



SISTEMA SANITARIO REGIONALE

ASL
FROSINONE



REGIONE
LAZIO

PDPA DEL TUMORE DELLA MAMMELLA

INTRODUZIONE	4
GRUPPO DI LAVORO	5
GLOSSARIO TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI	6
SCOPO DEL DOCUMENTO	7
INTRODUZIONE ALLA PATOLOGIA	8
DEFINIZIONE	8
ANALISI DEL FABBISOGNO	9
DATI EPIDEMIOLOGICI	9
CONTESTO DI RIFERIMENTO	10
CAMPO DI APPLICAZIONE	11
RISORSE DISPONIBILI	12
TELEMEDICINA	12
FASI DEL PERCORSO	14
SCREENING E DIAGNOSI	16
DIAGNOSI	24
VISITA SENOLOGICA	24
ESAMI RADIOLOGICI	24
ESAME ISTOLOGICO	25
STADIAZIONE E SCELTA TERAPEUTICA	27
STRATEGIA TERAPEUTICA	27
STADIAZIONE	29
TRATTAMENTO CHIRURGICO	31
INTERVENTI CHIRURGICI	31

INTERVENTO CONSERVATIVO	31
RICOSTRUZIONE MAMMARIA DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA	31
FOLLOW-UP	45
MALATTIA METASTATICA	47
INDICATORI DI MONITORAGGIO DI PRESTAZIONI ED ESITO	50
KPI	50
PIANO FORMATIVO, PROGETTUALITA' E RICERCA	51
BIBLIOGRAFIA	53
APPENDICE	54
ALLEGATI	60

INTRODUZIONE

I numeri del cancro in Italia 2021 confermano che il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (30%) è un tumore mammario.

Secondo i dati del report “I numeri del cancro in Italia 2021” in Italia sono state stimate circa 55.000 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile nel 2020 e nel 2021 sono stati stimati 12.500 decessi. La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è dell'88%.

Secondo i dati ISTAT nel 2018 il carcinoma mammario ha rappresentato, con 13.076 decessi, la prima causa di morte per tumore nelle donne.

Dalla fine degli anni '90 si osserva una continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (-0,8%/anno), attribuibile a una maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce (quindi all'anticipazione diagnostica) e anche ai progressi terapeutici.¹

1

<https://www.salute.gov.it/portale/tumori/dettaglioContenutiTumori.jsp?lingua=italiano&id=5538&area=tumori&menu=vuoto>

GRUPPO DI LAVORO

Gruppo di lavoro	
Nome	Funzione
Alò Piero Luigi	Dirigente Medico, UOC Anatomia Patologica
Antonellis Massimo	Dirigente Medico, UOC Chirurgia Generale Sora
Apruzzese Maria Pompea	Dirigente Medico, UOC Radiologia
Barone Massimo	Dirigente Medico, UOSD Medicina Nucleare
Bartoli Gabriella	CPS Infermiera, UOSD PDTA
Basile Chiara	Dirigente Ingegnere, UOSD HTA e Ingegneria Clinica
Bianchi Pieromaria	Dirigente Medico, UOC Radioterapia
Cafiero Concetta	Specialista Genetica Medica, UOC Anatomia Patologica
Carbone Valeria	Operatore Segreteria CUP
Celebrini Claudia	CPS Infermiera, UOSD PDTA
Costanzo Filippo	Dirigente Medico, UOC Radiologia
Fabi Gianpiero	Direttore Presidio Ospedaliero FR AL
Fabi Mario	Direttore Presidio Ospedaliero Cassino
Ferrante Fulvio	Dirigente Farmacista, UOC Farmacia
Ferrari Laura	Dirigente Medico, UOC Oncologia
Gabriele Angela	Direttore Distretto D
Giagu Sara Andreina	Dirigente Medico, UOC Radiologia Sora
Giuliano Michela	Dirigente Medico, UOSD Coordinamento Screening
Grimaldi Miriam	Dirigente Medico, Direzione Sanitaria
Iacoucci Raffaella	Coll amministr, UOS Programmazione
Iorio Nicole	Dirigente Medico, UOSD Coordinamento Screening
Laudati Federica	Dirigente Medico, Direzione Sanitaria
Leone Michela	Dirigente Statistico, UOC Epidemiologia
Loffreda Lorena	CPS Infermiere, UOC Oncologia
Magnolfi Emanuela	Dirigente Medico, UOC Oncologia
Menichini Massimo	Direttore Presidio Ospedaliero Sora
Mezzetti Giuseppe	Dirigente Medico, UOC Chirurgia Generale Sora
Monello Stefania	Dirigente Medico, UOC Radioterapia
Nisticò Cecilia	Dirigente Medico, UOC Oncologia
Paglia Anna	CPS Infermiera, UOSD PDTA
Parisi Martina	Dirigente Medico, UOC Radioterapia
Pellegrini Pio	Dirigente Medico, UOSD PDTA
Petrilli Germana	Dirigente Medico, UOSD Medicina Nucleare
Pillon Sergio	Dirigente Medico, Transizione Digitale
Reitano Renato	Dirigente Medico, UOC Anatomia Patologica
Russo Marcello	Direttore, Distretto A e UOC ADI
Santalucia Paola	Dirigente Medico, Staff della Direzione Strategica
Silvi Francesca	Dirigente Medico, UOSD PDTA
Tatangelo Miriam	Dirigente Tecnici Radiologia
Tellina Anna	Dirigente Medico, UOSD Coordinamento Screening
Torriero Fabio	Dirigente Medico, UOSD Coordinamento Screening
Vaccaro Angela	Dirigente Medico, UOC Oncologia
Ventura Mario	Direttore Distretto C
Vicano Mauro	Direttore Distretto B
Vinciguerra Stefania	CPS Infermiera, UOSD PDTA
Coordinamento del Gruppo di lavoro	
Nisticò Cecilia	Dirigente Medico, UOC Oncologia

