Rev.	Data	Proposta e Redazione	Verifica	Approvazione
1	30/08/2026	Gdl	La Direttrice Sanitaria Aziendale Dr.ssa Maria Giovanna Colella Maria Giovanna Colella 14.09.2026 09:55:21 GMT+02:00 Direttore UOC Oncologia Dott.ssa Cecilia Nisticò Cecilia Nistico' 21.09.2026 14:51:41 GMT+01:00 Direttore Medico di Presidio Frosinone – Alatri Dott. Giampiero Fabi GIANPIERO FABI 18.09.2026 07:46:28 GMT+01:00 Direttore Medico di Presidio Sora – Cassino Dott. Mario Fabi MARIO FABI 18.09.2026 11:18:52 GMT+01:00 Dirigente Professioni Sanitarie Tecniche Dott.ssa Myriam Tatangelo Myriam Tatangelo 21.09.2026 13:01:31 GMT+02:00 Dirigente Professioni Sanitarie Infermieristiche Ospedaliere Dott.ssa Paola Sabatini [redacted] Dirigente Rischio Clinico Dott.ssa Danila Tozzi Danila Tozzi 14.09.2026 11:20:36 GMT+02:00 Il DPO Aziendale Dott. Carlo Baldesi Carlo Baldesi 14.09.2026 11:42:19 GMT+02:00	Il Direttore Generale Dott. Arturo Cavaliere ARTURO CAVALIERE 22.09.2026 15:54:49 GMT+02:00 La Direttrice Sanitaria Aziendale Dr.ssa Maria Giovanna Maria Giovanna Colella 14.09.2026 09:55:21 GMT+02:00

SOMMARIO

Gruppo di lavoro 4

Glossario terminologia e abbreviazioni 5

1. Scopo del documento 6

2. Analisi del fabbisogno 7

2.1 Dati epidemiologici 7

2.2 Contesto di riferimento 9

2.3 Campo di applicazione 10

2.4 Risorse disponibili 10

2.5 PACO 11

2.6 Telemedicina 11

3. Fasi del percorso 13

3.1 Screening e diagnosi 15

3.2 Diagnosi 23

3.2.1 Visita senologica/visita chirurgica senologica 23

3.2.2 Esami radiologici 23

3.2.3 Esame istologico 24

3.3 Stadiazione e scelta terapeutica 26

3.3.1 Gruppo oncologico multidisciplinare (GOM) 26

3.3.2 Strategia neoadiuvante 27

3.3.2.1 Strategia chirurgica 28

3.3.2.2 Stadiazione 28

3.3.3 Trattamento chirurgico 31

3.3.3.1 Interventi chirurgici 31

3.3.3.2 Intervento conservativo 31

3.3.3.3 Ricostruzione mammaria dopo chirurgia conservativa 31

3.3.3.4 Valutazione oncoplastica 32

3.3.3.5 Tipi di intervento 32

3.3.4 Trattamento adiuvante post neoadiuvante 35

3.3.4.1 Trattamento adiuvante in pazienti non candidate a neoadiuvante 35

3.3.5 Radioterapia 43

3.3.5.1 Carcinoma invasivo 43

3.3.5.2 Carcinoma non invasivo 44

3.3.5.3 Tecnica DIBH per il risparmio della tossicità polmonare e cardiaca 44

3.3.5.4 Timing 45

3.4 Follow-up 46

3.5 Malattia metastatica 48

3.6 Modelli organizzativi nella preparazione centralizzata e gestione dei farmaci in oncologia 51

4. Indicatori di monitoraggio di prestazioni ed esito 52

4.1 KPI 52

5. Piano formativo, progettualita' e ricerca 54

5.1 Piano formativo 54

6. Bibliografia 55

ALLEGATI 60

GRUPPO DI LAVORO

Coordinatore del Gruppo di Lavoro	
Nome	**Funzione**
Cecilia Nisticò	UOC Oncologia
Gruppo di lavoro	
Nome	**Funzione**
Reitano Renato	UOC Anatomia Patologica
Cittadini Michela	
Recchia Carlo Luigi	UOC Chirurgia Sora
Antonellis Massimo	
Caciolo Fabiana	
Tellina Anna	UOSD Coordinamento Screening
Giuliani Michela	
Iorio Nicole	
Torriero Fabio	
Trombetta Giorgio	UOSD Cure Palliative Ospedale e Territorio senza Dolore
Ferrante Fulvio	UOC Farmacia
Gagliardi Paolo	
Barone Massimo	UOSD Medicina Nucleare
Petrilli Germana	
Nisticò Cecilia	UOC Oncologia
Facchini Daniela	
Ferrari Laura	
Gemma Donatello	
Loffreda Lorena	
Magnolfi Emanuela	
Vaccaro Angela	
Iacoucci Raffaella	UOS Programmazione
Costanzo Filippo	UOC Radiologia Frosinone
Apruzzese Maria Pompea	UOC Radiologia Sora
Giagu Sara Andreina	
Parisi Martina	UOC Radioterapia
Cancelli Alessandro	
Rufo Donato	Dipartimento Salute Mentale, Neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza e delle dipendenze patologiche
Tatangelo Miriam	Dirigente Tecnici Radiologia
Pellegrini Pio	Telemedicina
Dubla Alessandro	MMG
Pizzutelli Caterina	

GLOSSARIO TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI

Acronimi	Definizioni
AIOM	Associazione Italiana Oncologia Medica
ASCO	American Society Of Clinical Oncology
ASL	Azienda Sanitaria Locale
ASUR	Anagrafe Unica Regionale Centralizzata
CESM	Mammografia Con M.D.C.
CUP	Centro Unico Di Prenotazione
DCA	Decreto Commissario Ad Acta
DCIS	Carcinoma Duttale In Situ
DFS	Disease Free Survival
E.E	Ematossilina-Eosina
ESMO	European Society for Medical Oncology
FSE	Fascicolo Sanitario Elettronico
GOM	Gruppo Oncologico Multidisciplinare
GU	Gazzetta Ufficiale
MMG	Medico Di Medicina Generale
OS	Overal Survival
PDTA	Percorso Diagnostico-Terapeutico
PNRR	Piano Nazionale Di Ripresa E Resilienza
PO	Presidio Ospedaliero
RMN	Risonanza Magnetica
RO	Recettori Ormonali
TSLB	Tecnico Sanitario Di Laboratorio Biomedico
TSRM	Tecnico Sanitario Radiologia Medica
UO	Unità Operative
UOSD	Unità Operative Semplici Dipartimentali
UOC	Unità Operative Complesse

1. SCOPO DEL DOCUMENTO

Obiettivi di salute perseguiti dal presente PDTA:

- miglioramento della prevenzione primaria con possibile riduzione della prevalenza di malattia;
- effettuazione di un trattamento appropriato in tutte le fasi di malattia;
- miglioramento di un percorso diagnostico-terapeutico assistenziale;
- ottimizzazione del trattamento in tutte le fasi della malattia.

Il PDTA è attivato nell'ambito della ASL di Frosinone con erogatori di prestazioni nel contesto Ospedaliero, Territoriale, Domiciliare e della Medicina Preventiva.

2. ANALISI DEL FABBISOGNO

2.1 Dati epidemiologici

Il tumore della mammella è la neoplasia più frequente nel sesso femminile. L'incidenza complessiva (0-100 anni) riportata dal DCA191/15, è di circa 157 casi ogni 100.000 abitanti e rimane sostanzialmente bassa fino ai 39 anni (35-39 anni circa 69 casi ogni 100.000) per poi raddoppiare nelle classi di età successive (40-49 anni 153 casi ogni 100.000 abitanti, 50-69 anni 289 casi ogni 100.00 abitanti).

Secondo le stime AIRTUM, si stima che nel 2023 sono stati diagnosticati in Italia circa 53.686 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile. Non considerando i carcinomi cutanei, il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (30%) è un tumore mammario. Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, i tumori della mammella rappresentano il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'età 0-49 anni (41%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana +70 anni (22%). Il trend di incidenza del tumore della mammella in Italia appare in leggero aumento (+0,3% per anno).

Nel 2022 sono stimati circa 15.500 decessi per carcinoma mammario in Italia, rappresentando la prima causa di morte per tumore nelle donne. Si conferma una diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (meno 6% dal 2015 al 2020), attribuibile alla maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce e ai progressi terapeutici.

Complessivamente in Italia vivono oltre 925.000 donne che hanno avuto una diagnosi di carcinoma mammario

Secondo i dati più recenti ricavati da Open Salute Lazio nell' ASL di Frosinone si sono registrati nel 2023 circa 366 casi di tumore alla mammella rappresentante il secondo tumore maligno più incidente nell'asl.

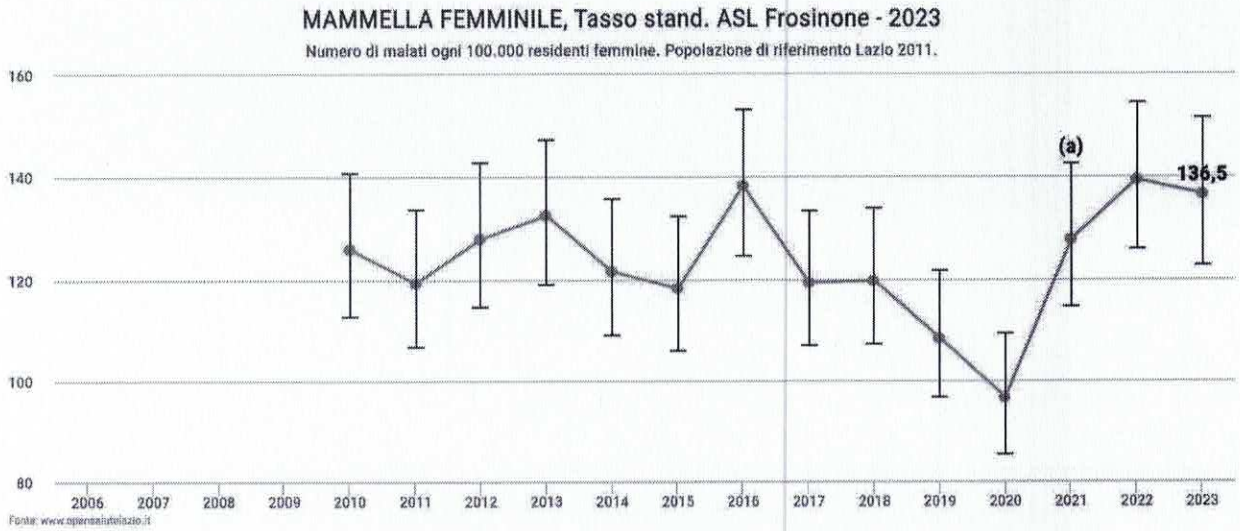


Figura 1 Tasso standardizzato ASL Frosinone, Fonte: www.opensalutelazio.it

Al 2025, nella Asl di Frosinone, il tumore maligno rappresenta la quinta causa di ricovero con il 9.6% e tra i tumori maligni che hanno richiesto un ricovero il tumore alla mammella è stato la quarta causa di ricovero (11,1%).



Figura 2 Cause di ricovero ASL Frosinone - 2025, Fonte: www.opensalutelazio.it/

2.2 Contesto di riferimento

Il territorio della Azienda Sanitaria Locale di Frosinone comprende 91 comuni.



Figura 3 Immagine della provincia di Frosinone

La superficie totale è di 3.241,88 kmq ed il bacino di utenza è di 464.789 abitanti (Open Salute Lazio,2025), distribuiti in 4 Distretti Sanitari.

Distretto Sanitario	Abitanti
Distretto "A"	87.271
Distretto "B"	171.928
Distretto "C"	93.593
Distretto "D"	111.997
Totale	**464.789**

Tabella 1 Popolazione ASL Frosinone per distretto

2.3 Campo di applicazione

- Territorio: la procedura si applica nel territorio della ASL di Frosinone.
- Area: Territorio-Ospedale.
- Patologia: tumore della mammella.
- Utenti target: pazienti affette da tumore alla mammella.
- Figure coinvolte: MMG, Oncologo Medico, Chirurgo, Chirurgo plastico, Radiologo di screening, Radiologo clinico, Medico Nucleare, Radioterapista, Anatomo Patologo, Biologo Molecolare/Genetista, Farmacista, Case Manager, Psico-oncologo, Coordinatore screening, Palliativista.
- Servizi coinvolti: Screening, Radiologia, Oncologia, Anatomia patologica, Radioterapia, Medicina nucleare, Farmacia, Chirurgia, Cure palliative.

2.4 Risorse disponibili

Si riporta nella tabella di seguito l'elenco centri di diagnostica senologica e il centro sede di Breast Unit (presso l'ospedale di Sora), presenti nella ASL di Frosinone.

• ASL di FROSINONE	
• **Casa della Salute di Anagni**	• Centro di diagnostica senologica
• **Ospedale San Benedetto di Alatri**	• Centro di diagnostica senologica
• **Ospedale F. Spaziani di Frosinone**	• Centro di diagnostica senologica screening • Radiologia clinica UOC Radiologia
• **Casa della Salute di Pontecorvo**	• Centro di diagnostica senologica
• **Casa della Salute di Ceccano**	• Centro di diagnostica senologica
• **Casa della Salute di Ferentino**	• Centro di diagnostica senologica
• **Casa della Salute Isola del Liri**	• Centro di diagnostica senologica
• **Ospedale SS Trinità di Sora**	• Breast Unit
• **Ospedale Santa Scolastica di Cassino**	• Centro di diagnostica senologica

Tabella 2 Centri di diagnostica e Breast Unit della ASL di Frosinone

2.5 PACO

Il Punto di Accesso e continuità di Cure in Oncologia (PACO) rappresenta la porta di ingresso unificata ai percorsi oncologici della ASL di Frosinone, in coerenza con le disposizioni della Rete Oncologica del Lazio (ROL).

Nell'ambito del presente PDTA il PACO rappresenta una delle modalità di accesso al percorso garantendo:

- accesso rapido, appropriato e omogeneo ai servizi diagnostici e clinici;
- presa in carico tempestiva del paziente con sospetto o diagnosi accertata;
- orientamento verso il team multidisciplinare (GOM)
- riduzione dei tempi di attesa e delle disomogeneità territoriali;
- tracciabilità del percorso e monitoraggio degli indicatori di qualità.

L'accesso al PACO avviene:

- su invio del MMG e/o specialista
- accesso diretto del paziente e/o dei familiari

Il PACO accoglie il paziente ed effettua:

- prima visita oncologica e completamento dell'inquadramento in caso di dubbio diagnostico, per il tramite della UOC Oncologia e delle altre UU.OO.CC coinvolte nel PDTA, attraverso percorsi strutturati e agende dedicate
- Invio al GOM per prosecuzione dell'iter terapeutico;

Struttura	Recapiti	Orario di attività
PO "SS Trinità"	0776 8294171 paco.hsora@aslfrosinone.it	Lunedì – Sabato 8.30 – 20.00
PO "F Spaziani"	0775 1883225 paco.hfr@aslfrosinone.it	Lunedì – Venerdì 8.30 – 15.30
PO "S Scolastica"	0776 3929640 paco.hcassino@aslfrosinone.it	Lunedì e Giovedì 8.30 – 14.00
PS Anagni	3476435152 paco.anagni@aslfrosinone.it	Martedì e Giovedì 9.00 – 13.00

Tabella 3 : contatti dei PACO della ASL Frosinone

2.6 Telemedicina

Nella Regione Lazio e di conseguenza nella ASL di Frosinone l'erogazione di prestazioni in Telemedicina è prevista attraverso la Piattaforma Regionale di Telemedicina (PRT) denominata TiCURO.

Le prestazioni vengono erogate attraverso l'utilizzo di strumenti digitali per facilitare l'accesso alle cure (pazienti con malattie croniche; pazienti che vivono in zone lontane dai servizi sanitari) e permettere anche a più medici di confrontarsi tra loro offrendo al paziente la possibilità di ricevere cure appropriate, tempestive ed efficaci.

Il medico o il professionista sanitario che ha in cura il paziente può decidere di attivare il servizio (scelta subordinata alla valutazione delle caratteristiche del paziente, all'acquisizione del consenso, altro). Tutti i documenti e i referti prodotti durante una prestazione in telemedicina vengono salvati automaticamente nel Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) dello stesso paziente.

Attraverso la Piattaforma PRT TiCURO si possono erogare prestazioni di:

· Televisita medica di controllo o di follow up (paziente già conosciuto) che avviene a distanza, in tempo reale, tramite videochiamata dove il medico può vedere e parlare con il paziente, anche con l'aiuto di un familiare o caregiver presente. Particolarmente utile per i controlli periodici in pazienti già inseriti in un percorso assistenziale (PDTA).

· Teleassistenza che consiste nel supporto a distanza offerto da professionisti sanitari (infermieri, logopedisti, fisioterapisti, altro) per aiutare il paziente nella gestione quotidiana della propria salute nei casi in cui non è necessaria la presenza fisica del professionista presso il paziente. E' rivolto in particolare a pazienti affetti da patologie croniche, a persone fragili o in condizioni di vulnerabilità e richiede una partecipazione attiva del paziente stesso.

· Telemonitoraggio distinto in Telemonitoraggio di I e di II Livello a seconda della tipologia di device utilizzato. Tramite la predisposizione di un processo strutturato di monitoraggio remoto dei parametri vitali e di un puntuale coordinamento dei processi di follow-up, vengono garantite ai pazienti continuità assistenziale e migliore qualità della vita.

· Teleconsulto: consulenza tra medici che si scambiano informazioni cliniche a distanza per decidere insieme la cura migliore per il paziente.

Normativa di Riferimento

Livello Nazionale

DM 21 settembre 2022 " Approvazione delle Linee Guida per i servizi di Telemedicina - Requisiti funzionali e livelli di servizio"

Livello Regionale (Lazio)

DGR 28 giugno 2023 n° 338 "Piano Operativo Regionale. Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza. Missione 6 Salute. Componente 1. (M6C1) Reti di Prossimità, strutture e telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale. Sub investimento 1.2.3 - Telemedicina per un migliore supporto ai pazienti cronici. Approvazione Modello organizzativo dei Servizi di Telemedicina territoriali ed ospedalieri della Regione Lazio"

3. FASI DEL PERCORSO

Il PDTA della Breast Unit prevede 5 fasi:

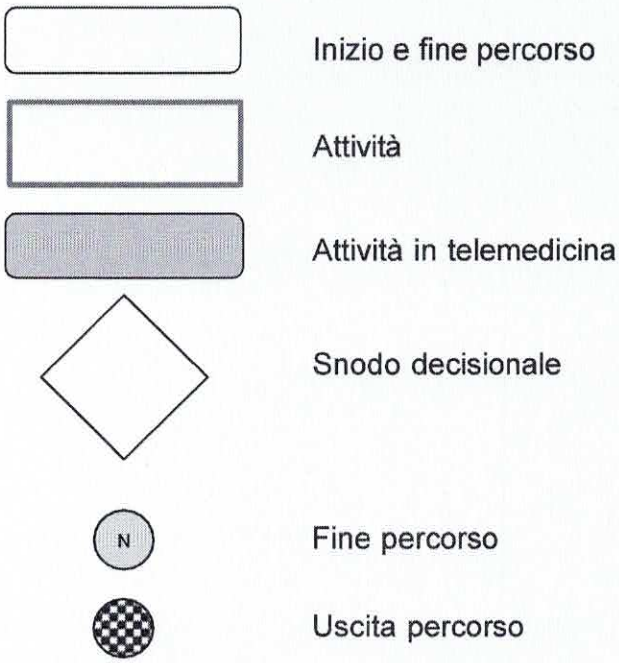
- Screening;
- Diagnosi;
- Stadiazione e scelta terapia;
- Trattamento;
- Follow up.

