostruzione con espansore mammario + sostituzione espansore con protesi
- Ricostruzione in un unico tempo (One step)
- Lipofilling

Al termine della procedura ricostruttiva viene anche ricostruito il CAC- complesso areola capezzolo.

La ricostruzione del capezzolo può essere effettuata in due modi:

- A. Ricostruzione con lembi locali –
- B. Ricostruzione con capezzolo contro laterale- indicata nei pazienti in cui non presente una lassità cutanea soddisfacente a realizzare lembi cutanei e nei pazienti che abbiano un capezzolo contro laterale prominente a sufficienza che permette la donazione del tessuto. La tecnica è sconsigliata in fumatori. L'areola viene ricostruita con tatuaggio.

NOTA 8 - RIVALUTAZIONE GIC POST CHIRURGICA

Vengono valutati:

- l'adeguatezza dell'intervento chirurgico in base ai margini di resezione

E' auspicabile che lo stato finale dei margini sia sempre negativo. Poiché non sempre questo obiettivo può essere raggiunto, si ritiene che margini negativi debbano sempre essere ottenuti nei seguenti casi:

- carcinoma lobulare infiltrante
- presenza di estesa componente intraduttale
- età ≤ 40 anni
- dimensioni del T > 2 cm
- paziente non screening detected
- grading nucleare G3
- indicazione ad una chemioterapia adiuvante, con lungo intervallo chirurgia –RT
- in base ai fattori prognostici e all'esame istologico verrà discusso il successivo iter terapeutico.

In caso di **Carcinoma lobulare in situ (CLIS)**, indicatore di rischio piuttosto che lesione cancerosa, si raccomanda invece di non procedere a rescissione, anche se i margini non fossero indenni, ma di limitarsi ad un attento follow up.

Nei **Carcinomi duttali in situ** la definizione di margini negativi varia nei diversi studi (1, 2, 5, 10 mm). Attualmente vi è un ampio consenso nel ritenere che margini ≥ 2 mm siano adeguati.

INDAGINI GENETICHE

Il 5-7% dei tumori mammari è legato a fattori ereditari: in base al sospetto di mutazione genica la paziente verrà inviata a consulenza genetica presso gli ospedali di riferimento (Città della Salute - Torino)

- Mutazione di BRCA 1 e/o BRCA 2 (presenti nei 2/3 dei casi)
- Mutazioni del gene ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated)3 o del gene CHEK24
- Sindrome di Li-Fraumeni (mutazione di p53)
- Sindrome di Cowden (mutazione del gene PTEN)
- Altre sindromi: atassia-teleangiectasia, sindrome di Peutz-Jeghers.

NOTA 9 - BASSO RISCHIO

Si definiscono a basso rischio le pazienti che presentano le caratteristiche di malattia "Luminal A -like" secondo le seguenti raccomandazioni di St. Gallen 2013.

Intrinsic subtype	Clinico-pathologic surrogate definition	Notes
Luminal A	'Luminal A-like' <i>all of:</i> ER and PgR positive HER2 negative Ki-67 'low' ^a Recurrence risk 'low' based on multi-gene-expression assay (if available) ^b	The cut-point between 'high' and 'low' values for Ki-67 varies between laboratories. ^a A level of <14% best correlated with the gene-expression definition of Luminal A based on the results in a single reference laboratory [23]. Similarly, the added value of PgR in distinguishing between 'Luminal A-like' and 'Luminal B-like' subtypes derives from the work of Prat et al. which used a PgR cut-point of $\geq 20\%$ to best correspond to Luminal A subtype [24]. Quality assurance programmes are essential for laboratories reporting these results.

NOTA 10 - TERAPIA MEDICA RAZIONALE

Il trattamento sistemico adiuvante deve essere preso in considerazione dopo il trattamento chirurgico in considerazione della significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la polichemioterapia, con la terapia endocrina e con la terapia biologica (trastuzumab)

La decisione di quale o quali terapie utilizzare nella singola paziente richiede una attenta valutazione di:

- fattori prognostici, che definiscono l'entità del rischio di ripresa (Tabella 5)
- fattori predittivi di risposta ai trattamenti (ER, indice proliferativo, HER2) (Tabella 5)
- benefici attesi dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi
- comorbidità della paziente
- preferenza della paziente.

Il trattamento chemio/immunoterapico adiuvante dovrebbe essere iniziato entro 60 gg dalla chirurgia (LG AIOM 2017)

FATTORI PROGNOSTICI

- diametro del tumore
- stato e numero di linfonodi metastatici
- istologia
- grado istologico
- attività proliferativa (Ki 67)
- stato e percentuale di espressione dei recettori ormonali
- espressione di HER2
- invasione vascolare
- età
- profili di espressione genica (Endopredict per le pazienti ER + e N0 o N1) con indice proliferativo >15%

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE AL TRATTAMENTO

- paziente con performance status > 2
- processo infettivo in atto
- gravidanza (primo trimestre)
- intervento di chirurgia maggiore (ex mastectomia) nelle 2 settimane precedenti
- paziente anziano fragile (definito secondo le scale di Valutazione Geriatrica Multidimensionale)
- paziente con gravi disturbi psichici
- paziente che non può essere controllato regolarmente nel tempo
- paziente non informato
- paziente con gravi comorbidità (cardiache, epatiche, renali, neurologiche) che influiscono sull'aspettativa di vita in modo superiore al carcinoma mammario

In particolare la presenza di cardiopatia con ecocardiogramma con FE<50% controindica in modo assoluto l'utilizzo di antracicline nella chemioterapia adiuvante del carcinoma mammario.

FATTORI PREDITTIVI (LG AIOM 2017)

Per la scelta del trattamento a tutt'oggi sono solo due i fattori predittivi universalmente accettati:

- stato e percentuale di espressione dei recettori ormonali
- espressione di HER2

Va inoltre considerata la classificazione dei carcinomi mammari che, in base ai profili di espressione genica, permette di distinguere i **sottogruppi di carcinomi mammari** Luminali A, Luminali B, HER2, basal-like, a differente prognosi

La semplice valutazione con l'immunoistochimica dei recettori per gli estrogeni e per il progesterone, dello stato di HER-2 e del Ki67 sembra essere in grado di consentire una classificazione corrispondente a quella dei profili genici, utilizzabile in clinica.

Un basso valore di Ki67 permette inoltre di differenziare, nell'ambito delle neoplasie mammarie ER e/o PgR positive ed HER2-negative, il sottotipo luminale A rispetto al luminale B/HER2 negativo, il quale può beneficiare dell'aggiunta della chemioterapia adiuvante all'ormonoterapia

In tal modo, sulla base dell'immunoistochimica, possono essere identificati i seguenti sottogruppi di carcinoma mammario, nei quali sono differenti le indicazioni terapeutiche sistemiche adiuvanti:

- **Luminali A:** recettori ormonali positivi, HER2 negativo e bassa attività proliferativa; secondo la Consensus di San Gallen 2013 i tumori mammari Luminali A sono rappresentati dai tumori con recettori estrogenici positivi, recettori progestinici positivi, ma con valore di positività superiore al 20%, HER2 negativo e basso Ki67 (con cut off pari al 20% e non più al 14% come riportato nella Consensus del 2009). Recenti lavori hanno per altro dimostrato che i tumori con indice proliferativo tra il 14% e il 19% si allineano nella prognosi a 10 anni con i tumori a indice proliferativo <14%. Il sottotipo Luminale A si caratterizza per tumori di basso grado, buona prognosi, elevata sensibilità alla terapia ormonale ed una minore sensibilità alla chemioterapia.

Si può decidere di non somministrare alcun trattamento adiuvante nei tumori microinvasivi e nei pT1a se pN0, in base ai fattori biologici associati (G1, bassi livelli di Ki-67 ed alti livelli di ER), istologia (tubulare/cribriforme, mucinoso o papillare), età (avanzata) della paziente e presenza di comorbidità.

L'aggiunta della chemioterapia all'ormonoterapia adiuvante deve essere valutata prendendo in considerazione fattori di rischio di ricaduta (pT, pN), fattori biologici associati (G3), istologia (duttale vs lobulare), età e comorbidità della paziente e, se disponibile, categoria di rischio in base ai profili di espressione genica. I tumori pN2-pN3 dovrebbero in genere ricevere chemioterapia.

- **Luminali B (HER2 negativi):** recettori ormonali positivi, HER2 negativo ed alta attività proliferativa; i tumori luminali B si caratterizzano per un fenotipo più aggressivo, elevata incidenza di tumori di alto grado e prognosi peggiore; il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia in aggiunta alla terapia ormonale, da valutare sulla base degli altri fattori di rischio di ricaduta (T e N), dell'età delle pazienti e delle comorbidità.
- **Luminali B (HER2 positivi):** recettori ormonali positivi, HER2 sovraespresso (3+ alla immunoistochimica) o amplificato, qualsiasi valore di attività proliferativa; il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia più trastuzumab in aggiunta alla ormonoterapia adiuvante; tale trattamento è in genere indicato nei tumori con dimensioni del T superiore ad un centimetro oppure con linfonodi ascellari positivi; nei tumori piccoli (pT1a e pT1b) e pN0/pN1mi non esistono ad oggi dati prospettici derivanti da studi randomizzati relativi al beneficio del trastuzumab adiuvante. Si può prendere in considerazione l'aggiunta della chemioterapia e del trastuzumab all'ormonoterapia, tenendo presenti nella scelta anche il G, il Ki-67, l'età e le comorbidità della paziente.
- **HER2-positivi (non luminali):** HER2 sovraespresso (3+ all'immunoistochimica) o amplificato (FISH o altre metodiche) ed entrambi i recettori ormonali negativi (Figura n. 7); il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia più trastuzumab; tale trattamento è in genere indicato nei tumori con dimensioni del T superiore ad un centimetro oppure con linfonodi ascellari positivi. Nei tumori piccoli

(pT1a e pT1b), pN0/pN1mi non esistono dati prospettici relativi al beneficio del trastuzumab adiuvante. Si può prendere in considerazione la chemioterapia e il trastuzumab tenendo presenti nella scelta anche il G, il Ki-67, l'età e le comorbilità della paziente.