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
E.E	Ematossilina-Eosina
FSE	Fascicolo Sanitario Elettronico
GOM	Gruppo Oncologico Multidisciplinare
GU	Gazzetta Ufficiale
MMG	Medico Di Medicina Generale
PDTA	Percorso Diagnostico-Terapeutico
PNRR	Piano Nazionale Di Ripresa E Resilienza
PO	Presidio Ospedaliero
RMN	Risonanza Magnetica
TSLB	Tecnico Sanitario Di Laboratorio Biomedico
TSRM	Tecnico Sanitario Radiologia Medica
UO	Unità Operative
UOSD	Unità Operative Semplici Dipartimentali
UOC	Unità Operative Complesse

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.

INTRODUZIONE ALLA PATOLOGIA

Definizione

Il cancro della mammella è il tumore più frequente tra le donne: in Italia rappresenta il 29% di tutte le nuove diagnosi tumorali.

Nel nostro Paese ogni anno sono diagnosticati oltre 55.000 casi di tumore della mammella.

La neoplasia mammaria rappresenta la principale causa di morte oncologica in ogni fascia d'età (complessivamente, circa il 17% di tutti i decessi per cancro).

La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è elevata (circa l'85%) e in aumento nell'ultimo decennio².

² https://www.epicentro.iss.it/passi/incontri/Lazio2015/Prodotti%20per%20il%2016/mammografia_Lazio.pdf

ANALISI DEL FABBISOGNO

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 2020 verranno diagnosticati in Italia circa 55.000 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 2020 sono stimati circa 12.300 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 834.000 donne che hanno avuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 43% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 23% di tutti i casi prevalenti (uomini e donne).

Secondo i dati più recenti ricavati da Open Salute Lazio nell' ASL di Frosinone si sono registrati nel 2019 circa 289 casi di tumore alla mammella rappresentante il secondo tumore maligno più incidente nell'asl.

La prevalenza del tumore alla mammella nell'anno 2019 (tasso standardizzato x 1.000 assistiti residenti) è del 105,4 %, in lieve decremento rispetto all'anno 2018 (119,9%).