La tabella di cui sotto, schematizza e sintetizza gli elementi caratterizzanti ciascuna fase del percorso, sulla cui base sono costruiti e rappresentati i flowchart di processo. In particolare, si riferiscono alle diverse possibili strutture in cui la fase si sviluppa, gli elementi di input, le procedure maggiormente rilevanti, i possibili attori coinvolti e le principali variabili da considerare in ciascuna fase.

	Screening	Diagnosi	Stadiazione scelta terapia	Trattamento	Follow up
STRUTTURE COINVOLTE	• UOSD screening	• Breast Unit • U.O.C. Radiologia • U.O.C. Anatomia patologica	• Breast Unit-GOM	• U.O.C. Chirurgia • U.O.C. Oncologia • U.O.C. Radioterapia • U.O.C. Farmacia • U.O.C. Anatomia patologica • Cure Palliative	• U.O.C. Oncologia • MMG
INPUT	• Età e sesso (donne 50-74 anni)	• Sospetto a seguito di screening • Presenza sintomatologia • Rischio eredo familiare (BRCA1/2) → questionario	• Diagnosi • Approfondimenti diagnostici	• Scelta terapeutica	• Conclusione terapia adiuvante • Follow up
PROCEDURE	• Trasmissione lettera invito • Apertura scheda paziente • Mammografia • Comunicazione esito • Somministrazione questionario • Consulenza oncogenetica (eventuale)	• Prenotazione diretta da parte del radiologo dello screening • Prenotazione al CUP tramite impegnativa MMG su agende dedicate • Approfondimenti istologici • Visita senologica • Esami radiologici	• Caratterizzazione isto-patologica • Stadiazione • Strategia terapeutica	• Terapia neoadiuvante • Chirurgia • Terapia adiuvante • Radioterapia • Ormonoterapia • Cure palliative	• Visita specialistica • Accertamenti diagnostici
ATTORI	• MMG • Radiologo di screening • Tecnico sanitario radiologia medica (TSRM)	• MMG • Breast Unit - GOM	• Breast Unit - GOM	• Oncologo • Chirurgo • Chirurgo Plastico • Radiologo di screening • Radiologo clinico • Medico Nucleare • Anatomo patologo • Radioterapista • Biologo molecolare/genetista • Farmacista • Case manager • Psico oncologo	• Oncologo • Radiologo clinico • MMG
PRINCIPALI VARIABILI		• Fascia d'età • Tipologia di approfondimenti diagnostici	• Stadiazione	• Profilo di rischio	• Frequenza esami e visite • Ripresa di malattia

Figura 4 Fasi del percorso

Legenda del percorso



3.1 Screening e diagnosi

La popolazione target del programma di screening è costituita dalle donne di età compresa tra i 50 ed i 74 anni (il programma, come comunicato dalla nota Registro ufficiale regione Lazio nr.1173178 del 22.11.22, è stato esteso, a far data da Gennaio 2023, alle donne 70-74 anni).

Al target è necessario garantire l'erogazione della mammografia di prevenzione ogni due anni e gli eventuali approfondimenti diagnostici di secondo livello, se ritenuti necessari.

Il programma di screening mammografico organizzato è un Livello Essenziale di Assistenza e, pertanto, da garantire a tutta la popolazione bersaglio. Si propone di ridurre la mortalità per causa specifica nella popolazione che si sottopone regolarmente a controlli. Il modello organizzativo del programma, secondo il DCA191/15, deve prevedere le seguenti fasi: programmazione, pianificazione e gestione degli inviti, I Livello, erogazione del test, II livello ovvero gli approfondimenti diagnostici, III Livello, trattamento, terapia, follow up.

I casi di cancro diagnosticati dal percorso vengono indirizzati alla Breast Unit aziendale.

Per garantire l'erogazione dei test di screening, ogni ASL regionale ha dovuto:

- istituire un Centro di Coordinamento Unico per i tre programmi che, sotto la direzione del Coordinatore, svolge le funzioni di programmazione, orientamento, pianificazione e gestione dei percorsi, garantisce il monitoraggio costante delle diverse fasi del percorso e la valutazione quali-quantitativa dell'intervento di screening, attraverso la certificazione dei dati sul sistema informativo SIPSO2.0, che rappresenta l'interfaccia con l'organizzazione regionale;
- individuare un Responsabile del Programma screening mammografico che, in particolare, deve presidiare e verificare l'intero percorso, garantire l'applicazione delle Linee Guida e dei protocolli regionali, partecipare agli incontri ed ai gruppi di lavoro regionali;

- organizzare un call center-numero verde.

L'offerta attiva deve essere effettuata attraverso una lettera d'invito personalizzata, attingendo i nominativi dall' anagrafe unica regionale centralizzata (ASUR).

I centri di screening che erogano le mammografie di primo livello devono essere dotati di almeno 2-3 mammografi, con parametri tecnici conformi alle Linee Guida europee ed essere collegati funzionalmente ai centri di II Livello, in grado di garantire gli esami di approfondimento.

Il personale deve essere adeguato rispetto all'accesso dell'utenza, quindi garantire almeno due/tre sedute settimanali di apertura in orario pomeridiano ed il sabato mattina.

Il personale tecnico (TSRM) inserito nei programmi, deve dedicare all'attività senologica almeno il 60% del proprio debito orario ed aver ricevuto una specifica formazione sia per gli aspetti tecnico –professionali sia comunicativi.

I Medici Radiologi che operano nei programmi devono, fra l'altro, leggere almeno 5000 esami di screening ogni anno e partecipare a programmi di formazione continua.

La lettura dei radiogrammi deve essere fatta in doppio cieco (doppia lettura indipendente) e, per i casi discordanti, prevista un'ulteriore lettura da parte di un terzo radiologo (arbitrato).

Il centro di secondo livello deve garantire gli approfondimenti derivanti da una mammografia di screening con esito sospetto o positivo per lesione neoplastica e garantire il trattamento delle lesioni confermate, è prevista anche la partecipazione del medico radiologo, incaricato della refertazione delle mammografie di screening, agli incontri multidisciplinari per la discussione dei casi.

La popolazione target totale annuale (donne 50-74 anni) dell'azienda ASL di Frosinone ammonta a 36.000 donne tra i 50-69 anni, cui aggiungere 7.723 donne di età 70-74 anni che in precedenza potevano eseguire la mammografia solo tramite modalità adesione spontanea e per le quali non era previsto l'invito attivo.

Gli inviti vengono generati automaticamente dal sistema gestionale Regionale, SIPSO2.0 che estrapola dall'ASUR, i nominativi delle donne residenti nel territorio della provincia. La selezione dei nominativi da invitare avviene sulla base di alcune specifiche previste sul sistema (priorità per prossimità di residenza della donna alla sede screening, età più giovane ed età più anziana, precedente adesione al programma ecc).

Al fine di garantire nei tempi utili il recapito postale, le agende e gli inviti relativi alle singole sedi, vengono predisposti entro il ventesimo giorno dei due mesi antecedenti la data di esecuzione della mammografia (es. gli inviti del mese di gennaio vengono programmati e spediti entro il giorno venti novembre).

Il file degli inviti viene trasmesso per tramite piattaforma informatica (SIPSO2), alla società individuata dalla Regione Lazio per la funzione di stampa e recapito di posta massiva. La donna, quindi riceve al proprio indirizzo di residenza l'invito, con indicato un appuntamento prefissato e corredato della nota informativa esplicativa del percorso.

Il test di screening viene erogato anche alle donne con età target operate ma con percorso di follow up oncologico concluso e non più titolari di esenzione per patologia (048).

Il test mammografico di I Livello viene eseguito presso la Radiologia di Screening, nel giorno e nell'orario indicati nell'invito o concordato telefonicamente per adesione spontanea.

In caso di impedimenti tecnici che impongono di differire la seduta, le donne vengono avvisate dalla UOSD coordinamento in tempo utile, per quanto possibile, se reperibili sul SIPSO2.0 i contatti telefonici.

Il test è eseguito dal TSRM in assenza del medico radiologo. Prima dell'erogazione della mammografia il TSRM provvede:

- ad accogliere la donna e a fornirle le informazioni sulla modalità di esecuzione del test, di consegna della risposta, sui limiti dell'esame nel caso di protesi;
- al riconoscimento anagrafico della donna invitata, sul sistema SIPSO2.0;
- a somministrare la scheda, per la raccolta di informazioni personali e familiari (questionario DCA 189/17), necessaria per determinare se il soggetto in esame ha un rischio basso, assimilabile a quello della popolazione generale o significativamente aumentato e quindi da sottoporre a valutazione ulteriore presso il centro di senologia oppure da inviare direttamente presso il centro di genetica;
- ad erogare la prestazione e a registrarla sia sul SIPSO che sul sistema gestionale delle Radiologie (RIS Elefante);
- a verificare la qualità tecnica delle immagini prodotte, eventualmente ripetendo la proiezione non correttamente eseguita.

I centri screening primo livello sono collegati in rete, consentendo la lettura delle mammografie, a distanza.

La lettura degli esami mammografici di 1° livello di norma avviene presso il centro radiologia di screening di Frosinone, (ma può avvenire in qualunque Workstations diagnostiche collocate nella ASL di Frosinone).

In seguito a refertazione a mammografia di screening da 2 radiologi senologi con lettura a doppio cieco su sistema RIS-IMPAX in collegamento con sistema gestionale regione Lazio SIPSO2.0 si producono 2 esiti per la donna. Gli esiti possono essere:

- 1° esito: esame giudicato negativo da entrambi i radiologi lettori e produzione di lettera con avviso che verrà invitata tra 2 anni a nuovo controllo mammografico (per il cui recapito ne ha cura il coordinamento screening);
- 2° esito: esame giudicato positivo da entrambi i radiologi lettori o da uno solo di loro, ovvero che la donna necessita di approfondimento diagnostico con ulteriori accertamenti (invio a 2° livello diagnostico con medico radiologo senologo). Di seguito la donna viene contattata dal coordinamento screening, con telefonata (raccomandata se la donna risultasse irreperibile per telefono) fissandole un appuntamento con uno dei medici radiologi senologi.

La donna viene sottoposta ad approfondimenti diagnostici che possono essere: particolare mammografico, tomosintesi, ecografia mammaria, mammografia con m.d.c. (CEM), RMN mammaria.

Se necessario si prosegue con procedure interventistiche: agoaspirato per svuotamento cisti, prelievo citologico con ago sottile ecoguidati, striscio su vetrino per secrezione mammaria capezzolo, prelievo

agobioptico ecoguidato core biopsy (NCB) o vacuum assisted biopsy (VAB), prelievo bioptico mammografico stereotassico o tomosintesi (VAB), prelievo bioptico con guida RMN (VAB).

Per le pazienti dello screening le procedure esposte si svolgono presso la radiologia screening di Frosinone. Gli esami istologici e citologici sono inviati alla UOC di Anatomia patologica presso l'ospedale di Frosinone.

Al termine degli approfondimenti di 2° livello si producono 2 esiti:

- 1° esito: esame giudicato negativo - invio di lettera di invito a controllo a 2 anni oppure giudicato negativo (categoria BI RADS 3 –lessico per stratificazione del rischio) come lesioni benigne o quadri benigni con bassissima probabilità di malignità =o<2% da monitorare o mammelle con marcata densità (ACR BI RADS: d) o donne sintomatiche da monitorare o per tutti quei casi ritenute dal medico radiologo necessarie per motivazioni diagnostiche, con invio a controllo early re-screening (sola mammografia 1° livello ad 1 anno) o follow up (nuovo 2° livello con medico radiologo senologo) a tra 12 mesi 6 mesi o 3 mesi a giudizio del medico radiologo;
- 2° esito: esame giudicato positivo per esito istologico maligno.

La donna con esito positivo viene convocata dal medico radiologo che ha condotto gli approfondimenti. Una volta informata dal risultato istologico viene avviata al percorso di cura della Breast Unit tramite la case manager.

Il medico radiologo senologo partecipa alle riunioni della Breast Unit, contribuisce alla pianificazione terapeutica (posizionamento reperti o fili guida ecc.).

Per le donne con fascia di età 45-49 anni e 75 ed oltre e donne fuori screening la regione Lazio assicura esami mammografici clinici ed ecografie mammografiche con richiesta del medico curante ed esenzione D03 ogni 2 anni.

I centri radiologici dotati di mammografi digitali ed ecografi, tenuti da medici radiologi, nelle sedi territoriali (Anagni, Ceccano, Isola del Liri, Ferentino, Pontecorvo) e nei servizi di radiologia degli ospedali (Frosinone, Alatri, Cassino, Sora), offrono servizio di diagnostica senologica tramite programmazione CUP.

Talora a conclusione del percorso diagnostico, può rendersi necessario il ricorso a controlli screening mammografico ravvicinati (6-12mesi), ma tale evento è limitato a casi particolari (<1% delle donne esaminate).

Se l'esito dell'approfondimento conferma la diagnosi di neoplasia della mammella, la donna è indirizzata alla valutazione multidisciplinare del caso presso il centro di senologia (Breast Unit).

Tutto il processo è costantemente monitorato dall' UOSD coordinamento screening, tramite il già citato sistema gestionale SIPSO2 e valutato semestralmente dal Coordinamento Regionale.

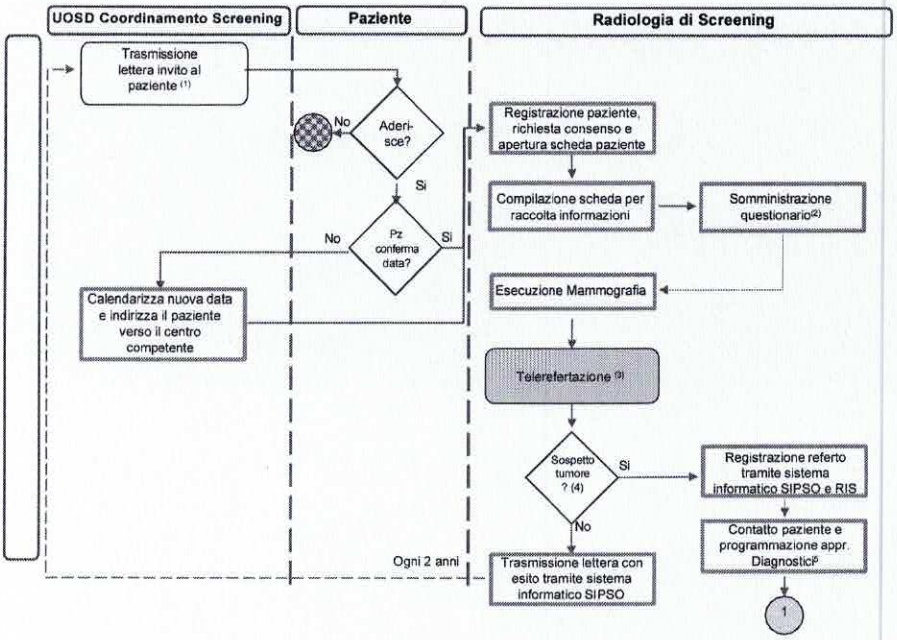


Figura 5 flowchart screening

Tipologia Paziente	*Paziente nella fascia di età di 50-74 anni*

(1) Gli inviti vengono generati automaticamente dal sistema SIPSO2.0 che estrapola i nominativi dall'ASUR, i nominativi delle donne residenti nel territorio della provincia. Il file degli inviti viene trasmesso tramite piattaforma informatica (SIPSO2).

(2) Questionario DCA 189/17 necessario per determinare se il soggetto in esame ha un rischio eredo-familiare e deve essere inviato a visita per albero genealogico → ed eventuale test genetico

(3) Refertazione mammografia eseguita da 2 radiologi senologi con lettura a doppio cieco sul sistema RIS-IMPAX in collegamento con sistema gestionale regionale SIPSO2.0

(4) Esame giudicato positivo da almeno un radiologo

(5) la donna viene contattata dal coordinamento screening, con telefonata (raccomandata se risultasse irreperibile) fissandole un appuntamento con uno dei medici radiologi senologi

Si devono considerare le caratteristiche della storia famigliare e personale: prevedendo l'invio all' UOSD Coordinamento Screening ai fini di una valutazione più approfondita del rischio (a seguito dell'esito del questionario) e l'invio diretto alla consulenza genetica (se vengono soddisfatti i criteri per invio diretto alla consulenza genetica).

Per I gestione delle pazienti mutate si rimanda allo specifico percorso per i tumori eredofamiliari.

Questionario
Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore della mammella entro l'età di 40 anni?
Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore della mammella bilaterale, di cui almeno uno diagnosticato entro l'età di 50 anni?
Sua nonna paterna (madre di suo padre) o una zia paterna (sorelle di suo padre) ha avuto un tumore della mammella entro l'età di 40 anni?
Sua nonna paterna o una zia paterna ha avuto un tumore della mammella bilaterale, di cui almeno uno insorto entro l'età di 50 anni?
Nella sua famiglia ci sono casi di tumore della mammella in parenti maschi?
Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore dell'ovaio?
Sua nonna paterna o una zia paterna ha avuto un tumore dell'ovaio?
La figlia di un fratello di suo padre (cugina paterna) ha avuto un tumore dell'ovaio?
Sua nonna materna o una sorella di sua madre ha avuto un tumore ovarico? Se si c'è in famiglia un altro caso, inclusa lei stessa, di tumore della mammella diagnosticato entro l'età di 59 anni o di tumore mammario bilaterale?
Ci sono nella sua famiglia (inclusa lei stessa) almeno 2 casi di tumore mammario bilaterale?
Ci sono nella sua famiglia (inclusa lei stessa) almeno 2 casi di tumore mammario diagnosticato entro l'età di 59 anni?
Ci sono nella sua famiglia (inclusa lei stessa) almeno 1 caso di tumore della mammella diagnosticato entro l'età di 59 anni e 1 caso di tumore mammario bilaterale?
Ci sono stati 3 o più casi di tumori della mammella nella sua famiglia?