- **Triplo-negativi:** assenza di espressione dei recettori ormonali e negatività di HER2; Il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia. Nei tumori pT1a la chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione se G3 o Ki-67 elevato. Alcuni tumori "triplo negativi" quali il carcinoma midollare, l'adenoido-cistico hanno una prognosi favorevole e se di dimensioni inferiori ad un centimetro e linfonodi ascellari negativi (pN0) e in assenza di altri fattori di rischio, non necessitano di trattamenti sistemici adiuvanti. Per i tumori di diametro superiore ad un centimetro o per i tumori N+, è indicata chemioterapia adiuvante.
- **Il carcinoma lobulare infiltrante**, che rappresenta il 5-15% di tutti i tumori della mammella, sembrerebbe essere meno responsivo al trattamento chemioterapico rispetto al carcinoma duttale infiltrante, come riportato in studi retrospettivi di chemioterapia neoadiuvante in cui sono state ottenute più basse percentuali di risposte patologiche complete e di interventi conservativi, anche se la prognosi a lungo termine è stata migliore. I carcinomi lobulari sono sovente diagnosticati in uno stadio avanzato all'esordio ed esprimono frequentemente i recettori ormonali. La rara variante pleomorfa del carcinoma lobulare caratterizzata da un basso grado di differenziazione (G3) ha un decorso clinico più aggressivo della variante classica e dovrebbe essere trattata, secondo alcuni autori, in accordo alle caratteristiche biologiche, in maniera sovrapponibile a quella del carcinoma duttale infiltrante.
- **I tumori classicamente a recettori ormonali positivi con istotipo speciale** quali i tubulari/cribriformi, mucinosi ed i papillari hanno una prognosi migliore per cui, soprattutto in assenza di interessamento dei linfonodi ascellari, possono essere trattati con la sola ormonoterapia e, se di dimensioni <1cm, non ricevere alcun trattamento sistemico.
- **Alcuni tumori "triplo-negativi"** quali ad esempio il carcinoma midollare, l'adenoidocistico hanno una prognosi favorevole e, in assenza di interessamento dei linfonodi ascellari e di altri fattori di rischio, non necessitano di trattamenti sistemici adiuvanti. Tuttavia in considerazione della difficoltà diagnostica dei carcinomi midollari e della possibilità di varianti aggressive del carcinoma adenoideo cistico è opportuna una attenta valutazione dei singoli casi. (LG AIOM 2017)

NOTA 10.1 - CHEMIOTERAPIA

Prima di sottoporre le pazienti al trattamento tutte vengono valutate dal punto di vista cardiologico tramite ECG e Ecocardiogramma ed eventuale visita cardiologica per escludere controindicazioni assolute o relative al trattamento.

Nelle pazienti che vengono, quindi, candidate a trattamento chemioterapico adiuvante deve essere preferito un regime polichemioterapico comprendente antracicline e taxani in quanto superiori in termini di DFS e OS. Nelle pazienti con tumore Her2 positivo deve essere eseguito un trattamento con trastuzumab in associazione a chemioterapia.

- nelle pazienti HER2 positive, linfonodi negativi e diametro ≤ 1 cm (pT1a-pT1b) occorre valutare con scrupolo altri fattori quali, grading, attività proliferativa, età della paziente, comorbilità prima di candidare le pazienti a trattamento con trastuzumab e chemioterapia.
- nelle pazienti con tumore Her2 positivo di diametro ≤ 3 cm e pN0-pN1mic è possibile utilizzare uno schema privo di antraciclina costituito da paclitaxel 80 mg/mq settimanale per 12 settimane in concomitanza con trastuzumab.
- nelle pazienti senza controindicazioni cardiologiche il trastuzumab andrebbe somministrato in associazione alla chemioterapia con taxano e in sequenza alla terapia con antracicline e poi in monoterapia fino ad un anno complessivo di trattamento
- nelle pazienti con controindicazioni all'utilizzo di antracicline o in cui è possibile evitare l'utilizzo delle antracicline si preferiscono schemi tipo TC con trastuzumab somministrato in concomitanza o dopo il termine della chemioterapia o tipo TCH con trastuzumab in concomitanza.
- il trastuzumab, in ogni caso, può essere somministrato in concomitanza alla RT adiuvante

- il trastuzumab può essere somministrato per via endovenosa o sc con la medesima efficacia
- Nelle pazienti con tumore Her2 positivo ormonoresponsivo non candidabili ad alcuna chemioterapia può essere considerata l'associazione di trastuzumab all'ormonoterapia adiuvante
- Nelle pazienti con tumore Her2 positivo non ormonoresponsivo non candidabili ad alcuna chemioterapia può essere considerato il trattamento esclusivo con trastuzumab
- lo schema CMF può ancora essere utilizzato nelle pazienti con controindicazioni ad antracicline e taxani o in cui si preferisce evitare la somministrazione di questi farmaci.
- Nelle donne con carcinoma mammario operato linfonodi positivi, HER2-negative candidate a chemioterapia gli schemi a base di antracicline e taxani dose dense dovrebbero essere presi in considerazione in prima intenzione

TIMING DELLA CHEMIOTERAPIA

Recenti dati suggeriscono di avviare il trattamento chemioterapico adiuvante non appena la paziente abbia completato il decorso post-operatorio e comunque entro 60 gg dall'intervento chirurgico (LG AIOM 2017)

DURATA DELLA CHEMIOTERAPIA

4-8 cicli di terapia sono considerati l'ottimale.

PAZIENTI HER2 NEGATIVE - SCHEMI DI CHEMIOTERAPIA:

- FEC 600/90/600 mg/mq o FEC 500/100/500 mg/mq q21 X 3 cicli seguiti da Docetaxel 100 mg/mq q21 x 3 cicli
- AC 60/600 mg/mq o EC 90/600 mg/mq q 21 x 4 cicli seguiti da Docetaxel 100 mg/mq q21 x 4 cicli
- AC 60/600 mg/mq o EC 90/600 mg/mq q 21 x 4 cicli seguiti da Paclitaxel 80 mg/mq settimanale x 12 settimane
- AC 60/600 mg/mq o EC 90/600 mg/mq q 14 con supporto G-CSF o peg G-CSF x 4 cicli seguiti da Paclitaxel 80 mg/mq settimanale x 12 settimane
- AC 60/600 mg/mq o EC 90/600 mg/mq q 14 x 4 cicli seguiti da Paclitaxel 175 mg/mq q14 x 4 cicli con supporto G-CSF o peg G-CSF
- A75/E90 mg/mq q21 per 4 cicli seguiti da CMF600/40/600 mg/mq g1,8 q 28 per 4 cicli
- TC 75/600 mg/mq x 4 cicli nelle pazienti con controindicazioni all'utilizzo delle antracicline
- CMF 600/40/600 mg/mq g1,8 q 28 nella pazienti con controindicazioni ad antracicline e taxani o che rifiutano l'alopecia.

PAZIENTI HER2 POSITIVE - SCHEMI DI CHEMIOTERAPIA:

- FEC 600/90/600 mg/mq o FEC 500/100/500 mg/mq q21 X 3 cicli seguiti da Docetaxel 100 mg/mq q21 x 3 cicli + trastuzumab 8-6 mg/kg x 3 somministrazioni
- AC 60/600 mg/mq o EC 90/600 mg/mq q 21 x 4 cicli seguiti da Docetaxel 100 mg/mq q21 x 4 cicli + trastuzumab 8-6 mg x 4 somministrazioni
- AC 60/600 mg/mq o EC 90/600 mg/mq q 21 x 4 cicli seguiti da Paclitaxel 80 mg/mq settimanale x 12 settimane + trastuzumab 4-2 mg/kg settimanali per 12 somministrazioni
- TC 75/600 mg/mq x 4 cicli nelle pazienti con controindicazioni all'utilizzo delle antracicline in concomitanza o a seguire trastuzumab 8-6 mg x 18 somministrazioni
- TCH Taxotere 75 mg/mq + Carboplatino AUC 6 g1 q 21 nelle pazienti con controindicazioni all'uso di antracicline in associazione a trastuzumab 8-6 mg x 6 somministrazioni

Il trastuzumab viene continuato sino a completare un anno di trattamento (18 somministrazioni totali trisettimanali). Il Trastuzumab endovenoso può essere sostituito da trastuzumab sc 600 mg q21 sempre per 18 somministrazioni totali.

Un trattamento adiuvante con Capecitabina 2500 mg/mq/die G1-14q21 per 6-8 cicli può essere preso in considerazione dopo CT neoadiuvante con antracicline e taxani e dopo chirurgia nelle pazienti con malattia triplo

negativa che non hanno avuto pCR alla CT neoadiuvante anche in concomitanza alla RT adiuvante (Masuda et al. NEJM, 06/2017)

RECETTORI POSITIVI

Si definiscono ormonoresponsivi i tumori che presentano livelli di recettori per gli estrogeni $ER \geq 1\%$ e/o recettori per il progesterone $PgR \geq 1\%$

L'ormonoterapia è indicata per le pazienti con tumori ormonoresponsivi, nessuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi (ER e PgR negativo: 0%).

Nel caso di tumori microinvasivi, l'eventuale prescrizione di ormonoterapia deve basarsi sulla determinazione dei recettori ormonali sulla componente invasiva.

Se vi è indicazione alla chemioterapia, l'ormonoterapia va iniziata al termine di quest'ultima e in concomitanza alla radioterapia per le pazienti che hanno indicazione a quest'ultima.

NOTA 10.2 - ORMONOTERAPIA (OT) ORMONOTERAPIA

L'ormonoterapia è indicata per le pazienti con tumori ormonoresponsivi, intendendo per questi la presenza di almeno

ER-positivo ($\geq 1\%$) e/o PgR-positivo ($\geq 1\%$); nessuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi (ER e PgR negativo: 0%).

Nel caso di tumori microinvasivi, l'eventuale prescrizione di ormonoterapia deve basarsi sulla determinazione dei recettori ormonali sulla componente invasiva.

Se vi è indicazione alla chemioterapia, l'ormonoterapia va iniziata al termine di quest'ultima e in concomitanza alla radioterapia per le pazienti che hanno indicazione a quest'ultima.

PAZIENTI IN PRE O PERIMENOPAUSA

Il farmaco di riferimento rimane il tamoxifene per 5 anni.

Per le pazienti ancora in pre-menopausa o in perimenopausa dopo 5 anni di terapia con tamoxifene può essere valutata la prosecuzione di tamoxifene per ulteriori 5 anni, in base ai risultati dei recenti studi ATLAS e aTTOM e al bilancio tra rischio di ricaduta di malattia e effetti collaterali della terapia nella singola paziente.

Le pazienti che dopo 5 anni di tamoxifene hanno raggiunto lo stato menopausale possono essere candidate a terapia con inibitori dell'aromatasi in base al bilancio tra rischio di ricaduta di malattia e effetti collaterali del trattamento nella singola paziente.

L'aggiunta della soppressione ovarica (ottenibile, nella maggior parte dei casi, con LH-RHa, oppure con chirurgia o con radioterapia) al tamoxifene non ha evidenziato nello studio SOFT un vantaggio statisticamente significativo in termini di miglioramento della DFS.

Nella pratica clinica, l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene va valutata in base al rischio di ripresa di malattia della singola paziente, rischio valutato in relazione a caratteristiche della paziente (età) e del tumore (pT, pN, grado istologico, livelli di positività dei recettori ormonali, valore del Ki-67): pertanto, nelle donne in premenopausa o in perimenopausa con tumore HER2-negativo e recettori ormonali positivi a basso rischio di ripresa, l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene non dovrebbe essere presa in considerazione, mentre nelle donne in premenopausa o in perimenopausa con tumore HER2-negativo e recettori ormonali positivi ad alto rischio di ripresa, l'aggiunta della soppressione ovarica al tamoxifene deve essere presa in considerazione. Nelle donne in premenopausa o in perimenopausa con tumore HER2-negativo e recettori ormonali positivi ad alto rischio di ripresa candidate a ricevere soppressione ovarica, il trattamento con un inibitore dell'aromatasi può essere preso in considerazione rispetto al tamoxifene

-Dopo 5 anni di tamoxifene, la prosecuzione di tamoxifene per ulteriori 5 anni potrebbe essere presa in considerazione nelle donne con carcinoma mammario infiltrante operato con ER-positivi e/o PgR-positivi ancora in premenopausa o perimenopausa, in base ai risultati degli studi ATLAS e aTTOM valutando comunque il rapporto benefici/danni ed il rischio di ripresa nella singola paziente.

- Nelle donne in premenopausa alla diagnosi di carcinoma mammario infiltrante, trattate con tamoxifene per 5 anni, le quali durante il trattamento adiuvante con chemioterapia o con tamoxifene sono andate in menopausa, il trattamento con letrozolo dopo 5 anni di tamoxifene determina un vantaggio in DFS, in DDFS e in OS superiore

a quello riportato nelle donne in postmenopausa alla diagnosi, in una analisi per sottogruppi non pianificata dello studio MA-17. Il trattamento quindi con antiaromatasi dopo 5 anni di tamoxifene deve essere valutato considerando il rapporto beneficio/danno ed il rischio di ripresa della singola paziente.

- Non esistono dati a supporto della prosecuzione della terapia ormonale oltre il quinto anno in pazienti in premenopausa trattate con 5 anni di soppressione ovarica + tamoxifene o exemestane. In queste pazienti la prosecuzione della terapia ormonale con Tamoxifene o AI potrebbe essere considerata sulla base del rapporto rischio/beneficio e previa verifica dello stato menopausale. Nelle pazienti candidate a proseguire terapia ormonale con AI si rende necessaria una valutazione completa dello stato menopausale con dosaggi ripetuti di FSH ed estradiolo per accertarsi nel modo più accurato possibile dello stato di postmenopausa.

E' possibile valutare l'utilizzo di LHRH-analogo durante chemioterapia per la prevenzione della menopausa indotta da chemioterapia nelle pazienti più giovani e desiderose di preservare la funzionalità ovarica anche se allo stato attuale delle evidenze non esiste certezza che il trattamento profilattico con LHRH-analogo ed il conseguente ripristino della funzione gonadica implicino necessariamente la possibilità di mantenere la fertilità. (LG AIOM 2017)

PAZIENTI IN POSTMENOPAUSA

Lo stato di menopausa dovrebbe essere definito da uno dei seguenti criteri:

- Annessiectomia bilaterale;
- Età > 60 anni;
- Età < 60 anni e amenorrea da almeno 12 mesi in assenza di chemioterapia, tamoxifene, toremifene e
- valori di FSH e estradiolo nei range di menopausa;
- In caso di assunzione di tamoxifene o toremifene e età < 60 anni, amenorrea da almeno 12 mesi, e
- valori di FSH e estradiolo nei range di menopausa;

Non è possibile stabilire lo stato menopausale delle pazienti in trattamento con LHRHa. (LG AIOM 2017)

Nelle donne in postmenopausa con **carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivi e/o PgR-positivi candidate ad ormonoterapia adiuvante**, dovrebbe essere presa in considerazione una terapia che comprenda antiaromatasi, in considerazione del vantaggio in DFS evidenziato dai vari studi clinici randomizzati di fase III. Il tamoxifene è indicato tuttavia per le pazienti che rifiutano gli antiaromatasi e per le pazienti per le quali è controindicato l'uso degli antiaromatasi o che sviluppano tossicità gravi (ad esempio, di tipo muscolo-scheletrico).

La modalità di trattamento prevede una monoterapia con antiaromatasi per 5 anni oppure la sequenza tamoxifene per 2-3 anni seguito da antiaromatasi x 3-2 anni.

La metanalisi EBCTCG120 su dati individuali di 31.920 pazienti postmenopausali con carcinoma mammario operato recettori ormonali positivi arruolate nell'ambito di studi randomizzati che confrontavano:

- 5 anni di tamoxifene vs 5 anni di AI,
- 5 anni di tamoxifene vs 2-3 anni di tamoxifene seguiti da 3-2 anni di AI,
- 5 anni di AI vs 2-3 anni di tamoxifene seguiti da 3-3 anni di AI,

ha evidenziato che 5 anni di AI upfront riducono la mortalità per carcinoma mammario a 10 anni di circa il 15% rispetto al tamoxifene.

Nelle donne in postmenopausa con **carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivi e/o PgR-positivi che hanno completato 5 anni di tamoxifene adiuvante**, l'utilizzo di antiaromatasi per 5 anni dovrebbe essere preso in considerazione, previa valutazione del rapporto rischio/beneficio, in relazione alla riduzione del rischio di ripresa evidenziato a favore del letrozolo nello studio MA-17134,135 e alla riduzione del rischio di morte nelle donne con tumori linfonodi positivi.

Nelle donne in postmenopausa con carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivi e/o PgR-positivi, l'estensione della terapia con inibitori dell'aromatasi dopo il quinto anno dovrebbe essere presa in considerazione, previa valutazione del rapporto rischio/beneficio, sulla base dei dati dello studio MA.17R che ha mostrato un vantaggio in DFS derivante dall'estensione per ulteriori 5 anni della terapia ormonale adiuvante con Letrozolo dopo 5 anni di inibitori dell'aromatasi upfront o preceduti da Tamoxifene. Gli AI indicati comprendono letrozolo, anastrozolo e exemestane. (LG AIOM 2017)

NOTA 11 – RADIOTERAPIA

Circa l'80% delle pazienti con neoplasia mammaria infiltrante è suscettibile di un trattamento conservativo che, in studi randomizzati, è risultato equivalente alla mastectomia (categoria di evidenza 1 del NCCN).

La RT postoperatoria riduce il rischio relativo di recidiva omolaterale di circa il 75% rispetto alla sola chirurgia, impatta sulla sopravvivenza globale e, pertanto, deve essere considerata parte integrante del trattamento conservativo.

La radioterapia esterna con frazionamento convenzionale viene somministrata sull'intera mammella dopo un intervallo di tempo dalla chirurgia variabile dai 2 ai 6 mesi in relazione al tipo di terapia medica adiuvante (chemioterapia, terapia ormonale) e ha una durata di 6 settimane.

CARCINOMA INVASIVO**A - RADIOTERAPIA DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA**

L'irradiazione della mammella in toto rappresenta il trattamento standard dopo chirurgia conservativa (categoria di evidenza 1 del NCCN).

Si raccomanda l'irradiazione delle stazioni sovra-infraclaveari omolaterali in pazienti con 4 o più linfonodi ascellari positivi (categoria di evidenza 2A del NCCN). 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) (categoria di evidenza 2B del NCCN). Si attendono i risultati definitivi dello studio randomizzato MA20 per dare precise indicazioni.

La mammella deve essere irradiata in toto, fino a circa 0,5 cm al di sotto della superficie cutanea. La cute non è parte del volume bersaglio; deve essere inclusa solo se infiltrata. Anche il piano muscolare non deve essere considerato target.