Figura 6 questionario per valutazione eredo familiare [3]

Criteri per l'invio diretto alla consulenza genetica
Persona con storia personale di : • Carcinoma della mammella con età <= 36 anni • Carcinoma della mammella Triplo Negativo • Carcinoma della mammella Maschile • Carcinoma della mammella bilaterale d'emblee • Carcinoma dell'ovaio
Persona sana appartenente a famiglia in cui è presente una variante patogenica dei geni BRACA1/2

Figura 7 Criteri per l'invio diretto alla consulenza genetica

[3] PDTA documento tecnico documento di indirizzo per la definizione del percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la prevenzione e la gestione del tumore della mammella. 12/01/2021 - BOLLETTINO UFFICIALE DELLA REGIONE LAZIO - N. 4

FOCUS Percorso per la classificazione del rischio eredo familiare

Le agende dedicate alla visita presso il Centro di Senologia per la valutazione dei questionari, stima del rischio e l'elaborazione dell'albero genealogico verranno predisposte sul portale SIPSO dalla UOSD Coordinamento Screening

Le agende dedicate alla consulenza di oncogenetica verranno predisposte sul portale SIPSO dalla UOSD Coordinamento Screening.

L'ambulatorio di oncogenetica dialoga con la UOSD Coordinamento Screening mediante l'inserimento dei dati sul portale SIPSO.

Il programma di sorveglianza segue le indicazioni del DCA189/17:

Età	Rischio basso	Rischio intermedio	Rischio alto
50-59	Mammografia di screening ogni 24 mesi	Mammografia di screening ogni 12 mesi	Esce dallo screening. Eseguirà sorveglianza con mammografia e RMN mammaria annuali presso le strutture diagnostiche cliniche ubicate nei centri di senologia
60-69	Mammografia di screening ogni 24 mesi	Mammografia di screening ogni 24 mesi	
70-74	Mammografia di screening ogni 24 mesi	Mammografia di screening ogni 24 mesi	

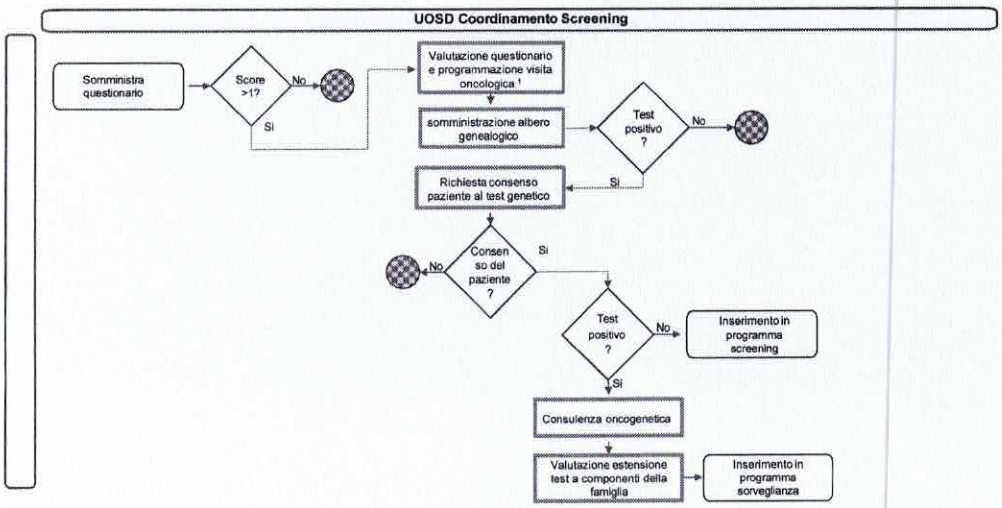


Figura 8 Flowchart eredo familiare

Tipologia Paziente	*Paziente con rischio eredo familiare*

1 Prenotazione prima visita senologica Cod.89.7_56 esenzione D05

3.2 Diagnosi

3.2.1 Visita senologica/ Visita chirurgica senologica

Le visite vengono effettuate presso:

- P.O. SS Trinità – Sora;
- P.O. F. Spaziani – Frosinone;
- P.O. S. Scolastica – Cassino;
- Casa di Comunità – Anagni.

In caso di assenza di sospetti clinico e/o radiologici la paziente viene rinviata all'attenzione del MMG e, qualora sia in età da screening, viene informata delle modalità di accesso allo screening qualora la paziente non sia stata mai chiamata.

In caso di sospetto clinico (nodulo mammario palpabile; retrazione del capezzolo, secrezioni dal capezzolo, ecc) vengono richiesti dal medico i seguenti accertamenti tutti programmatati dalla Case Manager, (mammografia +/- ecografia mammaria con cavi ed eventuale biopsia di tutte le lesioni sospette compresi eventuali linfoadenopatie ascellari ed eventuale citologia delle secrezioni del capezzolo). In caso di istologia/citologia positiva il caso verrà portato in discussione multidisciplinare. In caso in cui gli accertamenti fossero negativi la paziente verrà invitata nuovamente a visita oncologica per la comunicazione degli esami e successivamente invia all'attenzione del MMG/altro specialista.

3.2.2 Esami radiologici

Esame mammografico con esame ecografico mammario

La tomosintesi in alcuni casi si può aggiungere a mammografia ed ecografia mammaria per la sensibilità maggiore (88% vs79%).

La **RM mammaria** è raccomandata come indagine di completamento alla mammografia ed ecografia in casi di:

- sospette lesioni multifocali o multicentriche, sospette lesioni satelliti, valutazione della estensione linfonodale locoregionale e sospetta infiltrazione del muscolo pettorale;
- non correlazione dimensionale tra mammografia, ecografia ed esame clinico;
- pianificazione chirurgica di intervento demolitivo;
- nelle forme di carcinoma lobulare infiltrante;
- nella CUP syndrome;
- tumore mammario diagnosticato in donna ad alto rischio.

La mammografia con m.d.c. (CESM) ha stesse indicazioni della RM, con limiti nel paziente con protesi e difficoltà di studio delle ascelle, per la cui valutazione si rimanda ad esame ecografico.

Nelle asportazioni di microcalcificazioni la resezione chirurgica deve essere documentata con una radiografia del pezzo operatorio in 2 proiezioni.

3.2.3 Esame istologico

I campioni bioptici (ottenuti da agobiopsia ecoguidata o da Vacum Assisted Breast Biopsy) provenienti dai Servizi di Radiologia Diagnostica Senologica (ma anche provenienti da strutture esterne), già posti in liquido fissativo e dentro specifici contenitori chiusi e precaricati con formalina, giungono presso il Servizio Anatomia Patologica, muniti di richiesta per esame istologico corredata dai dati anagrafici, notizie cliniche e anamnestiche e ipotesi diagnostica. Vengono accettati assegnando loro un numero identificativo tramite la piattaforma per la gestione dei campioni istologici "Armonia", in uso presso l'U.O.C. di Anatomia Patologica.

Il materiale bioptico permane in liquido fissativo per un periodo compreso tra 12 e 24 ore.

In seguito, il tessuto viene prelevato dall'anatomopatologo che ne dà sul referto una descrizione macroscopica, indicando dimensioni, numero e caratteristiche macroscopiche dei prelievi bioptici per ogni singolo campione.

Il materiale bioptico viene quindi preso in carico dal personale specializzato Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico (TSLB) che provvede alla "processazione" del tessuto, inclusione in paraffina, taglio in sezioni istologiche dello spessore di 3-4μ e allestimento dei vetrini colorati con Ematossilina-Eosina (E.E), per la diagnosi istopatologica in microscopia ottica.

Nel caso di diagnosi di carcinoma infiltrante l'esame istologico si completerà con le indagini immunoistochimiche per i fattori biologici prognostico-predittivi (ER; PR; Ki67; HER2).

Le fasi di colorazione immunoistochimica vengono svolte grazie l'utilizzo di speciali apparecchiature (immunocoloratori) gestite dal personale TSLB.

In caso di esito dubbio dello stato di HER2 (score 2+) si esegue indagine di biologia molecolare con metodica immunoistochimica d'ibridazione in situ (DISH Ventana) per valutare presenza o assenza di amplificazione del gene HER2.

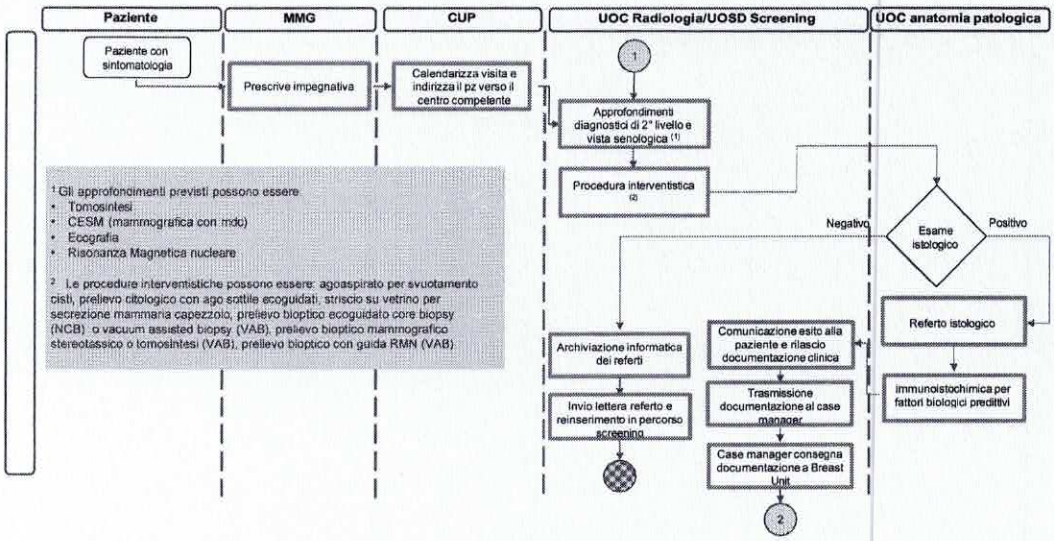
Viene quindi prodotto il referto istopatologico contenente le informazioni riguardanti istotipo della neoplasia, grado istologico e fattori prognostico-predittivi.

In caso di diagnosi di carcinoma duttale in situ si indica nel referto il pattern istologico, il grado nucleare della neoplasia e, mediante indagine immunoistochimica, la percentuale di positività delle cellule neoplastiche per recettori estrogeno e progesterone (ER; PR).

In caso di neoplasia mesenchimale maligna sarà indicato nel referto: istotipo (es. angiosarcoma, linfoma ecc.), grado istologico e le indagini immunoistochimiche eseguite a supporto della diagnosi.

Il referto relativo alle diagnosi di carcinoma della mammella viene prodotto in media 6 giorni dopo il prelievo bioptico e inviato al servizio di Radiologia da cui proviene.

Su richiesta dell'Oncologo, nel caso di carcinomi triplo negativi (TNBC) si potrà eseguire la valutazione BRCA1/2.



Tipologia Paziente	*Paziente proveniente da screening* *Paziente che presenta sintomatologia* *Pazienti provenienti da Senologia*

Figura 9 Flowchart Diagnosi

3.3 Stadiazione e scelta terapeutica

3.3.1 Gruppo oncologico multidisciplinare (GOM)

La riunione multidisciplinare (GOM) si tiene a cadenza settimanale presso P.O. SS Trinità – Sora (Polo Oncologico). È previsto il collegamento online per gli specialisti che, per esigenze di servizio, non possano partecipare in presenza.

La Case Manager, per ogni riunione, compila una lista delle pazienti da discutere (inviate dai vari specialisti) con allegata documentazione clinica completa.

Ogni specialista presenta i propri casi nel corso della riunione dove verranno visionati tutti gli accertamenti eseguiti dalla paziente e verrà presa una decisione terapeutica in base allo stadio clinico e ai fattori prognostici.

Alla fine della riunione verrà stilato un verbale per ogni paziente. Tale verbale verrà inserito nella cartella clinica della paziente e una copia sarà conservata nell'archivio della Breast Unit, insieme al foglio delle presenze.

Il caso clinico potrebbe essere ridiscusso alla luce di nuovi eventi emergenti dalla stadiazione (cfr Stadiazione)

Alla fine della riunione si potranno aprire due scenari:

- Paziente che verrà avviata a chirurgia.
- Paziente che verrà avviata a trattamento neoadiuvante.

Le pazienti avviate a chirurgia sono: pazienti operabili già al momento della diagnosi per lo stadio clinico e soprattutto per le caratteristiche biologiche della neoplasia.

La paziente avviata a trattamento neoadiuvante sono: le pazienti HER2 positive, triplo negative e le pazienti con tumore localmente avanzato e/o metastasi linfonodali.

Queste pazienti verranno sottoposte a stadiazione radiologica.

Le figure professionali del GOM sono:

- Oncologo Medico;
- Chirurgo;
- Chirurgo plastico;
- Radiologo di screening;
- Radiologo clinico;
- Medico Nucleare;
- Radioterapista;
- Anatomo Patologo;
- Biologo Molecolare/Genetista;
- Farmacista;
- Case Manager;
- Psico-oncologo.

Gli altri specialisti sono presenti su richiesta in casi specifici.

Il **Case Manager** nella Breast Unit è presente ad ogni riunione multidisciplinare e durante tutto il percorso diagnostico della paziente. Garantisce la continuità del percorso di cura dalla presa in carico alla decisione terapeutica. Si preoccuperà, nel corso di ogni singola riunione, di raccogliere le informazioni relative alla decisione per ogni singolo caso e di programmare, coordinando i vari specialisti, tutte le indagini (radiologiche, laboratoristiche, visite specialistiche, ecc) che la paziente dovrà effettuare. Sarà cura della Case Manager conservare la documentazione della Breast Unit (verbali di ogni singola riunione) in un archivio dedicato e di mettere nelle varie cartelle cliniche il verbale di ogni singola paziente.

3.3.2 Strategia neoadiuvante

Vengono sottoposte a terapia neoadiuvante le pazienti:

- Tumore mammario localmente avanzato, compresa la mastite carcinomatosa (stadio III)
- Recettori positivi – HER2 negative con tumore localmente avanzato (linfonodo cavo ascellare positivo, dimensioni del tumore ≥ cT2).
- Triplo negative con T ≥ 1,5 cm con linfonodi negativi ed ogni T con linfonodi positivi.
- HER2 positive con T ≥ 2 cm con linfonodi negativi ed ogni T con linfonodi positivi.

La strategia neoadiuvante ha i seguenti obiettivi:

- il raggiungimento della risposta completa patologica con impatto positivo su DFS e sopravvivenza;
- convertire in conservativo un intervento ab-initio demolitivo;
- rendere operabile un tumore ab-initio non operabile;
- ottimizzare la terapia adiuvante in funzione della risposta.

Nelle pazienti triplo negative è opportuno effettuare il test BRCA1/2 a fini chirurgici (mastectomia profilattica controlaterale) e terapeutici.

Imaging nel trattamento neoadiuvante

Prima del trattamento è indicato posizionamento di repere metallico intratumorale sul T e, se positivo, sull'N.

Prima e dopo il trattamento neoadiuvante si eseguono mammografia, ecografia mammaria e RM mammaria.

La RM mammaria è l'esame più indicato per la valutazione locoregionale iniziale perché fornisce con più dettagli le dimensioni e la multifocalità, adenopatie intramammarie e sospetta invasione del muscolo pettorale.

L'ecografia ascellare con agobiopsia e/o agoaspirato è indicata per la valutazione dello stato patologico linfonodale.

L'imaging post trattamento deve essere concluso entro 2/3 settimane dalla fine della strategia neoadiuvante, termine massimo per intervento chirurgico.

Trattamento oncologico neoadiuvante

I trattamenti chemioterapici neoadiuvanti vengono scelti in base alle caratteristiche biologiche della neoplasia.

Pazienti HER2 negative – recettori positivi: Antracicline→Taxani.

Pazienti HER2 negative – recettori negativi: Chemioterapia + Immunoterapia

Pazienti HER2 positive: Antracicline →Taxani + Tratsuzumab/Pertuzumab.

3.3.2.1 Strategia chirurgica

Vengono sottoposte a chirurgia le pazienti:

- HER2 negative – recettori positivi (con cT≤2, cN0).
- Triplo negative con T ≤ 1.5 cm con linfonodi negativi.
- HER2 positive con T ≤ 2 cm con linfonodi negativi.

La strategia chirurgica deve tenere conto dell'età del paziente e delle comorbidità

3.3.2.2 Stadiazione

La stadiazione comprende: TAC TB con mdc, scintigrafia ossea TB e RMN mammaria con mdc per le pazienti candidate a terapia neoadiuvante e per le pazienti HER-2 positive, triplo negative avviate a chirurgia. Per le altre pazienti (inviate a chirurgia) RX torace ed ecografia dell'addome.

Scintigrafia ossea

La scintigrafia ossea è l'esame di Medicina Nucleare utilizzato per individuare eventuali metastasi a distanza nello scheletro nei pazienti con tumore alla mammella. Nel Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del carcinoma mammario, le indicazioni dell'esame variano in base allo stadio clinico della malattia.
Indicazioni

Stadio I e II (Asintomatiche): In assenza di sintomi (es. dolori ossei) o di aumento dei marcatori e della fosfatasi alcalina, la scintigrafia ossea di routine non è indicata né raccomandata poiché il rischio di metastasi è estremamente basso.

Stadio III e IV o Casi Sintomatici: l'esame fa parte del percorso di stadiazione pre-operatoria per le pazienti con malattia localmente avanzata (tumori di grandi dimensioni o con linfonodi positivi al cavo ascellare). Viene inoltre eseguito d'urgenza qualora si presenti dolore osseo persistente o se vi è un rialzo nei valori della fosfatasi alcalina (FA).

Nel follow-up, non è prevista come esame di controllo standard nelle pazienti asintomatiche operate, in mancanza di una specifica comparsa di sintomi o di sospetto agli esami diagnostico-strumentali.

Metodica

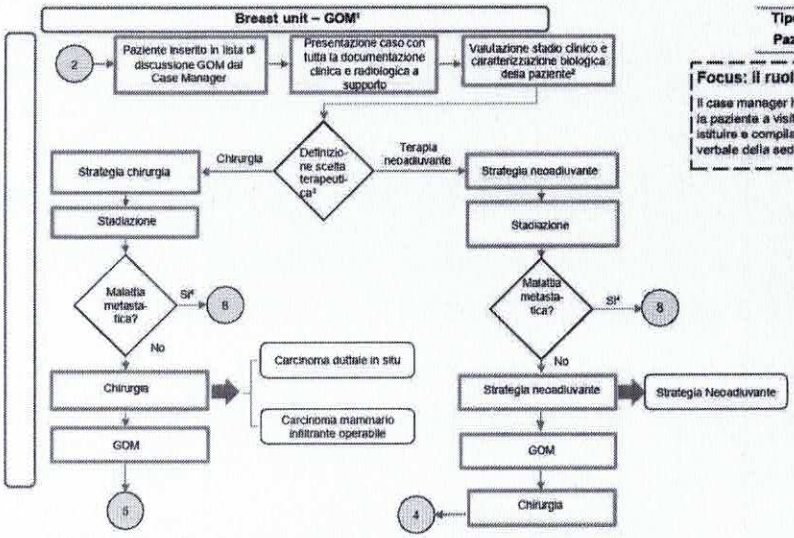
Illustrazione al paziente della tecnica e della modalità di esecuzione dell'esame
Raccolta anamnesi e visita medico-nucleare con particolare riguardo a:
- quesito clinico, storia del paziente.
- storia di pregresse patologie scheletriche (fratture, traumi, osteomielite etc)
- terapie che influenzano i risultati dell'esame e il metabolismo osseo
- interventi di chirurgia ortopedica

Radiofarmaci e dosi
Somministrazione e.v. di 99mTcMDP, HMDP, HDP o analoghi.