Il trattamento standard prevede la somministrazione di 50,0-50,4 Gy in regime di frazionamento convenzionale (1,8-2 Gy/die, in 5 frazioni settimanali) più un sovradosaggio sul letto operatorio di 10-16 Gy.

In letteratura esistono altresì numerose esperienze di schemi di radioterapia con frazionamenti non convenzionali (ipofrazionamenti) che riducono il numero complessivo di sedute aumentando la dose giornaliera erogata, nell'ottica di ridurre la durata complessiva del trattamento per migliorare anche la compliance delle pazienti, non impattando sul rischio di tossicità tardive o sul controllo di malattia.

Dalla metà degli anni Novanta, sono stati condotti i primi studi clinici per analizzare questa nuova alternativa, e hanno dimostrato che programmi di radioterapia ipofrazionata sono in grado di fornire un risultato di controllo locale di malattia, e di risultato cosmetico, equivalente al frazionamento convenzionale, di conseguenza, studi clinici randomizzati sono stati avviati per confermare questi risultati. Più di 6400 pazienti sono state incluse in questi studi randomizzati, di cui 4159 hanno ricevuto schemi ipofrazionati con frazioni da 2.6-3.3 Gy per una dose totale compresa tra 39-42.9 Gy.

Sulla base di questi dati l'ipofrazionamento è considerato uno standard nelle linee guida di paesi anglosassoni. La Radioterapia dell'AOU di Novara ha una consolidata esperienza di ipofrazionamento mammario moderato nelle pazienti con stadio iniziale di malattia ed età superiore ai 60 anni, che sono candidate a RT con un frazionamento giornaliero di 2.25 Gy/die per una dose totale di 45 Gy seguito da un boost di 9 Gy con frazionamento giornaliero di 3 Gy/die e recentemente è stato introdotto come standard l'ipofrazionamento con schema 40 Gy frazionato 2.7 Gy (15 fr) nelle donne a basso rischio con più di 70 anni e dopo chirurgia conservativa. Recenti analisi hanno confermato una bassa incidenza di tossicità acuta e tardiva confrontata con le pazienti sottoposte a frazionamento convenzionale e nella popolazione sottoposta a ipofrazionamento, non sono stati identificati eventi di recidiva locale.

A tutt'oggi non sono disponibili dati sufficienti a chiarire alcuni interrogativi legati all'impiego dell'ipofrazionamento in:

- pazienti sottoposte a chirurgia conservativa per carcinoma duttale in situ;
- pazienti sottoposte a mastectomia.

poiché le pazienti con tali caratteristiche incluse negli studi sono numericamente insufficienti ad ottenere un elevato livello di raccomandazione.

B - RADIOTERAPIA DOPO MASTECTOMIA TOTALE

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

- Nei T3N+ e nei T4 qualsiasi N (categoria di evidenza 1 del NCCN). Nei T3N0, in base ai fattori di rischio, il trattamento potrebbe essere somministrato sulla sola parete toracica o non essere effettuato.
- Tumore di qualsiasi dimensione con estensione alla parete toracica, al muscolo pettorale, alla cute, indipendentemente dallo stato linfonodale.
- Tumore di dimensioni fino a 5 cm (T1-2) con metastasi ai linfonodi ascellari in numero uguale o superiore a 4 (categoria di evidenza 2A del NCCN)
- Presenza di margini positivi, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio anche se i dati della letteratura non sono conclusivi.
- 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 locoregionale 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 (categoria di evidenza 2B del NCCN).

C - RADIOTERAPIA DOPO CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE**MALATTIA INIZIALE (IIA, IIB) O LOCALMENTE AVANZATA OPERABILE (T3N1)**

Vi sono delle difficoltà a dare indicazioni precise al trattamento radiante postoperatorio, poiché queste sono generalmente derivate da risultati di studi retrospettivi, e la maggior parte degli studi prospettici di CT neoadiuvante non sono stati disegnati per valutare il ruolo della RT postoperatoria.

In pazienti non candidate ad un intervento di chirurgia conservativa per le dimensioni del tumore, il trattamento chemioterapico preoperatorio può essere proposto allo scopo di ridurre il volume neoplastico ed evitare una mastectomia. L'indicazione al trattamento radiante postoperatorio e i volumi di irradiazione dipendono dall'estensione iniziale di malattia e dal tipo di chirurgia (conservativa o mastectomia.)

Si ritiene quindi opportuna la valutazione clinico-strumentale dello stato dei linfonodi ascellari prima dell'inizio della CT, per evitare che eventuali risposte al trattamento neoadiuvante possano portare a scelte terapeutiche non adeguate allo stadio iniziale di malattia

I recenti risultati di un'analisi combinata degli studi NSABP 18 e 27 suggeriscono di valutare le indicazioni alla RT e la scelta dei volumi in base alla risposta alla CT, risultata il più importante fattore di rischio per il controllo locale di malattia.

Pertanto, dopo chirurgia conservativa il trattamento radiante è sempre indicato con volumi che variano a seconda della positività linfonodale.

Dopo mastectomia la parete toracica e i drenaggi linfonodali dovrebbero essere irradiati in presenza di linfonodi patologici, mentre la RT potrebbe essere omessa se si ottiene una RC sia sul T che sull'N.

Nei casi in cui la malattia residua sia solo a livello mammario l'indicazione alla RT dovrebbe tener conto della eventuale presenza di altri fattori di rischio (estensione della malattia residua, età giovane, presenza di invasione linfovaskolare, assenza di recettori ormonali, margini positivi o entro 1-2 mm)

MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA INOPERABILE

Comprende gli stadi IIIA (ad eccezione dei tumori T3N1), IIIB e IIIC. Si tratta di una situazione clinica ad alto rischio di ripresa di malattia sia a livello loco-regionale che a distanza. Negli ultimi anni la prognosi è migliorata in maniera significativa grazie all'efficacia della terapia multimodale, che è in grado di offrire una probabilità di controllo locale dell'80% o più.

Nei casi in cui il trattamento sistemico preoperatorio (che può prevedere anche l'impiego del trastuzumab nei tumori HER2 positivi) consente di ottenere l'operabilità, è sempre indicata la RT postoperatoria, estesa alla parete toracica (o mammella nei casi sottoposti a chirurgia conservativa) e ai drenaggi linfonodali (seguendo le indicazioni generali).

Nei casi non responsivi o in progressione dopo CT, e quindi non operabili, la RT può essere effettuata con intento palliativo

D - RADIOTERAPIA NEL CARCINOMA INFIAMMATO

È definito dall'UICC come una entità clinico-patologica caratterizzata da eritema diffuso ed edema a buccia d'arancia, spesso senza massa palpabile. Il reperto clinico caratterizzante è conseguente al blocco dei linfatici del derma da parte di emboli neoplastici. Si tratta di una forma relativamente rara (1%-6% dei tumori mammari negli Stati Uniti), la cui incidenza è in aumento e la cui prognosi è peggiore rispetto alle forme localmente avanzate. La neoplasia è frequentemente recettori negativa e HER2-positiva. Sebbene sia richiesta una biopsia per dimostrare la presenza del tumore nel parenchima mammario e nei linfatici del derma e per ottenere una caratterizzazione biopatologica, la diagnosi si basa sui dati clinici.

L'approccio terapeutico prevede una CT seguita, se possibile, da mastectomia radicale modificata (sono controindicate sia la Skin Sparing Mastectomy che approcci conservativi).

La ricostruzione della mammella può essere proposta, anche se i dati di letteratura sono controversi relativamente al timing (immediata vs differita). La RT postoperatoria è sempre indicata.

In pazienti che non rispondono al trattamento sistemico preoperatorio deve essere considerato un trattamento radiante seguito, in caso di risposta, da mastectomia.

I volumi di irradiazione sono rappresentati dalla parete toracica o dalla mammella, se la paziente non è stata operata, e dai linfonodi loco-regionali a comprendere, secondo alcuni autori anche i mammari interni. In un recente "Consensus Statement" viene raccomandato un aumento di dose fino a 66 Gy in sottogruppi a rischio particolarmente elevato: età inferiore a 45 anni, margini chirurgici positivi o prossimi, 4 o più linfonodi ascellari positivi, malattia poco responsiva alla CT.

CARCINOMA OCCULTO

In caso di metastasi linfonodali ascellari isolate da carcinoma, accertate istologicamente, la presunta origine mammaria deve essere indagata con metodiche immunoistochimiche, mentre la ricerca del tumore primitivo deve essere effettuata anche con metodiche avanzate di imaging (RM mammaria bilaterale in aggiunta ad esame clinico, mammografico, ecografico).

Nel trattamento del carcinoma occulto la linfadenectomia ascellare riveste un ruolo essenziale, mentre il trattamento della mammella omolaterale rimane tuttora controverso e non codificato: trattandosi di una presentazione rara (<1% di tutti i tumori mammari), non esistono evidenze derivanti da studi randomizzati, ma solo da serie retrospettive spesso eterogenee e con scarsa numerosità). Nonostante alcune linee guida europee sconsiglino il trattamento della mammella nei casi con RM negativa, la sola osservazione non sembra indicata poiché una successiva manifestazione di carcinoma mammario è stata documentata nel 40% dei casi. Le opzioni terapeutiche possibili sono rappresentate essenzialmente dalla mastectomia, che si associa ad un mancato riscontro del tumore primitivo nel 30% dei casi, o dall'irradiazione della mammella in toto (**categoria di evidenza 2B** del NCCN). Non esistono dati di confronto diretto tra mastectomia e RT; entrambi i trattamenti consentono di ottenere il controllo locale nel 75-100% dei casi. Il vantaggio della RT è rappresentato dalla conservazione del seno.

Relativamente al trattamento radiante i dati di letteratura riflettono estrema eterogeneità sui volumi di irradiazione utilizzati (mammella o mammella e drenaggi linfonodali), sulla dose ottimale da somministrare (50 Gy vs 60 Gy), sul frazionamento convenzionale vs ipofrazionato.

La **prognosi** nei casi di carcinoma mammario occulto sembrerebbe essere migliore di quella osservata nei casi con il medesimo interessamento linfonodale e lesione primitiva evidente (stadi II-III); in molte serie l'unico determinante prognostico risulta essere il numero di linfonodi positivi, con risultati peggiori se 4 o più sono interessati. Alcuni autori riportano anche risultati sfavorevoli nel sottotipo triple-negative (99). Riguardo alla caratterizzazione biologica (positività per ER e/o PgR nel 40-50% dei casi, per HER2 nel 30% circa), i dati pubblicati risultano in linea con quanto riportato per le altre forme di carcinoma mammario con linfonodi positivi, a sostegno dell'ipotesi di una non peculiarità biologica delle forme di carcinoma occulto.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

In pazienti nelle quali gli esami di diagnostica strumentale non abbiano permesso di documentare la presenza del tumore primitivo, si suggerisce, a seconda dello stadio di malattia:

- **TON1:**
 - trattamento dell'N: dissezione ascellare
 - trattamento del T: mastectomia o RT whole breast. Si suggerisce la dose di 50 Gy con frazionamento convenzionale o dose equivalente con schemi ipofrazionati.
- **TON2-3:**
 - terapia sistemica neoadiuvante seguita da chirurgia. La RT postoperatoria segue le indicazioni già segnalate.

ASSOCIAZIONE RADIOTERAPIA E TERAPIE MEDICHE

Nel caso in cui siano previsti regimi chemioterapici contenenti antracicline e o taxani, il trattamento radioterapico deve essere posticipato al termine dei cicli di terapia sistemica.

La sequenza chirurgia – radioterapia - chemioterapia risulta gravata da un maggior numero di ricadute a distanza (36% vs 25%) con un minimo numero di recidive locali (5% vs 14%); i dati suggeriscono che la chemioterapia seguita da radioterapia costituisca la sequenza ottimale

Nel caso di associazione con terapie sistemiche, è preferibile iniziare la radioterapia entro quattro mesi dall'intervento chirurgico, compatibilmente con i tempi previsti per la somministrazione di chemioterapia.

Non ci sono in letteratura sufficienti evidenze per raccomandare una sequenza ottimale di integrazione fra radioterapia, chemioterapia ed ormonoterapia.

RADIOTERAPIA PRIMARIA

La radioterapia primaria può essere eseguita in casi selezionati.

CONTROINDICAZIONI ALLA RADIOTERAPIA

Generali

Prima dell'intervento chirurgico dovrebbe essere valutata la possibilità di accedere ambulatorialmente e quotidianamente al Centro di Radioterapia, in relazione al performance status fisico, psichico e alla situazione logistica. L'età della paziente non costituisce di per sé una controindicazione

CONTROINDICAZIONI SPECIFICHE ASSOLUTE

- La gravidanza è controindicazione assoluta alla RT della mammella per il rischio teratogenico, di induzione di aborti, di neoplasie radio-indotte e disordini ematologici nel bambino. Prima dell'inizio del trattamento è necessario accertarsi che le pazienti in età fertile non siano in stato di gravidanza e deve essere loro raccomandato di evitare che questa evenienza si verifichi .
- L'incapacità a mantenere la posizione individuata per l'esecuzione del trattamento è controindicazione in quanto ne impedisce la corretta esecuzione.

Relative

- Alcune malattie del collagene quali lupus, sclerodermia, dermatomiosite, se in fase quiescente, rappresentano una controindicazione relativa e, se in fase attiva, assoluta per la segnalata amplificazione della tossicità del trattamento. L'artrite reumatoide non è considerata controindicazione certa alla RT .
- L'irradiazione di mammelle di cospicue dimensioni può risultare complessa in relazione alla riproducibilità del set-up e/o alla disomogeneità di dose nel volume bersaglio, con possibile impatto negativo sulla cosmesi. Potrebbero essere valutate opzioni alternative, quali l'irradiazione in posizione prona o in decubito laterale o, in pazienti selezionate, l'irradiazione parziale.
- La pregressa irradiazione di volumi toracici, pur non essendo in assoluto una controindicazione, va valutata con cautela. La programmazione del trattamento non può prescindere dalla conoscenza dettagliata di dosi e volumi relativi alla precedente RT .

NOTA 1 – NEOPLASIE IN SITU CARCINOMA DUTTALE IN SITU

Negli ultimi anni il riscontro del carcinoma duttale in situ (DCIS) è notevolmente aumentato, dal 3-5% degli anni '70-'80 del secolo scorso al 25-30% attuale, soprattutto in seguito alla maggiore diffusione dello screening mammografico.

Il maggior numero di casi si osserva nelle pazienti di età compresa tra i 40 e 60 anni. Circa l'80-90% delle lesioni non è palpabile ed è riconoscibile solo con la mammografia; il quadro mammografico è prevalentemente caratterizzato dalla presenza di microcalcificazioni).

Il DCIS comprende un ampio spettro di lesioni, che sono state inquadrate all'interno di diversi sistemi di classificazione.

Nella classificazione di Rosen, una delle più diffuse, l'inquadramento si basa sul pattern architettonico e morfologico e si distinguono 5 sottotipi: papillare, solido, cribriforme, micropapillare e comedo-carcinoma; quest'ultimo è il più aggressivo e con frequenza più elevata si associa al carcinoma duttale infiltrante; non è raro neppure osservare delle forme miste. Già nel 1997 una Consensus Conference aveva sottolineato l'importanza di riportare nel referto istopatologico le informazioni relative ai caratteri che possono rivestire significato prognostico: il grading, la presenza di necrosi, la polarizzazione e il pattern architettonico .

Numerosi modelli di cancerogenesi concorrono ad indicare che il DCIS rappresenta un precursore non obbligato del carcinoma infiltrante, con un'evoluzione dall'epitelio normale al carcinoma invasivo, passando attraverso l'iperplasia non-atipica e l'iperplasia atipica. Tali evidenze hanno supportato la teoria che è alla base della proposta classificativa della WHO 2003 ,secondo la quale le lesioni proliferative intraduttali rientrano nel contesto delle neoplasie duttali intra - epiteliali (DIN).

La classificazione distingue:

- DIN 1a (lesione piatta con atipie);
- DIN1b (iperplasia intraduttale atipica);
- DIN 1c (estesa iperplasia intraduttale atipica, DCIS di basso grado nucleare);
- DIN2 (DCIS di grado nucleare intermedio);
- DIN3 (DCIS di alto grado nucleare).

Sempre maggiore interesse viene rivolto alla ricerca dei caratteri genetici e molecolari che caratterizzano il DCIS.

FATTORI DI RISCHIO

I fattori clinici di rischio per recidiva locale sono la presentazione clinica e l'età delle pazienti ; la giovane età, generalmente considerata ≤ 40 anni, rappresenta uno dei parametri più importanti correlati all'incidenza di recidiva locale, sia nei casi di DCIS clinicamente palpabile che nelle forme occulte, diagnosticate con la mammografia .

I fattori patologici sono la dimensione della neoplasia, il grading, il tipo comedocarcinoma, lo stato e l'ampiezza dei margini. Numerosi studi hanno evidenziato, una minore incidenza di recidiva locale in presenza di margini istologicamente negativi sia dopo RT postoperatoria che in pazienti trattate con sola chirurgia conservativa .

La definizione di margini negativi varia, tuttavia, nei diversi studi (1, 2, 5, 10 mm). In una meta-analisi di 22 studi, sia retrospettivi che prospettici randomizzati, comprendente soltanto pazienti trattate con chirurgia conservativa e RT, è stata rilevata una riduzione statisticamente significativa del rischio di recidiva locale in presenza di margini negativi ≥ 2 mm. In un'altra meta-analisi di 21 studi, sia retrospettivi che prospettici randomizzati, comprendente pazienti sottoposte sia a chirurgia conservativa esclusiva che seguita dalla RT, si sono osservati risultati migliori con margini liberi ≥ 10 mm. Il vantaggio ottenibile con margini più ampi di 2 mm, tuttavia, appare meno rilevante nel sottogruppo di pazienti sottoposte a RT complementare dopo la chirurgia conservativa. Attualmente, pertanto, vi è un ampio consenso nel ritenere che margini ≥ 2 mm siano adeguati, quando alla chirurgia conservativa segue la RT complementare. Un unico studio retrospettivo è giunto alla conclusione che la sola escissione chirurgica, con margini liberi di 1 cm, è equivalente in termini

di controllo locale all'escissione chirurgica seguita da RT .Questi risultati non sono stati, tuttavia, confermati in altri studi .

CHIRURGIA CONSERVATIVA

Dagli studi finora pubblicati emerge che la RT postoperatoria riduce in modo significativo l'incidenza di recidive locali, anche nelle pazienti a basso rischio .

Nel DCIS dopo chirurgia conservativa è indicata la RT sull'intera mammella residua (categoria di evidenza 1 del NCCN) .Non vi è nessuna evidenza scientifica di livello 1 che identifichi un sottogruppo di pazienti a rischio limitato, tale da non trarre beneficio dalla RT postoperatoria .

Si può considerare la possibilità di omettere la RT soltanto nelle forme con rischio di recidiva molto basso (categoria di evidenza 2B del NCCN): T unicentrico, di basso grado e con margini negativi adeguati, che siano almeno ≥ 3 mm ; tale opzione deve essere opportunamente discussa e condivisa con la paziente.

Nei casi che presentano microcalcificazioni, la resezione completa dovrebbe essere documentata con la radiografia del pezzo operatorio e/o con la mammografia postoperatoria, prima di intraprendere la RT .