I radiofarmaci sono preparati e sottoposti a controlli di qualità secondo le NBP.
La dose del radiofarmaco da somministrare, determinata in accordo con la normativa vigente è di circa 740 MBq (adulto)

Acquisizione e Strumentazione
Gamma-camera a doppio rivelatore, collimatore bassa energia, alta risoluzione finestra energetica 140 keV ± 10%.

Scintigrafia Ossea whole-body
tempo di attesa post-iniezione 2-5 ore
scansione total body in proiezione anteriore e posteriore (matrice 256 x 1024, velocità di scansione 12-15 cm/minuto, almeno 1500 kcount/proiezione.
Eventuali rilevazioni statiche in anteriore, posteriore, laterale ed obliqua (matrice 256X256).



Tipologia Paziente *Paziente con tumore alla mammella*

Focus: il ruolo dell'infermiere case manager

Il case manager ha il compito di raccogliere la documentazione e convocare la paziente a visita oncologica/chirurgia. In aggiunta, il Case Manager deve istituire e compilare la scheda GOM relativa alla paziente e deve redigere il verbale della seduta.

¹ La riunione multidisciplinare (GOM) si tiene a cadenza settimanale presso P.O. SS Trinità – Sora. E' previsto il collegamento online per gli specialisti che, per esigenze di servizio, non possano partecipare in presenza.

² La valutazione multidisciplinare si basa su esami/prestazioni eseguite, quali:

- Imaging;
- Diagnosi istopatologica;
- Esame clinico;
- (Eventuale Counseling genetico)

³ Alla fine della riunione si potranno aprire due scenari:

- Paziente che verrà avviata a chirurgia
- Paziente che verrà avviata a trattamento neoadiuvante

⁴Percorso paziente con metastasi

Figura 10 Flowchart stadiazione e scelta terapeutica

3.3.3 Trattamento chirurgico

GOM preoperatorio

Le pazienti discusse al GOM vengono visitate il giorno successivo presso l'ambulatorio della Breast Unit con eventuale visita integrata oncoplastica.

Le pazienti. candidate a chirurgia vengono preospedalizzate per ricovero ordinario presso l'ambulatorio chirurgico. Il personale infermieristico dedicato le accompagnerà nel percorso di preparazione all'intervento nell'effettuazione quindi degli esami preoperatori.

Esami preoperatori

ECG, RX torace, esami emato-chimici, visita anestesiologica, eventuali altre visite specialistiche in base alla comorbidità.

3.3.3.1 Interventi chirurgici

Tempi all'esecuzione della chirurgia:

- Entro 30 giorni dalla visita chirurgica;
- Tre settimane dalla fine della terapia neoadiuvante.

3.3.3.2 Intervento conservativo

La chirurgia di tipo conservativo deve essere preferita laddove applicabile. Le lesioni non palpabili vengono repertate con filo guida metallico posizionato dal radiologo. La ricerca del linfonodo sentinella viene generalmente eseguita contestualmente all'intervento.

L'imaging scintigrafico per la ricerca del linfonodo sentinella viene eseguito di solito il giorno precedente l'intervento e completato lo stesso giorno dell'intervento secondo procedure condivise. Esame istologico estemporaneo secondo protocolli condivisi.

In caso di una macrometastasi, la decisione per la linfoadenectmonia tiene conto delle caratteristiche biologiche della neoplasia.

In caso di lesione in situ la ricerca del linfonodo sentinella è raccomandata solo in casi ad alto rischio o quando la paziente è candidata a mastectomia.[2]

3.3.3.3 Ricostruzione mammaria dopo chirurgia conservativa

In caso di escissione inferiore al 20% del volume mammario nessuna procedura ricostruttiva o correzione del difetto residuo con flap ghiandolari di scorrimento.

---

[2]Linee guida AIOM

In caso di escissione ghiandolare superiore al 20% considerare approccio oncoplastico (monolaterale o bilaterale in base alle caratteristiche delle mammelle, alla sede della neoplasia, alla eventuale presenza di neoplasia bilaterale, al volere della paziente).

3.3.3.4 Valutazione oncoplastica

Alle pazienti deve essere garantito un approccio integrato in modo da offrire il trattamento chirurgico più adeguato.

Salvo specifiche controindicazioni, la ricostruzione immediata della mammella, contestuale alla demolizione è l'opzione di prima scelta.

Le opzioni ricostruttive devono poter prevedere:

- la ricostruzione con materiale protesico quali espansori e protesi da realizzarsi in uno o due tempi;
- la ricostruzione con tessuti autologhi quali lembi muscolari, muscolo cutanei o fascio cutanei ed innesti di tessuto adiposo;
- gli interventi di ricostruzione del complesso areola- capezzolo e di adeguamento della mammella sana controlaterale.

3.3.3.5 Tipi di intervento

La scelta del tipo di intervento a livello mammario (chirurgia conservativa Vs. demolitiva) dipende dalle dimensioni del tumore (rapporto tra volume tumorale e volume mammario), da pregressa chirurgia mammaria e dal volere della paziente.

Procedure chirurgiche:

- Tumorectomia - Asportazione di una piccola porzione di tessuto mammario comprendente il tumore.
- Quadrantectomia - Asportazione di un Quadrante di ghiandola mammaria con la cute soprastante.
- Mastectomia semplice - Asportazione della ghiandola mammaria e di una losanga di cutesoprastante comprendente areola-capezzolo.
- Mastectomia con risparmio di cute (Skin-sparing mastectomy) - Asportazione della ghiandolamammaria con il complesso areola capezzolo.
- Mastectomia con risparmio del complesso areola-capezzolo (Nipple-sparing mastectomy) - Asportazione della ghiandola mammaria con preservazione del complesso areola capezzolo.

In mammelle di volume maggiore si rende necessaria una riduzione del mantello cutaneo (skin reducing mastectomy) con cicatrice finale a T rovesciata.

In tali casi la mammella controlaterale potrà essere sottoposta allo stesso trattamento o ad una mastoplastica di adeguamento (mastoplastica riduttiva o mastopessi).

Trattamento dell'ascella

La biopsia del linfonodo sentinella non è piu da considerare uno standard terapeutico in tutti i carcinomi della mammella.

In caso di DCIS la biopsia del linfonodo sentinella non è indicata.

La biopsia del linfonodo sentinella, nei carcinomi invasivi, può essere omessa, dopo discussione del GOM e condivisione informata con la paziente, per donne in post menopausa, con tumori cT1N0 , G1-G2, ER+ /HER-.

In caso di riscontro di cellule tumorali isolate (ITC) o micrometastasi nel linfonodo sentinella, non è necessario procedere con la linfectomia ascellare. Quest'ultima è invece necessaria in caso di macrometastasi sia all'esame estemporaneo che all'esame istologico definitivo del linfonodo.

In caso di trattamento Neoadiuvante, la biopsia del linfonodo sentinella è una metodica accettabile per i tumori cN0 pre trattamento. Per i tumori cN+ con risposta completa clinica e radiologica è utile rimuovere almeno 3 linfonodi sentinella e il linfonodo con clip, per minimizzare la possibilità di falsi negativi.

Radiofarmaci utilizzati con attività e volumi da iniettare per l'individuazione del linfonodo sentinella

Colloidi di albumina umana marcati con 99mTc: sono radiofarmaci che vengono iniettati (con diverse possibili modalità di somministrazione) nella mammella sede del tumore, e rilevati intraoperatoriamente mediante l'utilizzo di una sonda per chirurgia radioguidata.

Il volume iniettato è di circa 0.2-0.3 mL nanocolloidi, con iniezione intradermica o subdermica (siringa con ago 25G).

L'attività somministrabile dipende dall'intervallo di tempo fra esecuzione della linfoscintigrafia e l'intervento chirurgico (consigliabile comunque non superare le 24 h):

- 5-30 MBq; linfoscintigrafia effettuata nello stesso giorno dell'intervento chirurgico (3-6 ore prima "1-day protocol");
- 30-74 MBq; linfoscintigrafia effettuata il giorno prima dell'intervento chirurgico (15-18 ore prima "2-day protocol").

Dopo l'iniezione, si consiglia alla paziente di massaggiare il sito di somministrazione del radiofarmaco per facilitare il transito attraverso le vie linfatiche del radiofarmaco.

Per quanto concerne la modalità di somministrazione del radiofarmaco, l'iniezione può essere eseguita per via intradermica, subdermica, peri-areolare e subareolare L'iniezione intradermica/subdermica (sulla proiezione cutanea della sede del tumore), la peri-areolare (nel quadrante mammario sede del tumore e nel caso di lesioni multifocali), la subareolare, utilizzata nelle forme multicentriche/multifocali e nei casi di pregresso intervento chirurgico mammario.

Apparecchiatura utilizzata

Gamma camera a grande campo fornita di collimatore a fori paralleli per bassa energia ad alta risoluzione (LEHR), centrata sul picco di energia del 99mTc (140 KeV), con finestra energetica del 15% (±5%).

Protocollo di acquisizione

L'imaging linfoscintigrafico preoperatorio, con modalità planare, ha lo scopo di studiare il drenaggio linfatico del tumore, individuare le stazioni linfoghiandolari a rischio di metastasi (ascellari e della catena mammaria interna), ed individuare nell'ambito di ognuna di essa il/i Linfonodo/i Sentinella.

Acquisizione di immagini planari statiche (300 sec, matrice 128x128, zoom 1,33) in proiezioni oblique e

ortogonali (obliqua anteriore 45°, laterale e anteriore) eseguita subito dopo l'iniezione del radiofarmaco ed a

circa 3/4 ore. In caso debole visualizzazione del linfonodo sentinella, le immagini planari statiche possono essere ripetute fino a circa 6 ore dalla somministrazione del radiofarmaco.

La localizzazione spaziale del linfonodo sentinella avviene tramite l'utilizzo di una sorgente piana di 57Co; si traccia quindi sulla cute con inchiostro indelebile la proiezione cutanea del/i Linfonodo/i Sentinella nelle varie proiezioni.

L'esame viene completato con la conferma della sede del/i linfonodo/i sentinella mediante conteggio radioattivo esterno effettuato con gamma-probe (in questa fase è preferibile che il paziente assuma la stessa posizione che avrà sul letto operatorio).

In caso di mancata visualizzazione del Linfonodo Sentinella, dopo 4-5 ore dalla somministrazione del radiofarmaco (protocollo single day) viene concordato con il chirurgo l'eventuale reiniezione e/o l'utilizzo di metodiche alternative (esempio coloranti vitali ecc.).

Interpretazione

L'analisi ha lo scopo di valutare la distribuzione e la direzione del drenaggio linfatico ascellare, e quindi di visualizzare il numero dei linfonodi radioattivi.

Anatomia Patologica (esami istologici intraoperatori)

L'attività dell'Anatomopatologo, in corso di intervento chirurgico per il carcinoma della mammella, si svolge presso il P.O. SS. Trinità di Sora con la collaborazione di un Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico (TSLB) dedicato per gli esami intraoperatori in patologia mammaria. In una stanza fornita delle attrezzature tecniche necessarie, attigua alle sale operatorie, si effettua la valutazione in "estemporanea" del linfonodo/i sentinella, dei margini di resezione, la descrizione e valutazione macroscopica del resecato chirurgico, il campionamento con successivo inizio della fissazione in formalina, secondo quanto indicato dalle linee guida (ASCO/CAP 2018) riguardo i tempi di ischemia fredda e pre-analitica in genere.

Il campione chirurgico viene poi inviato presso l'U.O.C di Anatomia Patologica dell'Ospedale F. Spaziani di Frosinone ove, dopo completa fissazione (24-48 ore), viene di nuovo valutato macroscopicamente e si effettuano, se necessari, ulteriori prelievi per l'esame istologico definitivo.

Il referto istopatologico definitivo conterrà:

- istotipo della neoplasia;
- dimensioni della neoplasia;
- grado istologico;
- stato dei margini di resezione;
- presenza/assenza di invasione vascolare;
- rivalutazione dei fattori biologici prognostico/predittivi (già valutati su biopsia);
- esame definitivo del linfonodo/i sentinella;
- esame dei linfonodi in caso linfoadenectomia ascellare;
- stadiazione patologica della malattia con il sistema TNM sec. AJCC -VIII ed.

Negli interventi chirurgici si esegue la diagnosi istologica intraoperatoria dei margini di resezione chirurgica e su linfonodo/i sentinella e linfonodo target, quando indicato.

Nel Ca in situ ci si avvale di imaging radiografico del campione chirurgico.

Segue referto definitivo con valutazione e doppia stadiazione di regressione di malattia (Sistema TNM e Residual Cancer Burden); in caso di mancata remissione patologica completa (pCR), rivalutazione immunoistochimica dei fattori prognostico-predittivi (fattori biologici).

In corso di intervento di chirurgia ricostruttiva:

- valutazione istologica intraoperatoria (estemporanea) del/i linfonodo/i sentinella nei casi previsti;
- valutazione intraoperatoria macroscopica/istologica (estemporanea) dei margini di resezione chirurgica;
- valutazione istologica intraoperatoria (estemporanea) di margine retroareolare e dotti galattofori in caso di intervento con "nipple sparing";
- segue referto istologico definitivo sui vari campioni chirurgici.

3.3.4 Trattamento adiuvante post neoadiuvante

- pazienti con residuo di malattia:
  - malattia HER2 positiva →TDM1;
  - malattia HER2 negativa – recettori negativi:
    - Pembrolizumab, per le pazienti trattate con il farmaco in fase neoadiuvante;
    - Capecitabina per le pazienti non mutate per BRCA1/2;
    - Olaparib.
- Pazienti con risposta patologica completa:
  - Malattia HER2 positiva:
    - linfonodi negativi ab initio: Trastuzumab;
    - linfonodi positivi ab initio: Trastuzumab/Pertuzumab;

3.3.4.1 Trattamento adiuvante in pazienti non candidate a neoadiuvante

  - malattia HER2 negativa – recettori ormonali positivi:
    - Antracicline →Taxani. A seguire Ormonoterapia +/- inibitori delle cicline;
    - Ormonoterapia +/- inibitori delle cicline
  - malattia HER2 negativa– recettori ormonali negativi: Antracicline→Taxani +/- Carboplatino;
  - malattia HER2 positiva:
    - linfonodi negativi: Antracicline →Taxani + Trastuzumab;
    - linfonodi positivi: Antracicline →Taxani + Trastuzumab/Pertuzumab.

Per donne con tumori ER+/HER2- il GOM potrà prendere in considerazione, secondo quanto previsto dalle linee guida, l'esecuzione dei test genomici (es. OncotypeDX) al fine di guidare la decisione in merito alla personalizzazione del trattamento adiuvante, previo consenso informato della paziente.

I test genomici sono indicati nei casi incerti quando è necessaria l'ulteriore definizione della effettiva utilità della chemioterapia adiuvante post-operatoria, in aggiunta alla ormonoterapia identificate dopo stratificazione clinica, istopatologica e strumentale radiologica.

I test non sono indicati nei casi in cui la paziente correttamente informata abbia negato il consenso alla eventuale chemioterapia adiuvante né quando, a giudizio clinico dell'oncologo, le caratteristiche e le condizioni cliniche della paziente facciano escludere la possibilità della chemioterapia.

I test genomici non sono indicati per pazienti, sempre con carcinoma in fase iniziale ER+HER- identificate dopo stratificazione clinico-patologica (tabella seguente) come a basso rischio di ricorrenza, e perciò candidate alla ormonoterapia senza chemioterapia adiuvante post-operatoria, o ad alto rischio di ricorrenza, e perciò candidate alla associazione ormonoterapia + chemioterapia adiuvante post-operatoria.

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

Tabella 4 Caratteristiche clinico patologiche che escludono indicazione a test genomici

Nel caso in cui una paziente venga candidate dal GOM all'esecuzione di test genomico, dopo la sottoscrizione del consenso informato, l'Oncologo di riferimento compilerà la richiesta. La UOC Anatomia Patologica recupererà il materiale istologico che verrà inviato, nell'apposito kit, al laboratorio di riferimento. Il risultato sarà tramesso dal laboratorio all'oncologo prescrittore entro 7-10 giorni lavorativi.

Nelle donne in età fertile è necessario discutere con la persona il desiderio di conservare la fertilità per valutare le possibili opzioni disponibili (criopreservazione degli ovociti, criopreservazione di tessuto ovarico, soppressione gonadica con analogo LHRH) e l'invio ai centri di riferimento.

La tutela della fertilità è garantita tramite i centri Istituto I.R.C.S.S. IFO - Regina Elena, sede della Banca del Tessuto Ovarico, e l'Ospedale Sandro Pertini, sede della Banca degli ovociti. Il centro oncologico che ha in cura la persona, dopo un pre-counseling in cui viene verificata l'esigenza della donna di preservare la fertilità, attiva il percorso inviando ai Centri di oncofertilità mediante contatto diretto. La presa in carico avviene entro massimo 72 ore con l'effettuazione del counseling e in coerenza con quanto indicato nel DCA U00182/2019.