Indicata l'irradiazione di tutta la mammella con dose totale consigliata è di 50-50,4 Gy con frazionamento convenzionale (1.8-2 Gy/frazione).

E' in corso di analisi e valutazione il ruolo del boost sul letto tumorale, che è stato utilizzato da diversi autori con dose totale di 10-20 Gy . Il sovradosaggio ha determinato un miglior controllo locale particolarmente nelle pazienti più giovani (< 45 anni) . In attesa dei risultati di studi clinici randomizzati da poco avviati (BIG 3-07/TROG 07.01, BONBIS) ,l'impiego del boost può essere proposto alle pazienti di età ≤ 45 -50 anni con DCIS di alto grado nucleare (DIN 3).

MASTECTOMIA

Rappresenta la **prima opzione terapeutica in presenza di DCIS**:

- multicentrico;
- esteso, con dimensioni ≥ 4 -5 cm o con microcalcificazioni diffuse;
- in assenza di margini adeguati dopo chirurgia conservativa.

La mastectomia rimane inoltre **l'indicazione primaria** nei casi di:

- controindicazioni generali al trattamento conservativo oppure specifiche alla RT;
- risultati cosmetici insoddisfacenti con la chirurgia conservativa;
- preferenza della paziente adeguatamente informata.

Dopo la mastectomia, seguita o meno dalla ricostruzione, non vi è indicazione alla RT complementare.+

TERAPIA MEDICA NEL CARCINOMA DUTTALE IN SITU

In pazienti con diagnosi di DCIS e documentata espressione di ER, dopo chirurgia conservativa + radioterapia la terapia con tamoxifene 20mg/die può essere proposta per una durata di 5 anni se non controindicazioni.

INIBITORI DELL'AROMATASI (AI)

Riguardo all'efficacia degli antiaromatasi nel trattamento del DCIS l'evidenza è ancora limitata. Sono stati pubblicati i risultati dello studio di fase III NSABP B35 in cui 3,104 pazienti in stato postmenopausale, con diagnosi di DCIS con recettori ormonali positivi, trattati con chirurgia conservativa più radioterapia, sono state randomizzate a ricevere Tamoxifene 20 mg/die verso Anastrozolo 1 mg/die, per 5 anni totali. Ad un follow up mediano di 8,6 anni il trattamento con anastrozolo ha migliorato in maniera significativa il breast cancer free interval (HR 0,73; p=0,03), endpoint primario dello studio; stratificando sulla base dell'età il vantaggio per anastrozolo si è mantenuto nelle pazienti < 60 anni (HR 0,52; p=0,003)²². Lo studio NCIC CTG MAP.3, randomizzato in doppio cieco verso placebo, ha valutato il ruolo di exemestane 25 mg/die per 5 anni in 4.560 donne in stato postmenopausale e aumentato rischio di carcinoma mammario (età > 60 anni, rischio calcolato secondo Gail superiore a 1,66%, pregressa diagnosi di iperplasia duttale/lobulare atipica, carcinoma lobulare in situ, DCIS trattato con mastectomia)²³. Ad un follow-up mediano di 35 mesi, sono stati riportati 11 carcinomi mammari infiltranti nel gruppo exemestane vs 32 nel gruppo placebo, con un beneficio in termini di riduzione relativa pari al 65% (0,19% vs 0,55%; HR=0,35; 95%CI 0,18-0,7; p=0,002) del rischio annuale di insorgenza di

carcinoma mammario infiltrante. Tale vantaggio sembra essere confermato anche nelle donne con pregressa diagnosi di DCIS (5% dell'intera popolazione dello studio). Tuttavia, il follow-up breve e l'esiguità del sottogruppo con diagnosi di DCIS non consentono di trasferire i risultati nella pratica clinica.

CHEMIOTERAPIA

Non esiste alcuna evidenza a sostegno della chemioterapia nel trattamento sistemico del DCIS.

CARCINOMA LOBULARE IN SITU - LCIS

Il carcinoma lobulare in situ (LCIS) è considerata una lesione benigna (8^a Edizione AJCC 2017).

D'altro canto, è riconosciuta l'associazione tra la presenza di LCIS e un aumentato rischio di insorgenza di carcinoma mammario omo e contro-laterale. Si considera un marcatore di rischio più che un precursore di neoplasia infiltrante

Successivamente alla diagnosi di LCIS, le opzioni possibili sono:

1. Sorveglianza
2. Chemio prevenzione
3. Consultazione multidisciplinare per la Riduzione Chirurgica del Rischio (mastectomia profilattica bilaterale)

VARIANTE PLEOMORFA DI LCIS

Nell'ambito del LCIS è stata identificata una variante istologica, denominata **LCIS pleomorfo (PLCIS)** con comportamento biologico più aggressivo pertanto è stato suggerito da alcuni autori di trattare il PLCIS alla stessa stregua del DCIS di alto grado, informando la paziente delle opzioni terapeutiche e delle limitate esperienze al riguardo.

Non vi è indicazione alla RT complementare.

NOTA 13 - COUNSELING GENETICO

In assenza di disponibilità in loco di counseling genetico sia presso AOU Novara che presso ASL VC, viene individuato come Centro Regionale di riferimento la SC di Genetica Medica della Città della Salute di Torino, nel rispetto delle tempistiche di attesa.

In presenza di tempistiche superiori ai 2 mesi è autorizzato l'invio della richiesta ad altri centri, purché accreditati.

Criteri per l'invio alla consulenza genetica oncologica

In linea generale la presenza di una predisposizione ereditaria al tumore della mammella e/o ovaio va sospettata tutte le volte in cui si riscontrino le seguenti caratteristiche:

- Incidenza notevolmente più elevata rispetto all'attesa di neoplasie mammarie e/o ovariche.
- Presenza di neoplasie mammarie bilaterali
- Precoce età di insorgenza
- Occorrenza di tumori della mammella maschile
- Associazioni tra neoplasie della mammella e/o ovaio nella stessa paziente o nella stessa famiglia.
- Tumori mammari triplo negativi insorti entro i 60 anni di età
- Tumori ovarici, delle tube di Falloppio, primitivi peritoneali non mucinosi e non borderline
- Tumori prostatici multipli in famiglia
- Tumori pancreatici multipli in famiglia

Si ritiene opportuno inviare alla consulenza genetica oncologica la donna che presenti almeno uno dei seguenti criteri nella storia personale o familiare*:

1. Mutazione nota in un gene predisponente (BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, ecc.);
2. Maschio con carcinoma mammario;
3. Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico;
4. Donna con carcinoma mammario < 36 anni;

5. Donna con carcinoma mammario triplo negativo < 60 anni;
6. Donna con carcinoma ovarico sieroso di alto grado a qualsiasi età;
7. Donna con carcinoma mammario bilaterale < 50 anni;
8. Donna con carcinoma mammario < 50 anni e almeno 1 parente di primo grado con:
 - Carcinoma mammario < 50 anni;
 - Carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età;
 - Carcinoma mammario bilaterale;
 - Carcinoma mammario maschile;
9. Donna con carcinoma mammario > 50 anni e storia familiare di carcinoma mammario o ovarico in 2 o più parenti in primo grado * tra loro (di cui uno in primo grado con lei*).
10. Donna con carcinoma ovarico e almeno un parente di primo grado * con:
 - Carcinoma mammario < 50 anni;
 - Carcinoma ovarico a qualsiasi età;
 - Carcinoma mammario bilaterale;
 - Carcinoma mammario maschile.

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

Nelle pazienti portatrici di mutazione BRCA1-BRCA2 è consigliata la chirurgia profilattica mammaria e/o ginecologica. In assenza di chirurgia profilattica le procedure consigliate per la sorveglianza delle BRCA1/2 carriers sono:

- Ecografia mammaria semestrale dal momento della detection mutazionale.
- Mammografia annuale dai 35 anni fino ai 69 anni poi biennale.
- Risonanza magnetica (MRI) mammaria annuale a partire dall'età di 25 anni.
- Ecografia transvaginale e CA-125 ogni 6 mesi a partire dall'età di 30 anni.

NOTA 14 - MALATTIA METASTATICA

La presenza di sospette metastasi agli esami di stadiazione di I livello implica la necessità di approfondimento diagnostico di II livello (TC, RM, FDG PET/TC).

La conferma di presenza di localizzazioni secondarie sistemiche o loco-regionali determina la fuoriuscita dal percorso per il trattamento adiuvante e l'avvio, previa valutazione collegiale GIC, di un percorso terapeutico per la malattia metastatica.

CURE PALLIATIVE

Il pre-allerta degli Operatori delle Cure Palliative debba avvenire in base al quanto stabilito nella modulistica proposta dalla Rete Oncologica.

La chiamata NON corrisponde ad un passaggio di presa in carico, ma all'attivazione di un percorso condiviso (oncologo-palliativista) per la migliore gestione del paziente.