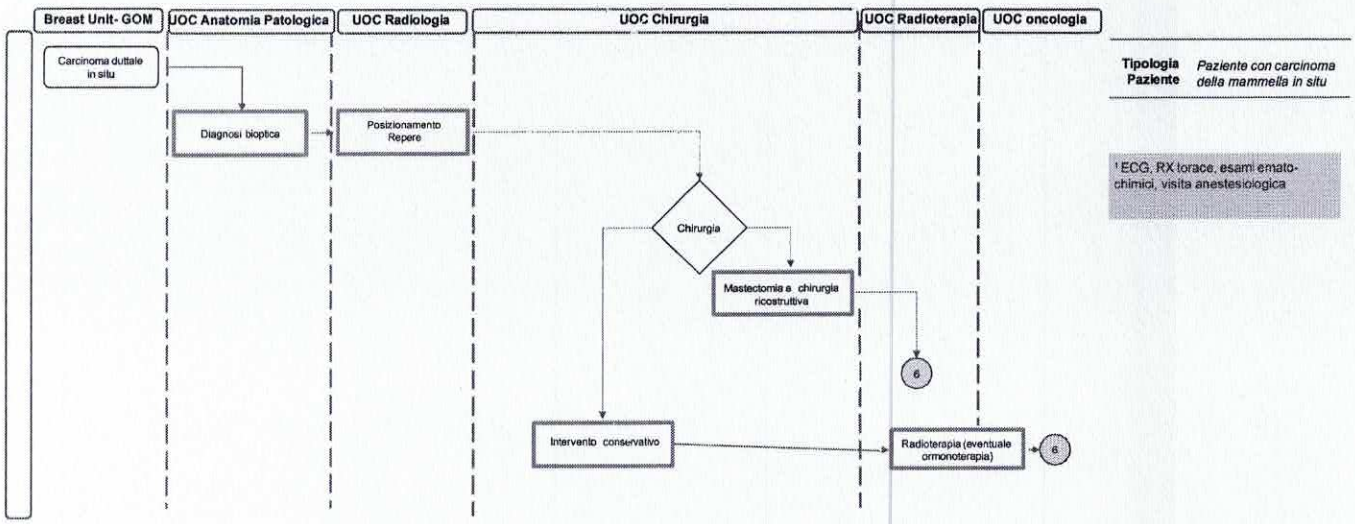
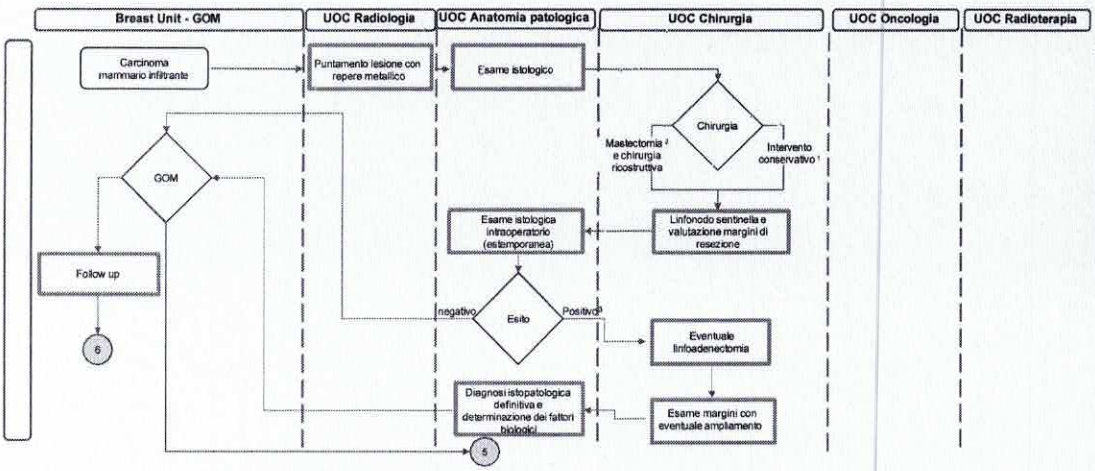


Figura 11 flowchart chirurgia del carcinoma della mammella in situ



Tipologia Paziente	*Paziente con Carcinoma mammario infiltrante operabile*

[1] Se carcinomi invasivi fino a 3 cm, stadio I – II (in casi selezionati anche più avanzati)

[2]Se rapporto sfavorevole tra volume malattia e dimensioni seno, multicentricità

[3]Se linfonodo sentinella positivo, linfoadenectomia primo livello

Figura 12 Flowchart chirurgia del carcinoma infiltrante

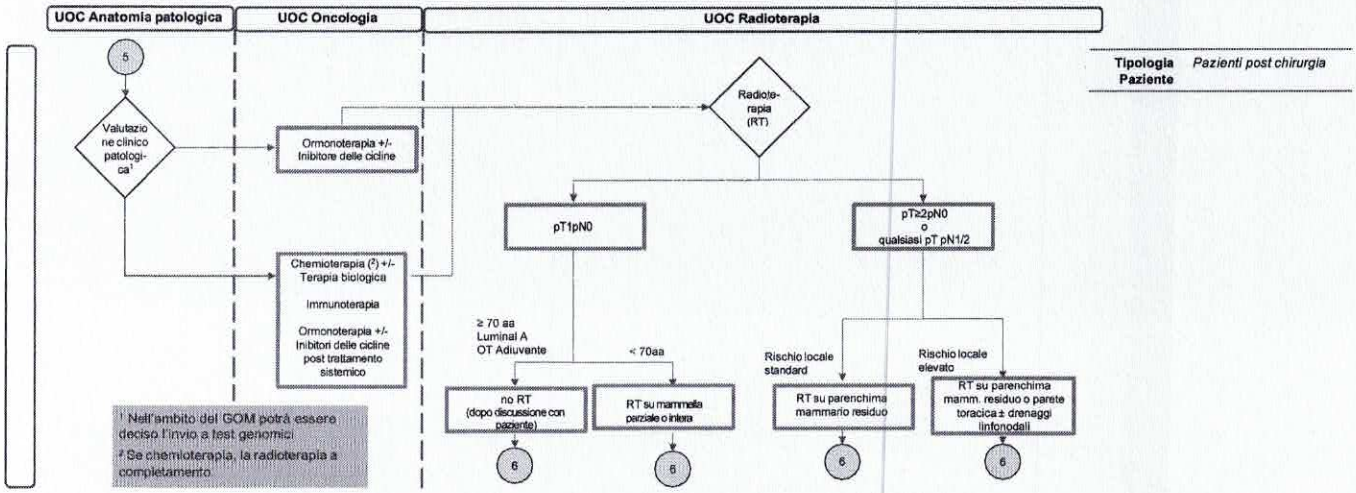


Figura 13 Flowchart terapia post chirurgia

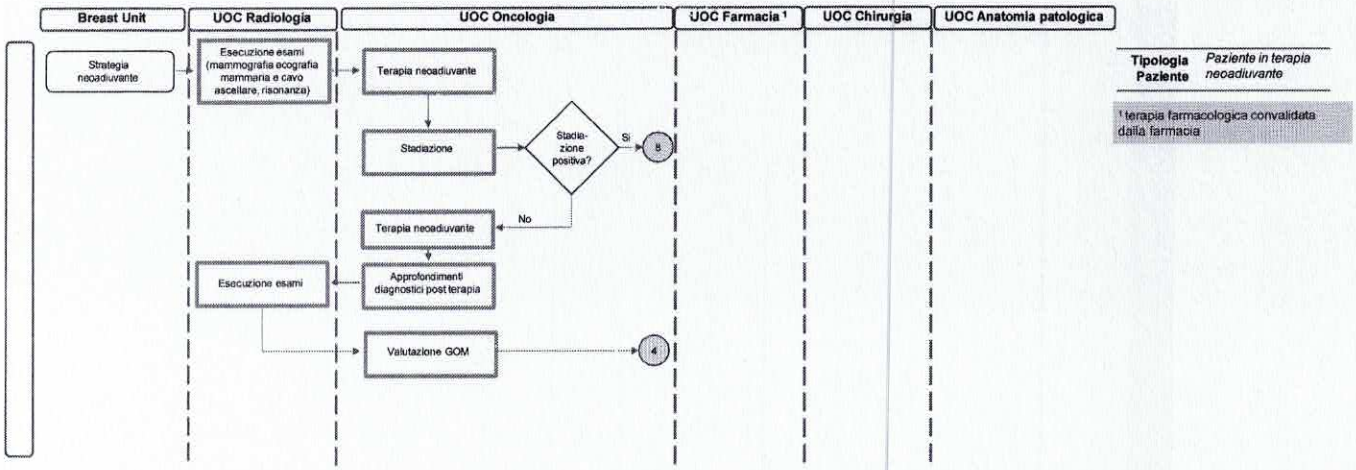


Figura 14 flowchart strategia neoadiuvante

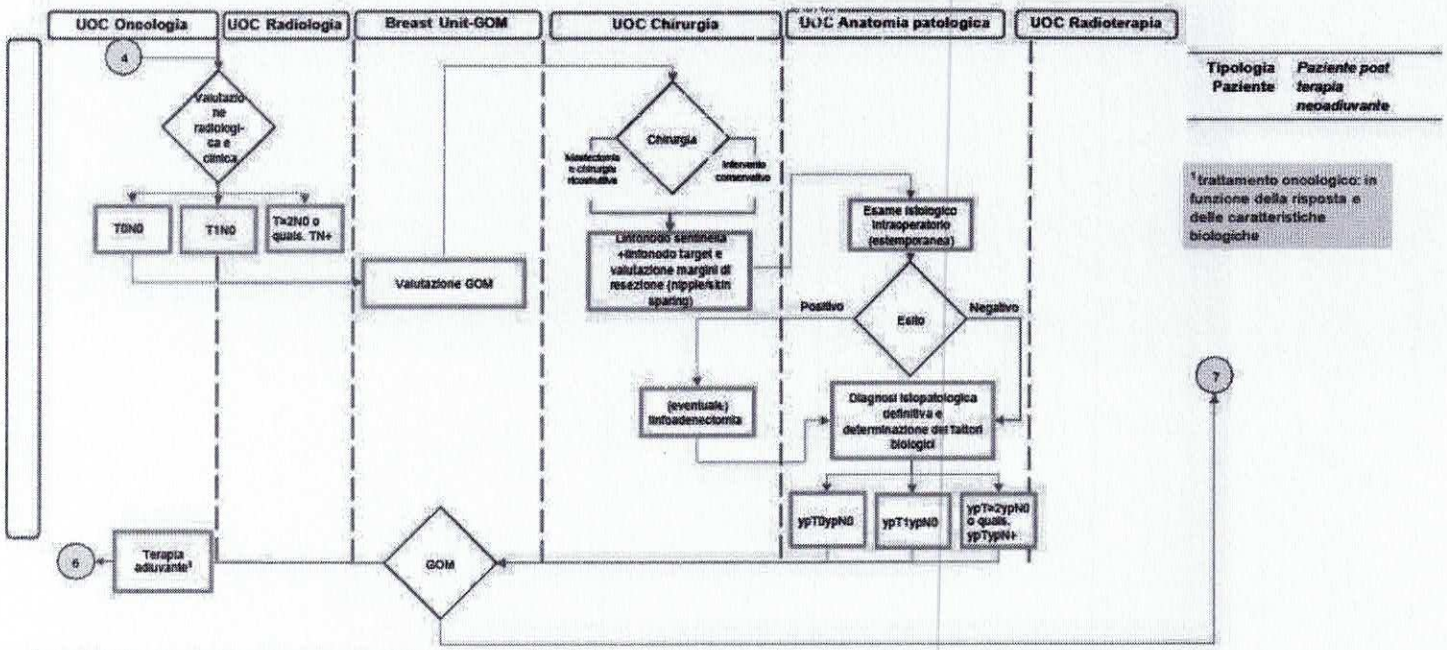


Figura 15 Flowchart chirurgia post terapia neoadiuvante

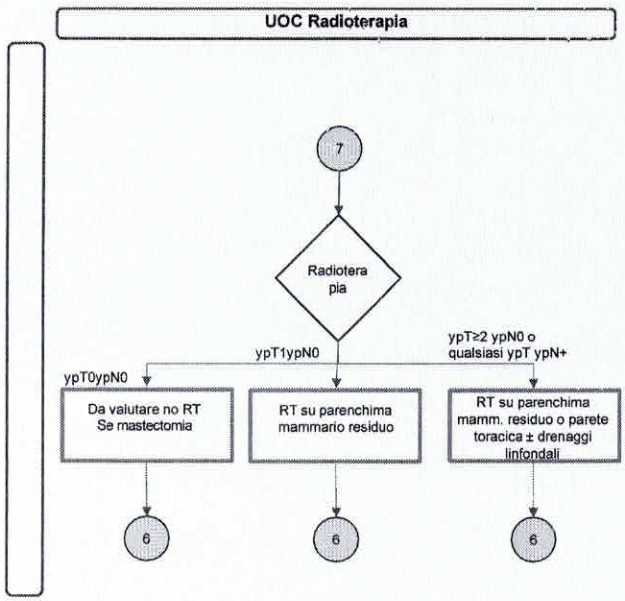


Figura 16 flowchart radioterapia post trattamento neoadiuvante

Tipologia Paziente	*Paziente post chirurgia proveniente da trattamento neoadiuvante*

3.3.5 RADIOTERAPIA

3.3.5.1 CARCINOMA INVASIVO

Radioterapia dopo intervento conservativo

Il trattamento radiante sull'intero corpo mammario residuo viene preso in considerazione nella maggior parte delle pazienti affette da carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa perché riduce il rischio di recidiva locale e di mortalità.

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa in presenza di 1-3 linfonodi ascellari positivi, in presenza di fattori di rischio (almeno due o più caratteristiche biologiche sfavorevoli - età ⩽ 40-45 anni, dimensioni tumorali ⩾ 3,5-4cm, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovascolare, estensione extracapsulare della metastasi linfonodale, grading elevato, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escissi > 20-25% -) può essere considerato un trattamento radiante a livello delle stazioni linfonodali loco-regionali non trattate chirurgicamente.

L'irradiazione dei linfonodi regionali trova applicazione nelle pazienti con tumori pT3-T4 e per ogni stadio di T con 4 o più linfonodi ascellari positivi.

L'approccio standard in termini di dose e frazionamento per il tumore della mammella consiste nell'ipofrazionamento moderato in 15 frazioni, in caso di irradiazione della ghiandola mammaria con o senza irradiazione dei linfonodi di drenaggio, o nell'ultraipofrazionamento in 5 frazioni in 1 settimana, in caso di irradiazione della sola ghiandola mammaria.

In pazienti selezionate a basso rischio (età ≥ 50 anni, pT1 unifocale, margini ≥ 2 mm, pN0, ER+, assenza di componente intraduttale estesa (EIC) e invasione degli spazi linfatici e vascolari peritumorali (LVI); non istologie aggressive, non BRCA1/2 patogenetico), è indicata l'irradiazione parziale della mammella (partial breast irradiation, PBI) in 5 frazioni, che prevede l'irradiazione post-operatoria di un volume ridotto di mammella residuo, volto a comprendere il letto operatorio, permettendo di ridurre la tossicità cardiaca.

Radioterapia dopo mastectomia

Nei tumori pT1-2 con 1-3 linfonodi ascellari positivi, l'indicazione al trattamento può essere considerata, soprattutto in caso di parametri biologici sfavorevoli, ad esempio in caso di età inferiore a 40 anni, stato recettoriale ormonale negativo, presenza di invasione linfovascolare.

Nei tumoripT3 N0, in base ai fattori di rischio (età, stato menopausale, grading tumorale, fenotipo biologico, invasione vascolare), il trattamento radiante può essere somministrato sulla sola parete toracica oessere omesso.

Nelle pazienti con tumori pT3pN+,T4 (indipendentemente dallo stato linfonodale), qualsiasi T con 4 o più linfonodi ascellari positivi ed in presenza di margini positivi non ulteriormente radicalizzabili dopo mastectomia, indipendente da T e N, è indicata l'irradiazione dei linfonodi regionali (III-IV livello ascellare± catena mammaria interna).

Radioterapia post-terapia neoadiuvante (post-NAC)

L'indicazione alla RT dopo chemioterapia neoadiuvante si basa sullo stadio clinico iniziale (cStage) e sulla risposta patologica (ypStage), indipendentemente dalla chirurgia eseguita.

- **Dopo chirurgia conservativa post-NAC:** la RT sulla ghiandola mammaria residua è sempre indicata. Schema e volumi seguono i criteri standard della chirurgia conservativa.
- **Dopo mastectomia post-NAC:**
  - In caso di stadio iniziale cT1–T2 cN1 con risposta patologica completa (ypT0 ypN0), l'indicazione viene discussa caso per caso: l'irradiazione loco-regionale può essere omessa in caso di basso rischio di recidiva loco-regionale; l'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali deve essere considerata in presenza di fattori di rischio (giovane età, ER/PR negativi, invasione linfovascolare).
  - Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT3 cN0 può essere presa in considerazione l'irradiazione della parete toracica, soprattutto in presenza i fattori di rischio.

- Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo localmente avanzato (cT3 cN1; qualunque cT cN2: cT4 qualunque cN), indipendentemente dalla risposta patologica, la RT, estesa alla parete toracica e ai drenaggi linfonodali, è indicata.
- Nelle pazienti con carcinoma mammario infiammatorio (cT4d) è indicata la RT adiuvante, estesa alla parete toracica e ai drenaggi linfonodali.
- **Risposta patologica completa su N (pCR):** nelle pazienti con carcinoma mammario clinicamente positivo all'esordio per interessamento ascellare di malattia, avviate a terapia medica neoadiuvante con risposta clinico-radiologica successiva biopsia del linfonodo sentinella risultata negativa, la radioterapia delle stazioni linfonodali non è eseguita (eccezion fatta per i casi sopra menzionati).
- **Risposta patologica incompleta su N (non-pCR):** rappresenta un fattore di rischio indipendente per recidiva locale e a distanza. In questi casi l'irradiazione linfonodale regionale è raccomandata.

Carcinoma mammario nella donna anziana

Nelle pazienti con età⩾70 anni, sottoposte a chirurgia conservativa per un carcinoma mammario invasivo⩽ 2cm cN0, Luminal A, che ricevono ormonoterapia adiuvante, l'omissione della radioterapia può essere considerata comunque un'opzione proponibile. Le pazienti devono essere, tuttavia, attentamente selezionate dal team multidisciplinare ed adeguatamente informate.

Nelle pazienti con età⩾70 anni, sottoposte a chirurgia conservativa per un carcinoma mammario invasivo⩽ 2cm cN0, Luminal A, che non ricevono ormonoterapia adiuvante, la radioterapia può essere considerata comunque un'opzione proponibile.

3.3.5.2 CARCINOMA NON INVASIVO

Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) a basso rischio la radioterapia sulla ghiandola mammaria residua dopo chirurgia conservativa è indicata rispetto alla sola chirurgia conservativa, per ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante).

In pazienti selezionate con DCIS a basso rischio, adeguatamente informate, può essere proposta l'omissione, accettando il potenziale rischio di una recidiva locale.

Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) a rischio alto e intermedio, la radioterapia dopo chirurgia conservativa è indicata rispetto alla sola chirurgia, per ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante).

L'approccio standard in termini di dose e frazionamento consiste nell'ipofrazionamento moderato in 15 frazioni.

La partial breast irradiation (PBI) in 5 frazioni è indicata in pazienti selezionate con carcinoma mammario invasivo a basso rischio: età >50 anni, diametro < 20 mm, grado G1-2, ER + e marginiliberi.

Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) sottoposte a mastectomia, in assenza di fattori di rischio, la radioterapia sulla parete toracica non è indicata.

3.3.5.3Tecnica DIBH per il risparmio della tossicità polmonare e cardiaca

Sebbene la RT giochi un ruolo innegabile nella sopravvivenza del tumore della mammella, studi precedenti condotti con tecniche obsolete di RT non cardioprotettive hanno dimostrato un aumento del rischio cardiovascolare dopo RT senza una soglia di dose di radiazioni sicura, specialmente in pazienti con comorbilità preesistenti o in coloro che ricevono trattamenti sistemici concomitanti o sequenziali.

Esistono diverse tecniche di protezione e/o prevenzione della cardiotossicità e della tossicità polmonare. Tra queste c'è l'erogazione della RT sincronizzata con le fasi del ciclo respiratorio, chiamata *deep inspiration breath hold* (DIBH), attraverso la quale si hanno cambiamenti favorevoli dell'anatomia toracica interna tali da consentireun aumento della separazione spaziale tra cuore e volume target (mammella o parete toracica). Tale separazionesi traduce nella riduzione delle dosi cardiache senza compromettere la copertura del bersaglio o aumentare la dose alla mammella controlaterale ed al polmone omolaterale.