Sede	TIPOLOGIA	SEDE
Ospedaliera	Chirurgia	Hub
	Chemioterapia	Hub & Spoke
	Radioterapia	Hub & Spoke
Ospedaliera	CP / Hospice	Hub & Spoke
Territoriale	CP Amb., Domiciliari/ ADI	ASL (Territorio)

I criteri per l'attivazione di programmi di Cure Palliative sono genericamente i seguenti:

- diagnosi di neoplasia inoperabile, localmente avanzata e/o metastatica
- sintomi non controllati
- avvio a trattamenti medici, radioterapici o chirurgici a scopo palliativo

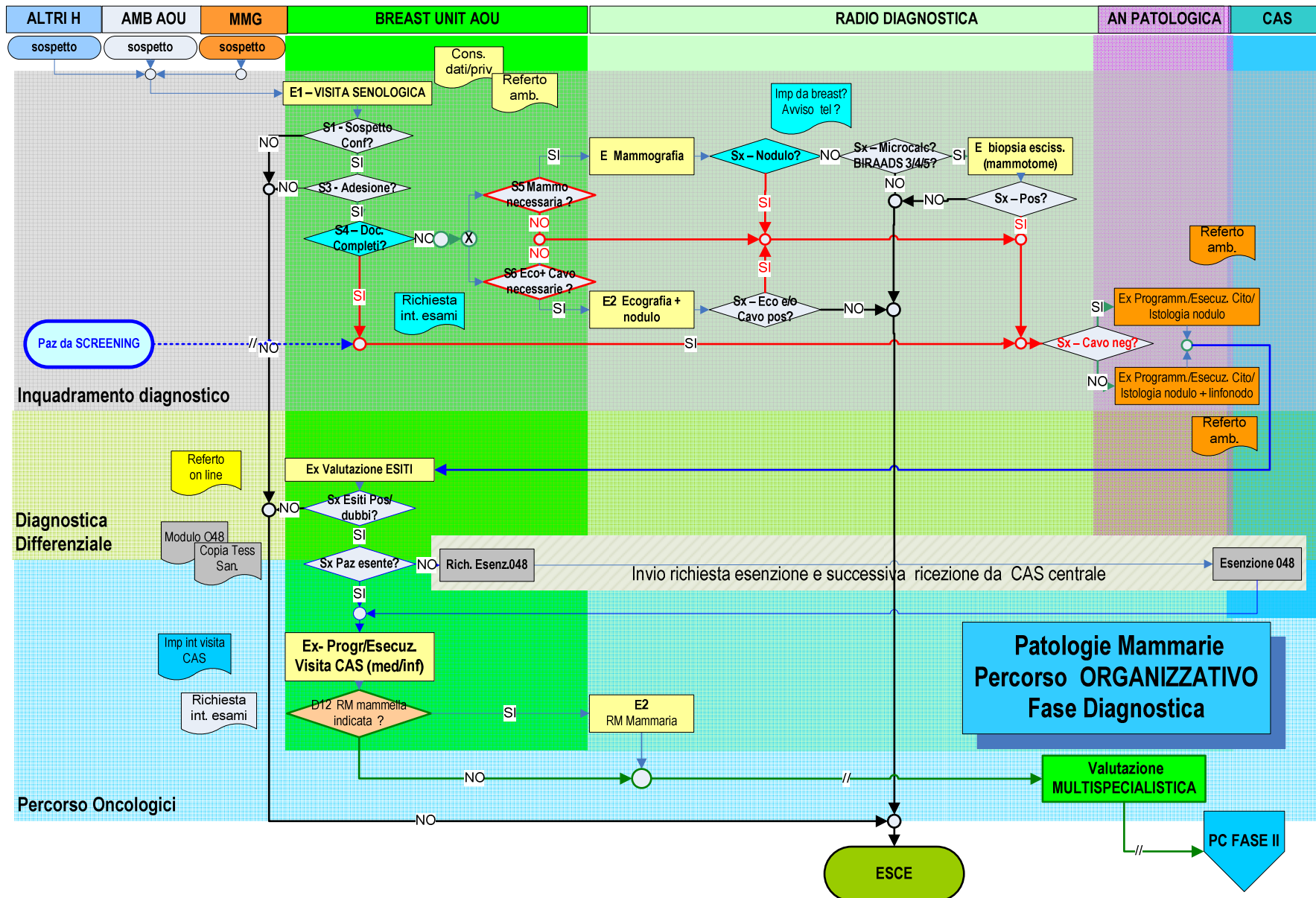
La necessità di consulenza del Medico Palliativista o la sua partecipazione al GIC è stabilita nel rispetto dei criteri (score) presenti nel Modulo: **AIC3_Mo_Segnalazione_CP** (rif. Allegato) la cui compilazione è a carico del Medico Specialista d'organo che ha in cura la paziente.

Il modulo deve essere archiviato nella documentazione clinica della paziente.

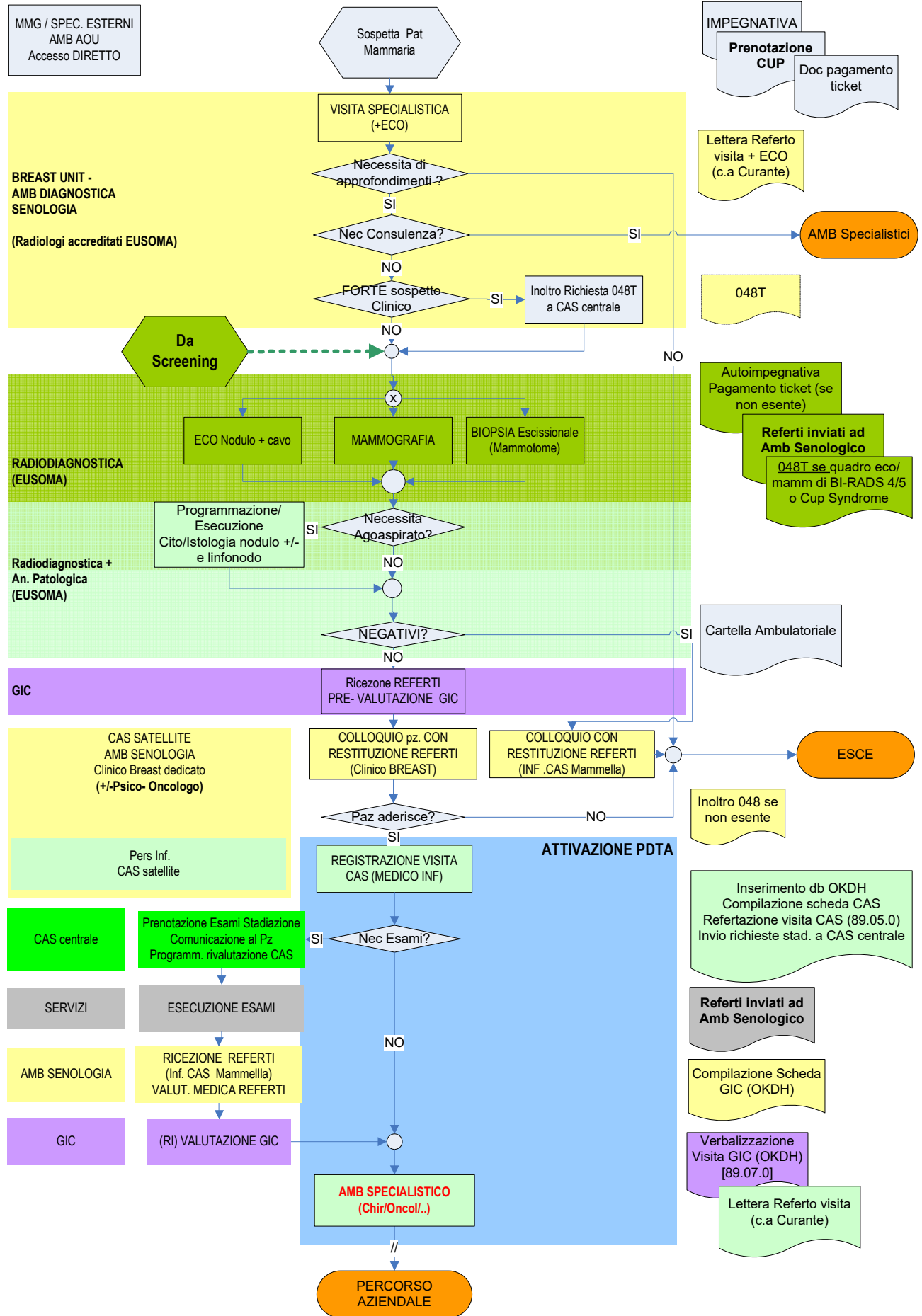
ATTIVAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE

- Per i pazienti con i criteri identificati sarà contemporaneamente attivata la partecipazione del medico Palliativista di riferimento alla visita interdisciplinare GIC
- Quando, in base allo score presente nel Modulo: **AIC3_Mo_Segnalazione_CP** si renda necessario allertare la SC Cure Palliative, lo Specialista d'organo che ha in cura il paziente, o il medico CAS, contatteranno telefonicamente i colleghi, secondo le modalità vigenti nella struttura.
- Se non già precedentemente noti al CAS e al GIC, gli Oncologi e/o gli altri Specialisti richiederanno la consulenza palliativa per i pazienti in possesso dei criteri sopracitati non più suscettibili di trattamenti attivi
- Per i pazienti con i criteri identificati sarà contemporaneamente attivata la partecipazione del medico Palliativista di riferimento alla visita interdisciplinare GIC.
- A seconda dell'organizzazione, la presa in carico da parte della rete di Cure Palliative potrà avvenire nei diversi setting: ambulatoriale, ricovero diurno, ricovero ordinario, secondo i vigenti Percorsi di Continuità assistenziale, cui si rimanda.