Nelle pazienti con tumore della mammella sinistra e *fit* è indicato l'utilizzo ditale tecnica.

5.3.5.4Timing

- Nelle pazienti non candidate a trattamento chemioterapico, si ritiene utile iniziare la RT dopo la guarigione della ferita chirurgica, entro le 8-20 settimane.
- Nelle pazienti che ricevono chemioterapia adiuvante, la modalità preferenziale chemio/radioterapica è quella sequenziale, soprattutto se vengono utilizzati regimi contenenti antracicline per il potenziale rischio di aumentata cardiotossicità. Il trattamento radiante è avviato entro 4-6 settimane dal termine della chemioterapia.
- La radioterapia può essere somministrata in concomitanza con il Trastuzumab ed il Pertuzumab.
- La radioterapia, per le pazienti candidate a trattamento con T-DM1, può essere somministrata contemporaneamente senza che questo determini un incremento della tossicità polmonare.
- La radioterapia, per le pazienti candidate a trattamento con Immunoterapia, può essere somministrata contemporaneamente senza che questo determini un incremento della tossicità.

3.4 Follow-Up

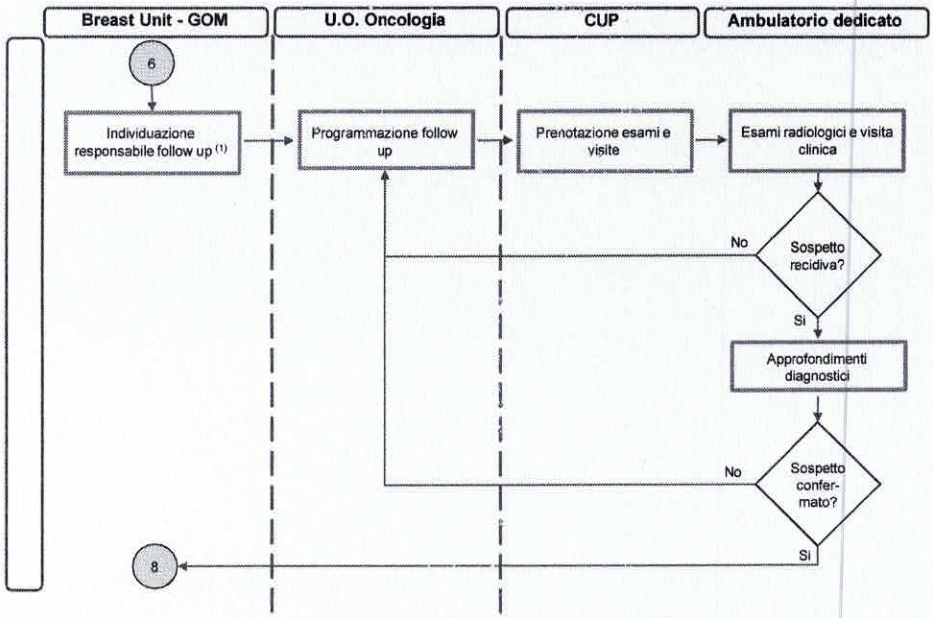
Il follow-up oncologico prevede una sorveglianza clinico-strumentale del paziente con l'obiettivo principale di diagnosticare precocemente un'eventuale ripresa di malattia al fine di poterla trattare con intento radicale in caso di recidiva.

Altri obiettivi del follow up sono:

- valutare gli esiti dei trattamenti anti-tumorali effettuati, sia a breve che a lungo termine;
- verificare l'aderenza alla terapia orale, ove clinicamente indicata;
- incoraggiare corretti stili di vita (interventi dietetici per limitare il sovrappeso e l'obesità nonché l'incoraggiamento di esercizio fisico regolare).

Gli accertamenti previsti dal programma di follow-up sonp:

- **Visita oncologica ogni 6 mesi per i primi 5 anni e successivamente visita annuale**.
- **Mammografia** a cadenza annuale.
- **Ecografia mammaria e cavi ascellari ogni 6 mesi.**
- **Ecografia addominale** a cadenza annuale.
- **TC Torace senza mdc** a cadenza annuale per i primi 3 anni.
- **Scintigrafia ossea** non ha raccomandazioni nella sorveglianza in pazienti asintomatiche.
- **TAC TB per la malattia HER-2 positiva e malattia triplo negativa.**
- **MOC (mineralometria ossea) nelle pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi.**
- **Ecografia transvaginale nelle pazienti in trattamento con tamoxifene.**



Tipologia Paziente	*Paziente in follow up*

Figura 17 Flowchart follow up

3.5 Malattia Metastatica

Solo il 5 % circa dei tumori della mammella si presenta metastatico de novo, mentre la maggior parte delle diagnosi di malattia metastatica viene effettuata durante il follow-up successivo a trattamenti per la malattia localizzata.

Il rischio di recidiva nel tempo dipende principalmente dallo stadio alla diagnosi e dal sottotipo molecolare. Quest'ultimo si associa abitualmente anche ad un diverso pattern di siti metastatici. Dopo aver documentato una ripresa di malattia è opportuno eseguire una ristadiazione completa con TC TB con mdc e scintigrafia ossea TB e dovrà essere presa in considerazione caso per caso una eventuale biopsia di una lesione metastatica per la rideterminazione dei fattori prognostici.

La biopsia delle metastasi, qualora possibile, risulta sempre indicata sia per una conferma istologica che per la nuova caratterizzazione biologica della malattia. Nel caso di malattia metastatica all'esordio, la biopsia della sede primitiva è sufficiente per l'impostazione terapeutica. La rebiopsia in caso di progressione di malattia è consigliata qualora possa offrire informazioni per l'accesso a farmaci target. La valutazione anatomopatologica dovrebbe essere effettuata da Anatomopatologo del CS.

Verrà effettuata la discussione multidisciplinare quando necessario, anche mediante gli strumenti di telemedicina, per definire i percorsi terapeutici-assistenziali in relazione alle necessità della paziente. Il team multidisciplinare per la discussione dei casi di malattia avanzata dovrebbe comprendere Oncologo, Anatomo Patologo, Radiologo, Case Manager/Infermiere di Senologia, Radioterapista, Psiconcologo. Se necessario, in relazione alle caratteristiche del paziente in discussione, possono essere inclusi nel team anche altre figure specialistiche come Chirurgo, Neuroradiologo, Biologo Molecolare, Fisiatra/Fisioterapista, Odontoiatri, Radiologo Interventista, Medico Nucleare, Nutrizionista, Palliativista, Ortopedico, Cardiologo e Assistente Sociale. E' prevista la discussione multidisciplinare del 50% dei nuovi casi di neoplasia mammaria in fase avanzata.

Per le indicazioni alla terapia medica della malattia avanzata si rinvia alle linee guida AIOM, European Society for Medical Oncology (ESMO).

Alle pazienti con diagnosi di neoplasia mammaria avanzata va assicurato l'accesso a farmaci innovativi ovvero al trattamento che ha dimostrato più efficacia negli studi clinici, compatibilmente con le indicazioni di prescrizione degli enti regolatori nazionali e regionali (AIFA).

È incoraggiato l'utilizzo di formulazioni sottocutanee, quando disponibili, dei trattamenti oncologici attivi. Questo per ridurre i tempi di somministrazione delle terapie ed aumentare la compliance delle pazienti. È fortemente consigliato, soprattutto in caso di fallimento di prima linea standard, effettuare test molecolari di profilazione genomica allargata (NGS), in modo da poter identificare eventuali alterazioni targettabili.

Inoltre, è sempre incoraggiata la valutazione per arruolamento delle pazienti in trial clinici.

Dalla diagnosi di malattia in fase avanzata e parallelamente al percorso di cure, alle pazienti devono essere offerti i supporti psiconcologici, nutrizionali e riabilitativi.

Il trattamento locoregionale della malattia avanzata va discusso in ambito multidisciplinare, definendo il percorso terapeutico della singola paziente. È consigliata la valutazione radioterapica, la valutazione chirurgica in caso di malattia locoregionale in netta risposta dopo trattamenti o per singola sede in progressione, oppure tecniche avanzate di radiologia interventistica (per esempio per metastasi epatiche/ossee). La radioterapia può essere offerta a scopo palliativo nei casi di sintomi o per prevenire gli stessi nella malattia al IV stadio per

metastasi ossee, specie in caso di compressione del midollo spinale, metastasi cerebrali (considerare la radioterapia stereotassica a seconda del numero di lesioni), sindrome mediastinica da ostruzione della vena cava superiore, lesioni mammarie localmente avanzate vegetanti, lesioni epatiche.

Le pazienti in fase avanzata in trattamento attivo devono essere rivalutate clinicamente e radiologicamente secondo tempistiche adeguate.

In caso di progressione di malattia, il caso andrà discusso nuovamente in team multidisciplinare al fine di garantire il miglior percorso terapeutico.

Il trattamento della fase metastatica ha come obiettivo di aumentare la sopravvivenza globale (OS), di aumentare la progressione libera da malattia e di ritardare la comparsa dei sintomi cancro-correlati con un impatto sulla qualità di vita (QoL) della paziente stessa.

- Trattamenti farmacologici la terapia sistemica viene scelta in relazione alle caratteristiche cancro correlato: malattia HER2 positiva, malattia HER2 negativa/RO positivi, malattia triplo negativa (+/-BRCA1/2) e paziente-correlata (età, performance status, comorbidità).
- Radioterapia: riveste un ruolo importante nell'ambito della palliazione e del trattamento di emergenze oncologiche con lo scopo di migliorare i sintomi e la qualità di vita della paziente, frequentemente in associazione a terapie sistemiche.
- Chirurgia: se nella malattia non metastatica rappresenta una priorità, in presenza di metastasi, anche sincrone, il suo ruolo nell'influenzare la prognosi non è noto ma può essere può essere presa in considerazione in casi selezione.

Terapia farmacologica delle metastasi ossee

L'osso rappresenta la prima sede di metastasi nel 20-30% delle pazienti con neoplasia della mammella e più dell'80% delle pazienti che muore per malattia metastatica presenta lesioni ossee. L'indicazione al trattamento con denosumab o bifosfonati è:

- prevenzione di eventi scheletrici (fratture);
- ipercalcemia neoplastica.

Non è stata stabilita una durata ottimale. La durata consigliata del trattamento è di 1 o 2 anni. Il trattamento oltre i 2 anni viene effettuato in casi selezionati sapendo che non ci sono dati sull'efficacia e la tossicità a lungo termine.

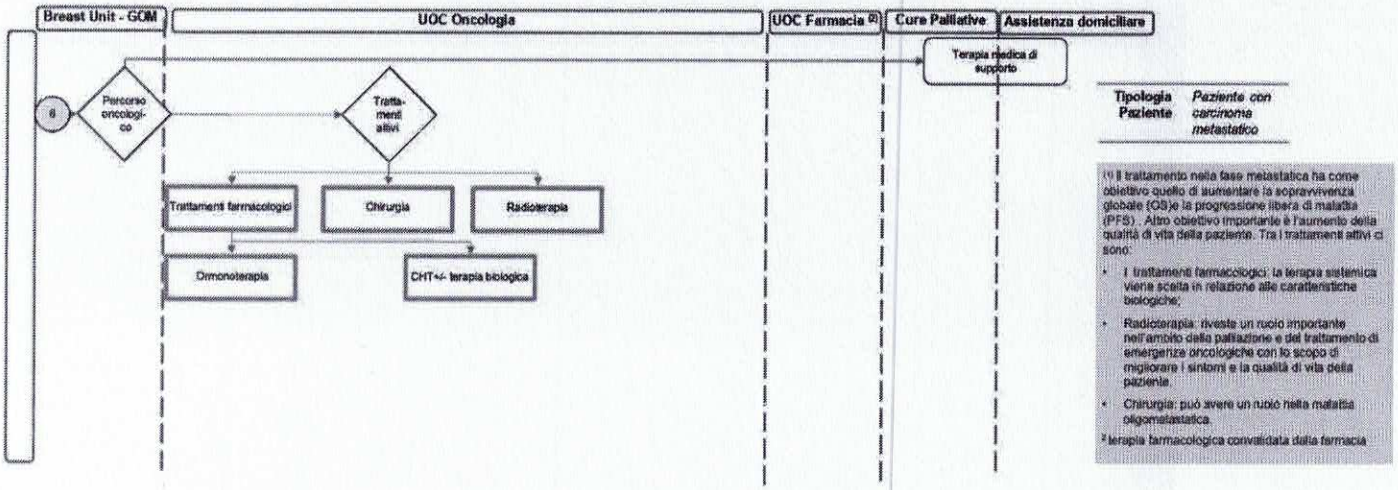


Figura 18 Tumore metastatico

3.6 Modelli organizzativi nella preparazione centralizzata e gestione dei farmaci in oncologia

In Oncologia è sempre più importante il ruolo svolto dalle Unità di Farmaci Antiblastici (UFA), laboratori centralizzati per la produzione di farmaci antitumorali.

Le UFA hanno principalmente l'obiettivo di migliorare efficienza e sicurezza, e di razionalizzare l'organizzazione del lavoro all'interno dei reparti di oncologia. I vantaggi introdotti dalle UFA sia in termini economici che di qualità dell'assistenza sono enormi, garantiscono una migliore gestione di farmaci estremamente complessi e costosi e quindi possono ridurre sia i rischi per la salute dei pazienti che gli sprechi per l'intero sistema sanitario.

Funzioni principali:

- Sicurezza degli operatori
- Qualità e precisione
- Gestione centralizzata

Al fine di garantire un'appropriata gestione delle risorse e la massima sicurezza per il paziente, la collaborazione tra l'UOC Oncologia e l'UOC Farmacia Clinica Rete Ospedaliera e Produzione consente una programmazione settimanale dei trattamenti ("Drug Day"). Tale pianificazione permette di ottimizzare l'allestimento delle terapie in funzione della stabilità dei farmaci, razionalizzando il processo produttivo e riducendo gli sprechi, nel pieno rispetto della procedura aziendale n. 6/2021 "Gestione e manipolazione dei farmaci antiblastici all'interno dell'unità farmaci antiblastici (UFA)" e della "Procedura trasporto dei farmaci chemioterapici e antiblastici nell'ASL di Frosinone - Rev. 01/2024".

4. INDICATORI DI MONITORAGGIO DI PRESTAZIONI ED ESITO

4.1 KPI

Esistono KPI definiti dal piano nazionale esiti, dalla Regione Lazio e dal Ministero della Salute, cui fare riferimento per la valutazione dei risultati prodotti dall'introduzione del PDTA.

Oltre a questi KPI, nel contesto particolare dell'ASL di Frosinone sarà necessario valutare e monitorare, sulla base di appositi indicatori, il grado di adozione delle soluzioni organizzative, tecnologiche e di processo introdotte con il PDTA, i livelli di performance realizzati dagli attori coinvolti (MMG, specialisti pneumologi territoriali ed ospedalieri) lungo i principali snodi di integrazione ospedale territorio, nonché l'aderenza a quanto previsto. L'ufficio controllo di gestione e la direzione sanitaria valuteranno il panel analitico degli indicatori necessari.

Indicatori PR.e.V.al.E
Intervento chirurgico per TM mammella: volume di ricoveri
Proporzione di interventi per tumore maligno della mammella eseguiti in reparti con volume di attività superiore a 135 interventi annui
Proporzione di nuovi interventi di resezione entro 120 giorni da un intervento chirurgico conservativo per tumore maligno della mammella
Proporzione di interventi di ricostruzione o inserzione di espansore nel ricovero indice per intervento chirurgico demolitivo per tumore invasivo della mammella
Intervento chirurgico per TM mammella: proporzione di interventi conservativi
Proporzione di nuovi interventi di resezione entro 90 giorni da un intervento chirurgico conservativo per tumore maligno della mammella

Ulteriori indicatori che saranno monitorati sono riassunti nella seguente tabella:

Set di indicatori di qualità per il monitoraggio della rete non desumibili dai Sistemi Informativi Sanitari.

N°	Indicatore	Fonte	Base dati	Standard	Numeratore	Denominatore	fase del PDTA	Misurabilità	Aggiornamento dati
1	Documento aziendale di costituzione di CS con nomina di Coordinatore	Periplo AGENAS	valutazione interna	Si	-	-	Generico	valutazione interna	una volta
2	Proporzione di casi di carcinoma mammario (invasivo o intraduttale) con una diagnosi pre-operatoria definitiva (B5).	Eusoma/ Senonetwork	SIO, registro anatomie, S.I. Senologie	>=90%	Pazienti con carcinoma mammario (invasivo o intraduttale) e diagnosi pre-operatoria B5.	Totale pazienti operate con carcinoma mammario (invasivo o intraduttale)	Pre intervento	Misurabile con rilevazione ad HOC	Annuale
3	Proporzione pazienti con carcinoma discussi in Conferenza Multidisciplinare con Verbale		valutazione interna	Accettabile: >=90% Ottimale >=95%	Pazienti con carcinoma mammario in carico discussi in equipe	Totale pazienti in carico carcinoma mammario	Pre intervento	Misurabile con rilevazione ad HOC	Annuale
4	Tempestività dell'intervento chirurgico	PNGLA Senonetwork	SIO, LAIC	Accettabile >=80% Ottimale >=90%	Pazienti operate entro 30gg	totale dei pazienti operate	Intervento	Sistematico	annuale
5	Proporzione di Interventi conservativo nei carcinomi in situ	DCA 38/15 Eusoma Senonetwork	SIO, registro anatomie, S.I.Senologie	Accettabile > 75% Ottimale >90%	Pazienti con carcinoma TIS <2cmm con intervento conservativo (codice 85.2x)	Totale Pazienti con carcinoma TIS <2cm	Intervento	Misurabile con rilevazione ad HOC	Annuale
6	% Carcinomi in situ senza biopsia del Linfonodo sentinella	Eusoma	SIO, registro anatomie, S.I.Senologie	Accettabile >80% Ottimale >=95%	Pazienti con carcinoma non invasivo senza biopsia del Linfonodo sentinella	Totale Pazienti con carcinoma non invasivo	Intervento	Misurabile con rilevazione ad HOC	Annuale
7	Esame solo del linfonodo/i sentinella (LS) nei casi che poi risulteranno pN0.	Eusoma	SIO, registro anatomie, S.I.Senologie	>=95%	Pazienti con carcinoma invasivo e istologico pN0 senza dissezione ascellare	Totale Pazienti con carcinoma invasivo e istologico pN0	Intervento	Misurabile con rilevazione ad HOC	Annuale
8	Referto istologico disponibile entro 21 giorni dall'intervento chirurgico	Det. G16239/2020 DGR 622/2025	SIO, registro AP, S.I.Senologie	> 75%	Numero di donne con intervento per tumore della mammella il cui istologico del pezzo operatorio è disponibile entro 21gg dall'intervento chirurgico	Numero di donne con intervento per tumore della mammella a cui è stato eseguito l'istologico del pezzo operatorio	Intervento	Misurabile con rilevazione ad HOC	Annuale
9	Radioterapia post - mastectomia nei casi > pN2a	Eusoma Senonetwork	SIO, registro anatomie, S.I. Senologie	>=90%	Pazienti con carcinoma invasivo pN2a+ con mastectomia eseguita (codice 85.4X) che effettuano la radioterapia	Totale pazienti con carcinoma invasivo pN2a+ con mastectomia eseguita (codice 85.4X)	Post intervento	Misurabile con rilevazione ad HOC	Annuale
10	Collaborazione organica con associazione femminili e di volontariato	Agenas	valutazione interna	Si	-	-	Generico	valutazione interna	una volta

5. PIANO FORMATIVO, PROGETTUALITA' E RICERCA

L'Azienda è attenta allo sviluppo di progettualità in merito a screening, prevenzione primaria, ricerca e formazione.

In questo ambito è in previsione lo sviluppo di un progetto di screening per le donne di età compresa tra i 45 e i 49 anni.

5.1 PIANO FORMATIVO

Schema Piano Formativo Percorso del tumore della mammella della ASL Frosinone Razionale

- Fornire gli operatori e l'utenza delle informazioni e competenze necessarie all'applicazione del percorso.
- Rilevare il fabbisogno formativo relativo a ciascun segmento del percorso e identificare le aree di formazione e miglioramento.
- Identificare e raggiungere attraverso i corsi di formazione aziendale il livello standard e "master" delle cure anche attraverso attento monitoraggio e follow-up formativo (schede di autovalutazione e valutazione tra pari).
- Identificare attraverso la formazione le aree di miglioramento in corso di implementazione del percorso.

Obiettivi

- Migliorare e standardizzare il livello delle conoscenze e delle competenze.
- Motivare gli operatori alla pratica formativa per la pratica clinica (formazione continua sul campo).
- Applicazione reale e completa del PDTA.

Contenuti

Ciascuna fase/segmento del percorso è oggetto di modulo formativo teorico-pratico.

La parte pratica è svolta con metodologia della simulazione con le modalità confacenti a ciascun modulo (skill-training, paziente simulato, scenari clinici simulati).

Target

Tutti gli operatori sanitari coinvolti nel percorso ciascuno per la propria area di competenza. Pazienti e

caregiver insieme con l'associazione dei pazienti.

Docenti

I docenti responsabili dei singoli moduli formativi sono interni all'Azienda, ciascuno per la propria area di competenza con la possibilità di coinvolgere docenti esterni esperti in tematiche particolari.

Le azioni relative al piano formativo verranno condotte in parallelo all'applicazione del PDTA e divulgate attraverso i canali di comunicazione aziendale.

6. BIBLIOGRAFIA

I numeri del cancro in Italia 2025

PIANO DI RETE REGIONALE PER LA PREVENZIONE E LA GESTIONE DEL TUMORE MALIGNO DELLA MAMMELLA NEL LAZIO - 2025

Linee guida AIOM NEOPLASIE DELLA MAMMELLA STADIO PRECOCE - edizione 2023

Linee guida AIOM NEOPLASIE DELLA MAMMELLA STADIO AVANZATO - edizione 2023

Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up – edizione 2024

Metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up – edizione 2026

Determinazione Regione Lazio del 2 settembre 2021, n. GR3900-12. Approvazione del documento tecnico regionale inerente alla "Procedura per l'esecuzione dei test genomici ormono-responsivo nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio precoce", in attuazione del Decreto 18 maggio 2021 del Ministero della Salute.

Marletta S, Castellano I, Caumo F, Criscitiello C, Frittelli P, Santini D, et al Consensus document on preoperative diagnostic procedures in breast lesions. Pathologica. 2025 Jun;117(3):178-198

Wells CA. Quality assurance guidelines for pathology. In: European guidelines for quality assurance in breast screening and diagnosis, fourth edition, 2006; 221-311.

GIPAM. Gruppo di studio italiano di patologia mammaria. http://siapec-gipam.blogspot.it/

Royal College of Pathologists, Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening, 2016.

Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991;19(5):403–410.

Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al International TILsWorking Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Ann Oncol. 2015 26:259-71.

Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brooklan RK, Washington MK,et al (Eds.) AJCC Cancer Staging Manual. 2017, Springer

Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol. 2020 Apr 20;38(12):1346-1366. doi: 10.1200/JCO.19.02309. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31928404.

Wolff AC, Hale Hammond ME, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. Arch Pathol Lab Med 2018, 142:1364- 1381.

Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM et al. Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. J Clin Oncol. 2023 Aug 1;41(22):3867-3872. doi: 10.1200/JCO.22.02864. Epub 2023 Jun 7. PMID: 37284804.

Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst. 2021 Jul 1;113(7):808-819. doi: 10.1093/jnci/djaa201. PMID: 33369635; PMCID: PMC8487652.

Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S, van den Heiden G, Ternes N, Penault Llorca F et al. Update on tumor-infiltrating lymphocyte s (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. Semin Cancer Biol. 2018;52(Pt 2):16 doi: 10.1016/j.semcancer.2017.10.003

Fusco N, Rizzo A, Costarelli L, Santinelli A, Cerbelli B, Scatena C et al. Pathological examination of breast cancer samples before and after neoadjuvant therapy: recommendations from the Italian Group for the Study of Breast Pathology - Italian Society of Pathology (GIPaM-SIAPeC). Pathologica 2022 Apr;114(2):104-110. - https://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3

Guerini-Rocco E, Botti G, Foschini MP, Marchiò C, Mastropasqua MG, Perrone G et al. Role and evaluation of

pathologic response in early breast cancer specimens after neoadjuvant therapy: consensus statement. Tumori. 2022 Jun;108(3):196-203. doi: 10.1177/03008916211062642 Epub 2021 Dec 17. PMID: 34918596.

Pinder SE, Shaaban A, Deb R, Desai A, Gandhi A, Lee AHS, Pain S, Wilkinson L, Sharma N. NHS Breast Screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). Clin Radiol. 2018 Aug;73(8):682-692.

Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, Kubik-Huch RA et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Breast Cancer Res Treat. 2019 Apr;174(2):279-296.

Houssami N, Ciatto S, Ellis I, Ambrogetti D. Underestimation of malignancy of breast core-needle biopsy: concepts and precise overall and category-specific estimates. Cancer. 2007 Feb 1;109(3):487-95.

Elfgen C, Leo C, kubik-Huch RA, et al: Third International Consensus Conference on leions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Virchows Arch 2023 483: 5-20

Li X, Zhou C, Xu T, et al: Meta-analysis of axillary lymph node metastasis rate in ductal carcinoma in situ with micro-invasion. Cancer Medicine 2024; 13: e7413

Nash A, Hwang S. The Landmark series – Ductal Carcinoma in situ: The evolution of Treatment. Ann Surg Oncol 2023; 30; 3206-3214

Davey M, O'Flaherty C, Cleere E, et al: Sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ: systematic review and metanalysis. BJS Open 2022; zrac022

Piltin M, Hoskin T, Day C, et al: Oversuse of axillary surgery in patients with ductal carcinoma in situ: Opportunity for De-escalation. Ann Surg Oncol 2022; 29: 7705-7712

Farante G, Toesca A, Magnoni F, et al: Advances and controversies in management of breast ductal carcinoma in situ (DCIS). EJSO 2022; 48: 736-741

Early Breast Cancer Trialists'Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst Monogr 2010; 41: 162-177.

Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. Pract Radiat Oncol 2017; 7: 73-79.

Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in Situ. Pract Radiat Oncol. 2016 Jun 24. pii: S1879-8500(16)30109-6. doi: 10.1016/j.prro.2016.06.011.

Kuerer H, Smith B, Chavez-MacGregor M, et al. DCIS margins and breast conservation: Md Anderson Cancer Center multidisciplinary practice guidelines and outcomes. J of Cancer 2017; 8: 2653-62.

Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, Patil S, Morrow M. relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years. Ann Surg. 2015; 262: 623-31

Morrow M De-escalating and escalating surgery in the management of early breast cancer. Breast. 2017 Aug;34 Suppl 1:S1-S4. doi: 10.1016/j.breast.2017.06.018.

Meattini I, Pasinetti N, Meduri B, et al.A national multicenter study on 1072 DCIS patients treated with breast-conserving surgery and whole breast radiotherapy (COBCG-01 study).Radiother Oncol. 2019 Feb;131:208-214.

Baker J, Nogushi N, Marinovich L, et al: Atypical ductal or lobular hyperplasia, lobular carcinoma in-situ, flat epithelial atypia, and future risk of developing breast cancer: Systematic review and meta-analysis. The Breast 2024; 78: 103807

Matar R, Sevilimedu V, Park A, et al: Comparison of ourcomes for classic-type lobular carcinoma in-situ managed with surgical excision after core biopsy versus observation. Ann Surg Oncol 2022; 29: 1670-1679

Taylor L, Steiman J, Schumacher J, et al: Surgical Management of lobular carcinoma in siyu: Analysis of the National Cancer Database. Ann Surg Oncol 2018; 25: 2229-2234

Amin B, Edge SB, Greene F, editors. American Joint Committee on cancer (AJCC). Cancer Staging manual. Eigth edition. New York, Springer 2017.

Monhollen L. Morrisen C, Ademuyiwa FO, et al. Pleomorphic lobular carcinoma: a distinctive clinical and molecular

breast cancer type. Histopathology 2012;61:365-377.

Murray L, Reintgen M, Akman K, et al. Pleomorphic lobular carcinoma in situ: treatment options for a new pathologic entity. Clin Breast Cancer 2012;12:76-79.

Desai A, Jimenez F, Hoskin T, et al: Treatment outcomes for pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. Ann Surg Oncol 2018 Oct;25(10):3064-3068

Nakhilis F, Harrison BT, Giess CS et al: Evaluating the Rate of Upgrade to Invasive Breast Cancer and/or Ductal Carcinoma In Situ Following a Core Biopsy Diagnosis of Non-classic Lobular Carcinoma In Situ. Ann Surg Oncol. 2019 Jan;26(1):55-61

Ciocca RM, Li T, Freedman GM, Morrow M. Presence of lobular carcinoma in situ does not increase local recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. Ann Surg Oncol. 2008 Aug;15(8):2263-71.

Tian R, Zheng Y, Liu R, et al: Efficacy and safety of oncoplastic breast-conserving surgery versus conventional breast-conserving surgery: An updated meta-analysis. The Breast 2024; 77: 103784

Hasan M, Hamouda M, El Khashab M, et al: Oncoplastic versus conventional breast -conserving surgery in breast cancer: a pooled analysis of 6941 female patients. Breast Cancer 2023; 30: 200-214

De Lorenzi F, Borelli F, Pagan E, et al: Oncoplastic Breast-conserving surgery for syncrhounous multicentric and multifical tumors: Is it oncologically safe? A retrospective Matched-cohort analysis. Ann Surg Oncol 2022; 29: 427-436

Fitzal F, Bolliger M, Dunkler D, et al: Retrospective, multicenter analysis comparing conventional with oncoplastic breast conserving surgery: Oncological and surgical outcomes in women with high-risk breqast cancer from the OPBC-01/iTOP2 Study. Ann Surg Oncol 2022; 29: 1061-1070

Rocco N, Catanuto G, Cinquini M, et al: Should oncoplastic breast conserving surgery be used for the treatment of early stage breast cancer? Using the GRADE approach for development of clinical recommendations. The Breast 2021; 57; 25-35

Galimberti V, Cole BF, Zurridda S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomized controller trial. Lancet Oncol 2013, 14(4): 297-305

Galimberti V, Cole B, Viale G, et al: Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19: 1385-1393

Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastases: a randomized clinical trial. JAMA 2011;305:569-575.

Giuliano AE; Ballman K, McCall L, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow- up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. Ann Surg. 2016 ;264:413-20.

Tinterri C, Gentile D, Gatzemeier W, et al: Preservation of axillary lymph nodes compared with complete dissection in T1-2 breast cancer patients presenting one or two metastatic sentinel lymph nodes: The SINODAR-ONE multicenter randomized clinical trial. Ann Surg Oncol 2022; 29: 5732-5744

De Luca A, Amabile MI, Santori F, et al: Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in Italy: A Senonetwork analysis of 37,215 patients treated from 2017 to 2022. The Breast 2024; 78: 103790

De Boniface J, Tvedskov F, Szulkin R, et al: Omitting axillary dissection in breast cancer with sentinel-node metastases. NEJM 2024; 390: 1163-75

Gentilini O, Botteri E, Sangalli C, et al: Sentinel lymph node biopsy vs. no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes. The SOUND randomized clinical trial. JAMA Oncol 2023; 9: 1557-1564

Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, et al: Axillary surgery in breast cancer- Primary results of the INSEMA Trial-NEJM 2025; 13: 392: 1051-64

Zarba Meli E, De Santis A, Cortese G, et al: Nipple Sparing mastectomy after neoadjuvant chemotherapy: definitive results with a long-term follow-up evaluation. Ann Surg Oncol 2023; 30: 2163-2172

AIRO Breast Cancer Group Best Clinical Practice 2022 Update Tumori. 2022 Jul;108(2_suppl):1-144. doi:

10.1177/03008916221088885.

Morrow M, Van Zee KJ, Patil S, et al: Axillary Dissection and Nodal Irradiation Can Be Avoided for Most Node-positive Z0011-eligible Breast Cancers: A Prospective Validation Study of 793 Patients. Ann Surg. 2017 Sep;266(3):457-462

Solá M, Alberro JA, Fraile M Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. Ann Surg Oncol. 2013 Jan;20(1):120-7

Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomized trials. Lancet 2011; 378:1707-1716

Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015; 16:47-56.

Gianni L, Pienkowski T et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):25-32. doi: 10.1016/S14702045(11)70336-9. Epub 2011 Dec 6.

Gianni L, Pienkowski Tet al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):791-800. doi: 10.1016/S14702045(16)00163-7. Epub 2016 May 11.

Schmid P, Cortes J, et al KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549.

Schmid P, Cortes J, et al KEYNOTE-522 Investigators Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2024 Nov 28;391(21):1981-1991. doi: 10.1056/NEJMoa2409932. Epub 2024 Sep 15.

Tutt ANJ, Garber JE, et al OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215. Epub 2021 Jun 3.

Geyer CE Jr, Garber JE et al OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1250-1268. doi: 10.1016/j.annonc.2022.09.159. Epub 2022 Oct 10.

Johnston SRD, Harbeck N et al monarchE Committee Members and Investigators. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol. 2020 Dec 1;38(34):3987-3998. doi: 10.1200/JCO.20.02514. Epub 2020 Sep 20.

Slamon D, Lipatov O et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. N Engl J Med. 2024 Mar 21;390(12):1080-1091. doi: 10.1056/NEJMoa2305488.

Bidard FC, Kaklamani VG, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. J Clin Oncol. 2022 Oct 1;40(28):3246-3256. doi: 10.12/JCO.22.00338. Epub 2022 May 18.

Turner NC, Oliveira M, etval CAPItello-291 Study Group. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2023 Jun 1;388(22):2058-2070. doi: 10.1056/NEJMoa2214131

André F, Ciruelos E et al. SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1929-1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904 .

Litton JK, Rugo HS, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2018 Aug 23;379(8):753-763. doi: 10.1056/NEJMoa1802905. Epub 2018 Aug 15.

Robson M, Im SA, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2017 Aug 10;377(6):523-533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450. Epub 2017 Jun 4.

Cortes J, Rugo HS et al KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced TripleNegative Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Jul 21;387(3):217-226. doi: 10.1056/NEJMoa2202809.

Schmid P, Adams S, et al IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2108-2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615. Epub 2018 Oct 20.

Modi S, Jacot W, et al DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Jul 7;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690. Epub 2022 Jun 5.

Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines update. J Clin Oncol 2013; 31: 961.

De Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, et al. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. J Clin Oncol 2004; 22:4010.

Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. Br J Cancer 2007; 97:1632. - Runowicz cd, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. J Clin Oncol 2016;34:611.

Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Alternative methods of follow up in breast cancer: a systematic review of the literature. Br J Cancer 2007;96:1625.

Reid DM, Doughty J, Eastell R, Heys SD, Howell A, McCloskey EV, Powles T, Selby P, Coleman RE. Guidance for the management of breast cancer treatment- induce bone loss. Ann Oncol.2008 Aug;19(8):1407-16.

Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. J Bone Oncol. 2017 Mar 23; 7:1-12. eCollection2017 Jun Review.

Grossmann M, Ramchand SK, Milat F, et al. Assessment and management of bone health in women with oestrogen receptor-positive breast cancer receiving endocrine therapy: position statement summary. Med J Aust. 2019 Jul 18.

National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer version 3.2015. http://www.nccn.org.

Husam Abdel-Qadir, Peter C. Austin, Douglas S. Lee, et al. "A population-based study of cardiovascular mortality following early stage breast cancer. JAMA cardiol. 2017;2(1): 88-93.

Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2017; 35:893911

Schwedhelm C, Boeing H, Hoffmann G, et al. Effect of diet on mortality and cancer recurrence among cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Nutr Rev 2016; 74:737. - https://www.wcrf.org/int/continuous-update-project/our-cancer-prevention recommendations.

Schmid D, Leitzmann MF, Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2014; 25:1293.

Bluethmann SM, Vernon SW, Gabriel KP, et al. Taking the next step: a systematic review and meta-analysis of physical activity and behavior change interventions in recent post-treatment breast cancer survivors. Breast Cancer Res Treat 2015; 149:331.

Bourke L, Homer KE, Thaha MA, et al. Interventions for promoting habitual exercise in people living with and beyond cancer. Cochrane Database Syst Rev 2013; CD010192.

Zeng Y, Huang M, Cheng AS, et al. Meta-analysis of the effects of exercise intervention on quality of life in breast cancer survivors. Breast Cancer 2014;21:262.

ALLEGATI

STRUMENTI PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO EREDITARIO E PERSONALE (rif. Piano di Rete regionale per la prevenzione e la gestione del tumore maligno della mammella nel Lazio)

Tabella sorveglianza donne alto rischio

<table>
<tr><th>età</th><th colspan="3">Rischio alto</th></tr>
<tr><td></td><td>RISCHIO PERSONALE ALTO</td><td colspan="2">RISCHIO EREDITARIO ALTO</td></tr>
<tr><td></td><td rowspan="4">Invio a Centro di Senologia per la presa in carico con programma di sorveglianza personalizzato definito in base alle linee guida internazionali EUSOBI</td><td>Donne con variante patogenetica in gene di alto rischio accertata</td><td>Donne ad alto rischio EREDITARIO con test genetico non informativo[12]</td></tr>
<tr><td>18-24</td><td>Esame clinico
RMM con mdc annuale
solo se familiare con diagnosi di CM < 35 anni</td><td>Esame clinico ogni 6 mesi solo se familiare con diagnosi di CM < 35 anni</td></tr>
<tr><td>25-34</td><td colspan="2">Esame clinico
RMM con mdc annuale
Ecografia e MX se RMM non eseguibile o inconclusiva</td></tr>
<tr><td>35-74</td><td colspan="2">RMM con mdc e MX annuale, possibilmente intervallate ogni sei mesi e esame clinico semestrale

Ecografia annuale, intervallata a 6 mesi dalla MX, solo se RMM con mdc non eseguibile o inconclusiva</td></tr>
</table>

Legenda:
MX=Mammografia bilaterale in 2 proiezioni;
RMM= Risonanza Magnetica con mezzo di contrasto
CM= Carcinoma Mammario

SCHEDA 1A

Strumento dedicato agli operatori del Programma di Screening

Criteri di invio ad approfondimento clinico e/o diagnostico per donna di età compresa tra i 50 ed i 60 anni sana o con pregressa diagnosi di tumore della mammella e/o ovaio.