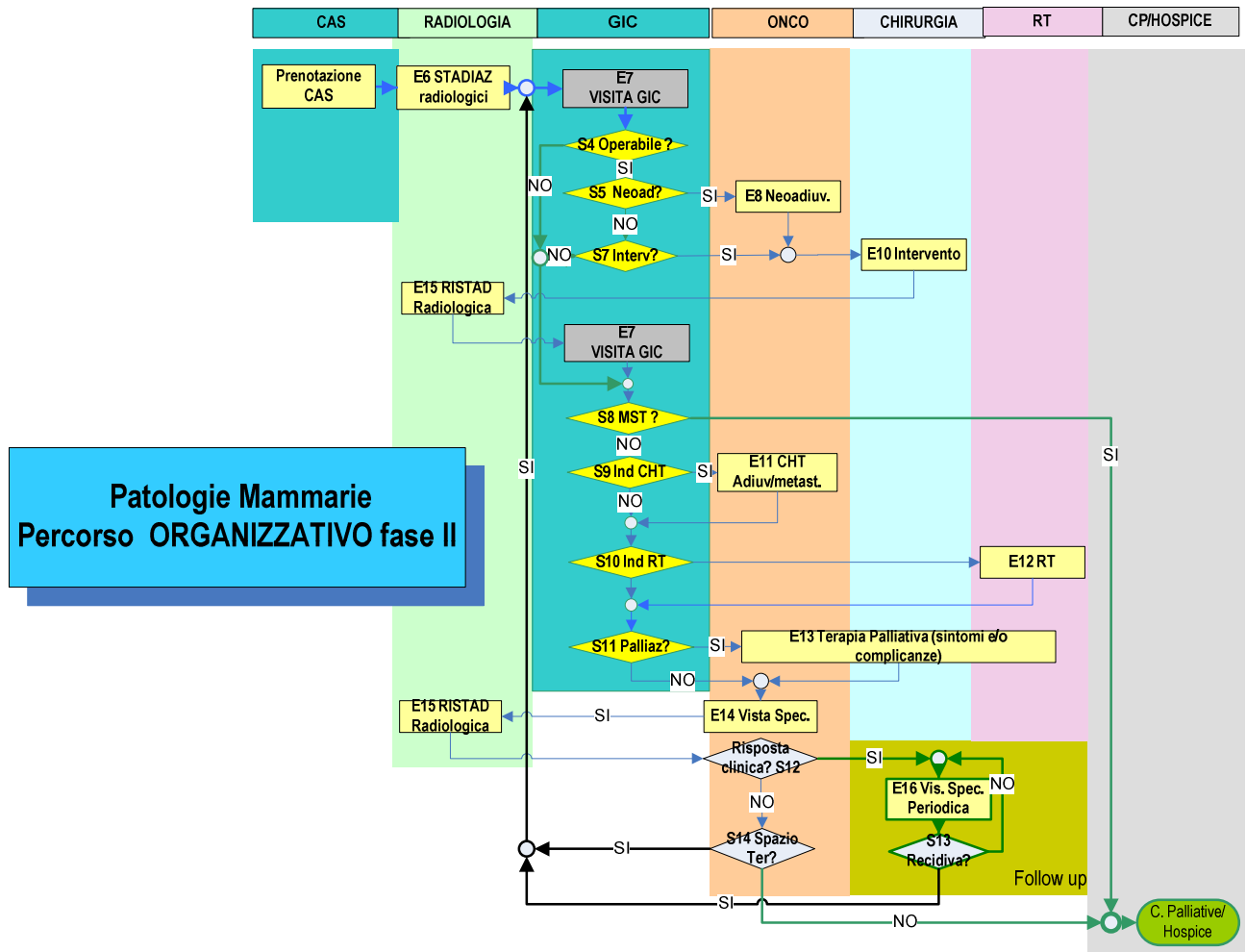
FLOW CHART PERCORSO ORGANIZZATIVO FASE DIAGNOSTICA I



FLOW CHART PERCORSO ORGANIZZATIVO FASE DIAGNOSTICA II



FLOW CHART PERCORSO ORGANIZZATIVO FASE TERAPEUTICA



FOLLOW UP

I principali obiettivi di una strategia di follow-up sono l'individuazione della risposta ai trattamenti, della tempestiva eventuale ricaduta di malattia e la valutazione di tossicità a medio-lungo termine

Le visite di Follow Up sono tenute in alternanza tra i clinici come da indicazioni di rete (oncologi e radioterapisti oncologi), secondo lo schema GIC regionale condiviso

Un approfondimento ginecologico per le pazienti non isterectomizzate che stiano ricevendo un trattamento adiuvante con tamoxifene va effettuato al baseline e poi periodicamente, così come nelle pazienti sottoposte a trattamento con inibitori delle aromatasi (AIs), soprattutto se di età inferiore ai 60 anni, dovrebbero essere indagati i livelli basali di FSH, LH e 17-betaestradiolo. Nelle pazienti in post-menopausa, o in quelle in pre-menopausa ma con fattori di rischio per l'osteoporosi, può essere indicata una densitometria ossea (MOC-DEXA) per valutare la mineralizzazione dell'osso al baseline e ogni 24 mesi successivamente. Le donne in trattamento con AIs vanno inoltre indirizzate verso uno stile di vita che includa attività fisica quotidiana ed un adeguato apporto di vitamina D3 o un trattamento con bifosfonati, qualora vi sia già una diagnosi di osteoporosi.

- Alla prima visita di follow-up (definita come la prima visita dopo l'inizio dell'ormonoterapia) viene consegnata alla paziente una lettera che spiega il significato, la cadenza e l'utilità dei controlli periodici, oltre a fornire raccomandazioni su uno stile di vita corretto.
- Per i primi 5 anni, l'alternanza delle figure professionali che gestiscono il FU permette di evitare sprechi di risorse e doppioni, onerosi anche per la paziente.
- Il radioterapista oncologo, che ha l'obbligo della verifica clinica del risultato (DL 26 maggio 2000 n187) e del monitoraggio della tossicità valuterà la paziente in alternanza agli specialisti Oncologi.
- Dopo il quinto anno, le pazienti che non siano in corso di ormonoterapia adiuvante extended, possono essere affidate, per il FU successivo, al proprio medico di medicina generale, con raccomandazioni SCRITTE inviate allo stesso.

Nell'ottica della personalizzazione del follow-up, potranno essere richiesti ulteriori accertamenti clinico -laboratoristici e strumentali nelle pazienti ad alto rischio di recidiva di malattia identificate secondo criteri dettati dalle principali linee guida internazionali (St. Gallen 2017, AIOM 2017), ad esempio per elevato carico di malattia, a livello linfonodale N+ all'intervento chirurgico e/o con espressione di HER2 e/o con fenotipo triplo negativo.

Procedura	Periodicità	Dove viene svolta
- visita clinica	Ogni 6 mesi per i primi 5 anni poi 1 volta all'anno	Ambulatori AOU Oncologia e Radioterapia (alternati)
- mammografia +/- ecografia	Annuale (tempo indeterminato)	AOU No- Radiologia ASL VC
Se ormonoterapia		
- IA : MOC	basale, poi ogni 24 mesi	AOU No- SC Medicina Nucleare
+ quadro lipidico	basale, poi ogni 12 mesi	/laboratorio
- TAM: visita ginecologica +/- eco TV	basale e a giudizio del ginecologo	AOU No / ASLVC - SC Ginecologia

N.B.

La mammografia può essere eseguita anche nelle pazienti mastectomizzate e con ricostruzione protesica, con la tecnica a contatto senza alcuna compressione, ciò per una migliore valutazione dell'eventuale parenchima residuo e delle microcalcificazioni.

Si sottolinea l'importanza di una visita clinica accurata e di una anamnesi approfondita per valutare la comparsa di sintomatologia e la eventuale indicazione ad esami strumentali specifici.

Esami consigliati durante **ORMONOTERAPIA:**

1. con INIBITORI AROMATASI

- a. MOC basale e poi almeno ogni 24 mesi
- b. Assetto lipidico basale e controllo almeno annuale

2. CCC con TAMOXIFENE

- a. Visita GINECOLOGICA + ECO TV all'inizio per escludere preesistenti patologie ovariche e/o endometriali
- b. valutazione ginecologica annuale.

Non sono raccomandati altri esami in pazienti asintomatici

Come riportato in Flow chart a pag.19, in caso di documentata ripresa di malattia loco regionale o metastatica, previo completamento ristadiativo il caso verrà ridiscusso al GIC per valutare il successivo iter terapeutico .

ALTRE PROCEDURE CORRELATE AL FOLLOW UP

Consegna lettera informativa per il curante con le indicazioni sulle procedure indicate	SI - Al curante è indirizzata anche ogni lettera di dimissione post ricovero e tutti i referti delle visite ambulatoriali di controllo in cui vengono dettagliati sia il percorso che le procedure /esami di imaging programmati) Tutti i referti sono archiviati informaticamente.
Consegna lettera informativa per il paziente all'inizio e/o al termine del follow up specialistico	SI , Alla paziente viene consegnato una lettera di fine trattamento e avvio al follow up Tutti i referti sono archiviati informaticamente
Consegna della programmazione del follow up	NO (le date sono fornite di volta in volta secondo quanto sopra dettagliato)
Disponibilità alla valutazione urgente in caso di sospetto diagnostico e modalità di contatto diretto con il centro specialistico	SI mediante richiesta di visita urgente da parte del MMG

ALLEGATI

- 2016_FU_Mammella_pazienti
- 2016_FU_Mammella_MMG
- Mo_AOU_015_CI_K_Mammella intervento
- Consenso informato intervento (Mo_AOU_015_CI_integrato_K_Mammella/ CHIVC.MO.2204.00)
- MO_AOU_015_CI_RT_Mammella
- Modello di referto GIC pre-intervento H&S_Mo_Valutazione_GIC_Pat_Neo_Mammarie_PRE
- Modello di referto GIC post-intervento H&S_Mo_Valutazione_GIC_Neo_Mammella_POST
- Modello di referto ambulatoriale per visita senologica di controllo H&S_Referto Visita CHIR_CTRL.doc
- Modello di referto ambulatoriale per visita senologica H&S_Referto visita_CHIR.doc
- Istruzione operativa per la refertazione anatomopatologica: H&S_Mo_Refertazione AP_Pat_Mammarie
- Modello di Scheda di Follow up: H&S_Mo_Scheda Follow up_Neo_Mammarie
- Mo_AOU_118_Richieste_mammotome_altri centri