COGNOME _____ NOME_____ DATA NASCITA __/__/____ LUOGO NASCITA_____

Gentile signora,

questa scheda ci permette di fare una prima valutazione del suo profilo di rischio per carcinoma della mammella ed indirizzarla ad un approfondimento clinico e/o diagnostico personale. Risponda alle domande relative alla sua storia personale e familiare.

STORIA PERSONALE		
A	Lei stessa ha avuto un tumore alla mammella o all'ovaio?	☐ SI ☐ NO

Se sì, ponga una crocetta nella riga in corrispondenza del tipo di neoplasia e dell'età alla diagnosi.

STORIA PERSONALE		
B	Ha avuto un tumore della mammella diagnosticato entro l'età di 40 anni?	☐ SI ☐ NO
C	Ha avuto un tumore dell'ovaio?	☐ SI ☐ NO
D	Ha avuto sia un tumore della mammella che un tumore dell'ovaio?	☐ SI ☐ NO
E	Ha avuto un tumore della mammella triplo negativo (qualsiasi età)?	☐ SI ☐ NO
F	Ha avuto un tumore della mammella bilaterale, di cui almeno uno diagnosticato entro l'età di 50 anni?	☐ SI ☐ NO
G	Lei ha un familiare in cui è stata trovata una alterazione del DNA (mutazione, variante patogenetica) in un gene collegato ad un maggior rischio di insorgenza di tumori?	☐ SI ☐ NO

STORIA FAMILIARE		
H	Si sono verificati nella sua famiglia casi di tumore al seno o all'ovaio?	☐ SI ☐ NO

Se sì, ponga una crocetta nella riga del familiare colpito in corrispondenza del tipo di neoplasia e dell'età alla diagnosi nel foglio successivo.

	STORIA FAMILIARE		SCORE RPNE
I	Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore della mammella entro 40 anni?	☐ SI ☐ NO	2
J	Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore della mammella bilaterale, di cui almeno uno diagnosticato entro l'età di 50 anni?	☐ SI ☐ NO	2
K	Sua nonna paterna (madre di suo padre) o una zia paterna (sorella di suo padre) ha avuto un tumore della mammella entro l'età di 40 anni?	☐ SI ☐ NO	2
L	Sua nonna paterna (madre di suo padre) o una zia paterna (sorella di suo padre) ha avuto un tumore della mammella bilaterale, di cui almeno uno insorto entro l'età di 50 anni?	☐ SI ☐ NO	2
M	Nella sua famiglia ci sono casi di tumore della mammella in parenti maschi?	☐ SI ☐ NO	2
N	Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore dell'ovaio?	☐ SI ☐ NO	1
O	Sua nonna paterna o una zia paterna ha avuto un tumore dell'ovaio?	☐ SI ☐ NO	1
P	La figlia di un fratello di suo padre (cugina paterna) ha avuto un tumore dell'ovaio?	☐ SI ☐ NO	1
Q	Sua nonna materna (madre di sua mamma) o una sorella di sua madre ha avuto un tumore ovarico? Se sì c'è in famiglia un altro caso, di tumore della mammella diagnosticato entro l'età di 59 anni o di tumore mammario bilaterale?	☐ SI ☐ NO	1
R	Ci sono nella sua famiglia almeno 2 casi di tumore mammario bilaterale?	☐ SI ☐ NO	1
S	Ci sono nella sua famiglia (stesso ramo: materno o paterno) almeno 2 casi di tumore mammario diagnosticato entro l'età di 59 anni?	☐ SI ☐ NO	1
U	Ci sono nella sua famiglia (stesso ramo: materno o paterno) almeno 1 caso di tumore della mammella diagnosticato entro l'età di 59 anni e 1 caso di tumore mammario bilaterale?	☐ SI ☐ NO	1
V	I parenti affetti che ha indicato ai punti sopra descritti sono in vita e da lei raggiungibili?	☐ SI ☐ NO	

ULTERIORI INFORMAZIONI PERSONALI			SCORE RPNE
W	Ha effettuato precedenti biopsie mammarie?	☒ SI ☒ NO	0
X	Se la risposta alla precedente domanda è SI è il risultato è stato?	☒ Benigno o sconosciuto	0
		☒ Iperplasia Duttale Atipica (ADH)	1
		☒ Neoplasia lobulare B3 (LIN2)	2
Y	E' stata sottoposta a radioterapia toracica per malattia linfoproliferativa?	☒ SI ☒ NO	3

ISTRUZIONI PER L'OPERATORE CHE RACCOGLIE LA SCHEDA 1A

(Centro di Screening)

RISCHIO PERSONALE/RADIOLOGICO:

- SCORE < 2: Rischio assimilabile a quello della popolazione generale; Mx biennale (Centro di Screening)
- SCORE = 2: Valutare la densità mammaria presso CENTRO DI SCREENING
  - Se DENSITA' MAMMARIA C/D: lo SCORE diventa ≥ 3; valutazione con IBIS presso Centro di Screening o Centro di Senologia di riferimento per definizione del rischio
  - Se DENSITA' MAMMARIA A/B: lo SCORE rimane = 2, la donna rimane nel CENTRO DI SCREENING con Mx annuale fino ai 60 anni di età; biennale oltre i 60 anni di età
- SCORE ≥ 3: valutazione con IBIS presso Centro di Screening o Centro di Senologia di riferimento per definizione del rischio

RISCHIO EREDITARIO:

VALUTAZIONE STORIA PERSONALE

- È presente almeno uno dei criteri B, C, D, E, F, G?
  - **SI**: invio a CENTRO DI GENETICA per Visita Genetica e valutazione indicazione al test genetico
  - **NO**: procedere alla valutazione della storia familiare

VALUTAZIONE STORIA FAMILIARE

- E' presente almeno uno dei criteri I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U?
- **NO**: prosegue sorveglianza in base a rischio personale/radiologico
- **SI**: (con criterio V = NO) invio a CENTRO DI GENETICA per Visita Genetica e valutazione indicazione al test genetico
- **SI**: (con criterio V = SI) consegnare INFORMATIVA prosegue sorveglianza in base a rischio personale/radiologico

RISCHIO EREDITARIO ALTO: TEST GENETICO POSITIVO O NON INFORMATIVO[12] (presa in carico da parte del GOM Neoplasie/Sindromi Ereditarie)
RISCHIO EREDITARIO BASSO: TEST GENETICO NEGATIVO (sorveglianza in base a rischio personale)

SCHEDA 3B

Strumento dedicato ai Medici di Medicina Generale e Specialisti esterni al Centro di Senologia
Criteri di invio ad approfondimento clinico e/o diagnostico per soggetto (età massima 60 anni) sano o con pregressa diagnosi di tumore della mammella e/o ovaio.

COGNOME_____ NOME_____ DATA NASCITA __/__/____ LUOGO NASCITA_____

Gentile signora,

questa scheda ci permette di fare una prima valutazione del suo profilo di rischio per carcinoma della mammella ed indirizzarla ad un approfondimento clinico e/o diagnostico personale. Risponda alle domande relative alla sua storia personale e familiare.

STORIA PERSONALE		
A	Lei stessa ha avuto un tumore alla mammella o all'ovaio?	☒ SI ☒ NO

Se si, ponga una crocetta nella riga in corrispondenza del tipo di neoplasia e dell'età alla diagnosi.

STORIA PERSONALE		
B	Ha avuto un tumore dell'ovaio	☒ SI ☒ NO
C	Ha avuto sia un tumore della mammella che un tumore dell'ovaio?	☒ SI ☒ NO
D	Ha avuto un tumore della mammella diagnosticato entro l'età di 40 anni?	☒ SI ☒ NO
E	Ha avuto un tumore della mammella triplo negativo (qualsiasi età)?	☒ SI ☒ NO
F	Ha avuto un tumore della mammella bilaterale, di cui almeno uno diagnosticato entro l'età di 50 anni?	☒ SI ☒ NO
G	Lei ha un familiare in cui è stata trovata una alterazione del DNA (mutazione, variante patogenetica) in un gene collegato ad un maggior rischio di insorgenza di tumori?	☒ SI ☒ NO
H	Lei è un uomo che ha avuto un tumore della mammella?	☒ SI ☒ NO

STORIA FAMILIARE		
I	Si sono verificati nella sua famiglia casi di tumore al seno o all'ovaio?	☐ SI ☐ NO

Se sì, ponga una crocetta nella riga del familiare colpito in corrispondenza del tipo di neoplasia e dell'età alla diagnosi nel foglio successivo.

STORIA FAMILIARE		
J	Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore della mammella entro 40 anni?	☐ SI ☐ NO
K	Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore della mammella bilaterale, di cui almeno uno diagnosticato entro l'età di 50 anni?	☐ SI ☐ NO
L	Sua nonna paterna (madre di suo padre) o una zia paterna (sorella di suo padre) ha avuto un tumore della mammella entro l'età di 40 anni?	☐ SI ☐ NO
M	Sua nonna paterna (madre di suo padre) o una zia paterna (sorella di suo padre) ha avuto un tumore della mammella bilaterale, di cui almeno uno insorto entro l'età di 50 anni?	☐ SI ☐ NO
N	Nella sua famiglia ci sono casi di tumore della mammella in parenti maschi?	☐ SI ☐ NO
O	Una delle sue parenti di primo grado (madre, sorella, figlia) ha avuto un tumore dell'ovaio?	☐ SI ☐ NO
P	Sua nonna paterna o una zia paterna ha avuto un tumore dell'ovaio?	☐ SI ☐ NO
Q	La figlia di un fratello di suo padre (cugina paterna) ha avuto un tumore dell'ovaio?	☐ SI ☐ NO
R	Sua nonna materna (madre di sua mamma) o una sorella di sua madre ha avuto un tumore ovarico? Se sì c'è in famiglia un altro caso, di tumore della mammella diagnosticato entro l'età di 59 anni o di tumore mammario bilaterale?	☐ SI ☐ NO
S	Ci sono nella sua famiglia almeno 2 casi di tumore mammario bilaterale?	☐ SI ☐ NO
T	Ci sono nella sua famiglia (stesso ramo: materno o paterno) almeno 2 casi di tumore mammario diagnosticato entro l'età di 59 anni?	☐ SI ☐ NO
V	Ci sono nella sua famiglia (stesso ramo: materno o paterno) almeno 1 caso di tumore della mammella diagnosticato entro l'età di 59 anni e 1 caso di tumore mammario bilaterale?	☐ SI ☐ NO
W	I parenti affetti che ha indicato ai punti sopra descritti sono in vita e da lei raggiungibili?	☐ SI ☐ NO

ISTRUZIONI PER L'OPERATORE CHE RACCOGLIE LA SCHEDA 1B

(Medico di Medicina Generale e Specialista esterno al Centro di Senologia)

RISCHIO EREDITARIO:

VALUTAZIONE STORIA PERSONALE

- È presente almeno uno dei criteri B, C, D, E, F, G, H?
  - **SI**: invio a CENTRO DI GENETICA per Visita Genetica e valutazione indicazione al test genetico
  - **NO**: procedere alla valutazione della storia familiare

VALUTAZIONE STORIA FAMILIARE

- È presente almeno uno dei criteri J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V?
  - **NO**: prosegue sorveglianza in base a rischio personale/radiologico
  - **SI**: (con criterio W = NO) invio a CENTRO DI GENETICA per Visita Genetica e valutazione indicazione al test genetico
  - **SI**: (con criterio W = SI) consegnare INFORMATIVA prosegue sorveglianza in base a rischio personale/radiologico in attesa valutazione familiari da parte di Centro di Genetica

RISCHIO EREDITARIO ALTO: TEST GENETICO POSITIVO O NON INFORMATIVO[12] (presa in carico da parte del GOM Neoplasie/Sindromi Ereditarie)

RISCHIO EREDITARIO BASSO: TEST GENETICO NEGATIVO (sorveglianza in base a rischio personale)

SCHEDA 2 (Strumento dedicato al Medico Genetista)

CRITERI DI ELEGGIBILITÀ AL TEST GENETICO[18]

Il test deve essere eseguito su una persona affetta da una neoplasia dello spettro (CM e/o CO), se disponibile nella famiglia **CON LE CARATTERISTICHE sotto ELENCATE E CON PROBABILITA' DI ESSERE PORTATORE DI VARIANTE PATOGENETICA BRCA1 O BRCA2 CALCOLATA SECONDO PROGRAMMA, BOADICEA[19] o IBIS[20] PARI O SUPERIORE AL 5%**; può essere eseguito su persona sana solamente se superata la soglia di probabilità di esito positivo pari o superiore al 5% e se i parenti affetti sono tutti deceduti. Il caso indice, deve essere, quando possibile, quello con il quadro clinico più informativo (CO, CMB, CMM, oppure CM diagnosticato più precocemente in famiglia).

1. STORIA PERSONALE di:
- CM diagnosticato entro i 40 anni
- CMTN
- CO epiteliale (escluso istotipo mucinoso e tumori borderline), delle tube di Falloppio, e primitivo peritoneale
- CMM
- CMB o CMI, di cui almeno uno diagnosticato entro l'età di 50 anni
- CM e CO (anche mucinoso e borderline)

2. STORIA PERSONALE di CM diagnosticato entro i 50 anni ed almeno 1 PARENTE di 1° GRADO con:
- CM diagnosticato entro i 50 anni
- CMTN

3. STORIA PERSONALE di CM (qualsiasi età) e almeno 1 PARENTE di 1° GRADO con:
- CO
- CMB o CMI, di cui almeno uno diagnosticato entro l'età di 50 anni
- CMM (anche 2°)
- CMTN

4. STORIA PERSONALE di CO e almeno 1 PARENTE di 1° GRADO con:
- CM
- CO
- CMM (anche 2°)
- CMB o CMI
- CMTN

5. SOGGETTO AFFETTO O NON AFFETTO APPARTENENTE A FAMIGLIA CON DOCUMENTATA VARIANTE PATOGENETICA BRCA

6. SOGGETTO NON AFFETTO MA PARENTE DI 1° GRADO DI PERSONE CON LE CARATTERISTICHE SOPRA ELENCATE E CON PROBABILITÀ DI ESSERE PORTATORE DI VARIANTE PATOGENETICA BRCA1 o BRCA2 CALCOLATA SECONDO PROGRAMMA BOADICEA[14] o IBIS[15] PARI O SUPERIORE AL 5%

7. SOGGETTO PARENTE DI 1° GRADO DI PAZIENTI CON CO EPITELIALE DI ALTO GRADO NON MUCINOSO

DEFINIZIONI:

Parenti di 1° grado: genitori, fratello, sorella, figlio, figlia; per il lato paterno sono assimilati a parenti di primo grado anche nonni e zii.
Parenti di 2° grado: nel lato materno, nonni e zii; nel lato paterno sono assimilati i cugini di 1° grado
Storia familiare non informativa: assenza di storia familiare positiva per CM e CO con non più di un familiare di sesso femminile (madre, nonne, zie, figlie e cugine di 1° grado) vissuto oltre i 45 anni in uno dei 2 rami della famiglia.

---

[18] I criteri indicati valgono per i geni BRCA1 e BRCA2. Per geni associati a condizioni di predisposizione ereditaria più rare (es. TP53, PTEN, STK11, PALB2), si deve fare riferimento a criteri specifici, la cui presenza va valutata in sede di consulenza genetica.
[19] https://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/
[20] http://www.ems-trials.org/riskevaluator/

SCHEDA 3

(Strumento dedicato allo Specialista Esperto)

Criteri di invio diretto al test genetico (mini counseling) da parte dello Specialista Esperto nell'ambito del PDTA per la prevenzione e la gestione del tumore della mammella[21]

	CRITERI DI INVIO DIRETTO AL TEST GENETICO (MINI COUNSELING)
	Paziente con carcinoma mammario in stadio iniziale a recettori ormonali positivi e ≥4 linfonodi positivi
	Paziente con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi con precedente CT neoadiuvante, residuo di malattia e CPS/EG score ≥3
	Paziente con carcinoma mammario metastatico recettori ormonali positivi/HER2-negativo già sottoposta a chemioterapia con antracicline/taxani e trattamento endocrino (qualora possibili), in progressione dopo inibitori di CDK 4/6 per la malattia avanzata
	Donna con neoplasia sia mammaria che ovarica
	Donna con carcinoma mammario ≤40 anni
	Donna con carcinoma mammario triplo negativo (qualsiasi età)
	Donna con carcinoma mammario bilaterale ≤50 anni
	Uomo con carcinoma mammario

Il test BRCA va richiesto in urgenza SOLO nei casi dove l'esito modifica la strategia terapeutica (locale e/o sistemica) da mettere in atto entro 1 mese.

SCHEDA 4

(Strumento dedicato allo Specialista Esperto)

Criteri di invio alla consulenza genetica da parte dello Specialista Esperto nell'ambito del PDTA per la prevenzione e la gestione del tumore della mammella[22]

CRITERI DI INVIO ALLA CONSULENZA GENETICA

	paziente con VARIANTE PATOGENETICA, VEROSIMILMENTE PATOGENETICA o VUS accertata mediante test eseguito a fini predittivi di risposta alle terapie e a fini prognostici
	paziente con VARIANTE PATOGENETICA o VEROSIMILMENTE PATOGENETICA accertata in un familiare
	uomo con carcinoma mammario
	paziente con neoplasia sia mammaria che ovarica
	Paziente con carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età
	paziente con carcinoma mammario ≤40 anni
	paziente con carcinoma mammario triplo negativo (qualsiasi età)
	paziente con carcinoma mammario bilaterale ≤50 anni
	Pazienti di 41-50 anni con storia personale di carcinoma mammario e familiarità di primo grado[23] per: • carcinoma mammario <50 anni • carcinoma ovarico non mucinoso o borderline a qualsiasi età • carcinoma mammario bilaterale • carcinoma mammario maschile • carcinoma del pancreas • carcinoma della prostata
	Pazienti con storia personale di carcinoma mammario >50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico, pancreatico in 2 o più parenti in primo grado[18] tra loro (di cui uno in primo grado con lei).

[22] NB poiché questi criteri potrebbero variare anche in breve tempo in relazione a nuove acquisizioni scientifiche, si consiglia di far riferimento alle Linee Guida AIOM nella versione di volta in volta più aggiornata (https://www.aiom.it/linee-guida-aiom/)

[23] Parenti di primo grado: fratello, sorella, madre, padre. Nel caso di neoplasia mammaria ed ovarica si considerino anche i fratelli e le sorelle del padre ed i nonni paterni.