TASSO STANDARDIZZATO ASL FROSINONE

NUMERO DI MALATI OGNI 100.000 RESIDENTI FEMMINE - POPOLAZIONE DI RIFERIMENTO LAZIO 2011

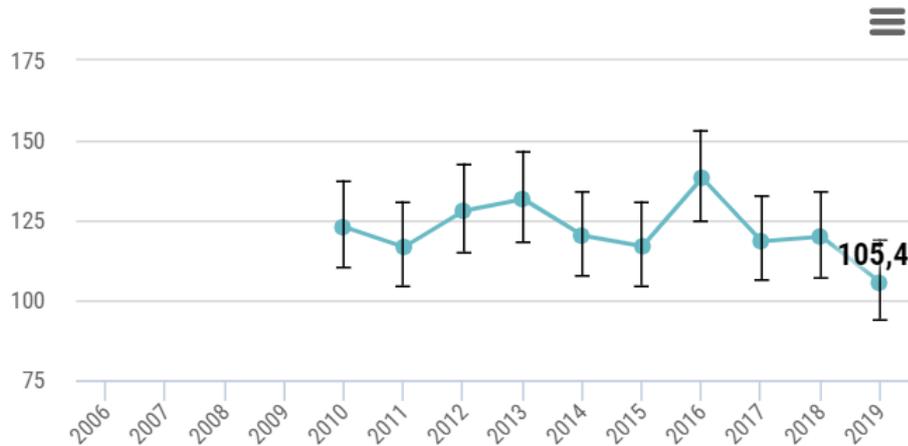
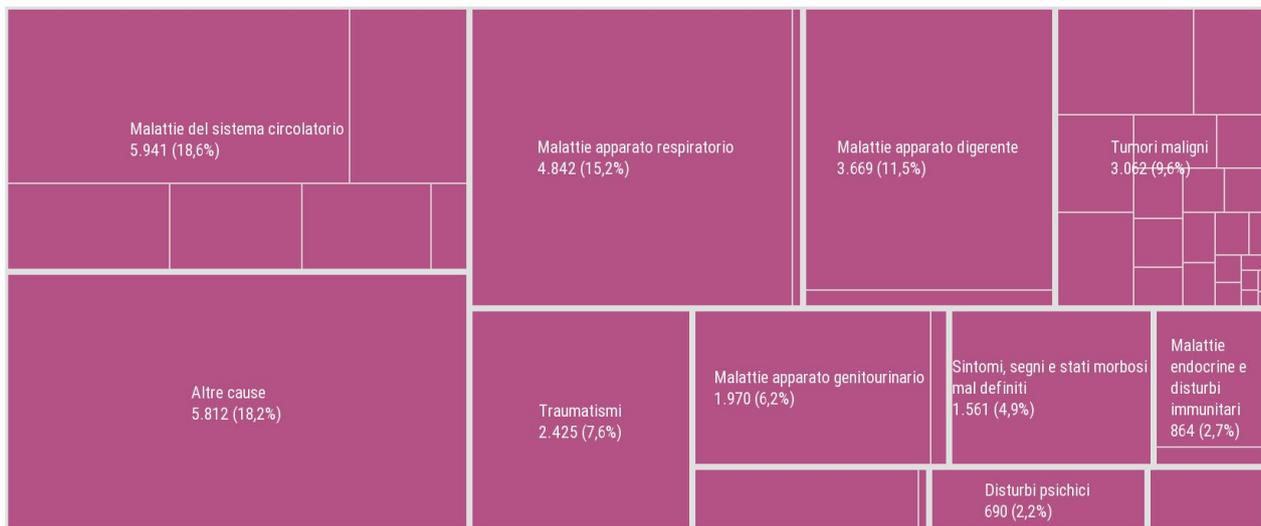


Figura 1 Tasso standardizzato ASL Frosinone, Fonte: www.opensalutelazio.it

Al 2021, 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 (11,9%).

Cause di ricovero ASL Frosinone - 2021

Tutte le cause di ricovero 31.950 (100%)



Fonte Sistemi Informativi Sanitari Lazio

Figura 2 Cause di ricovero ASL Frosinone - 2021, Fonte: www.opensalutelazio.it/

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 473.467 abitanti (dato ISTAT al 1° gennaio 2021), distribuiti in 4 Distretti Sanitari:

Distretto Sanitario	Abitanti
Distretto "A"	88.060
Distretto "B"	174.761
Distretto "C"	96.682
Distretto "D"	113.964
Totale	473.467

Tabella 1 Popolazione ASL Frosinone per distretto

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.

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

Telemedicina

L'offerta aziendale attuale è costituita da televista, teleconsulto e teleassistenza per tutte le UO secondo le delibere specifiche (754 del 3/11/2021 e 756 del 3/11/2021) già vigenti, conformi al modello definito in GU n.120 del 24-5-2022 e GU N.256 del 2-11-2022. Il telescreening e la teleriabilitazione sono realizzabili con le piattaforme già definite. Il Telemonitoraggio è in fase di valutazione per percorsi specifici, essendo definito nelle GU già descritte, ma non ancora attivato per la assenza di piattaforme aziendali e di dispositivi integrati a tali piattaforme.

Il telemonitoraggio con telecontrollo periodico e la telerefertazione sono in fase di valutazione per percorsi specifici, essendo definiti tra i servizi minimo che debbono essere erogati nelle GU già descritte ma non sono ancora attivati per la assenza di piattaforme aziendali e di dispositivi integrati a tali piattaforme.

Tutte le prestazioni sono legate anche alla disponibilità di ulteriori piattaforme in fase di valutazione, da acquisire con fondi PNRR o con fondi aziendali. Queste piattaforme sono da integrare con la cartella clinica elettronica aziendale, la piattaforma nazionale di telemedicina ed il FSE.

La declamazione puntuale della modalità di erogazione degli snodi del percorso previsti in telemedicina sarà definita in base agli applicativi acquistati dalla ASL.

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.

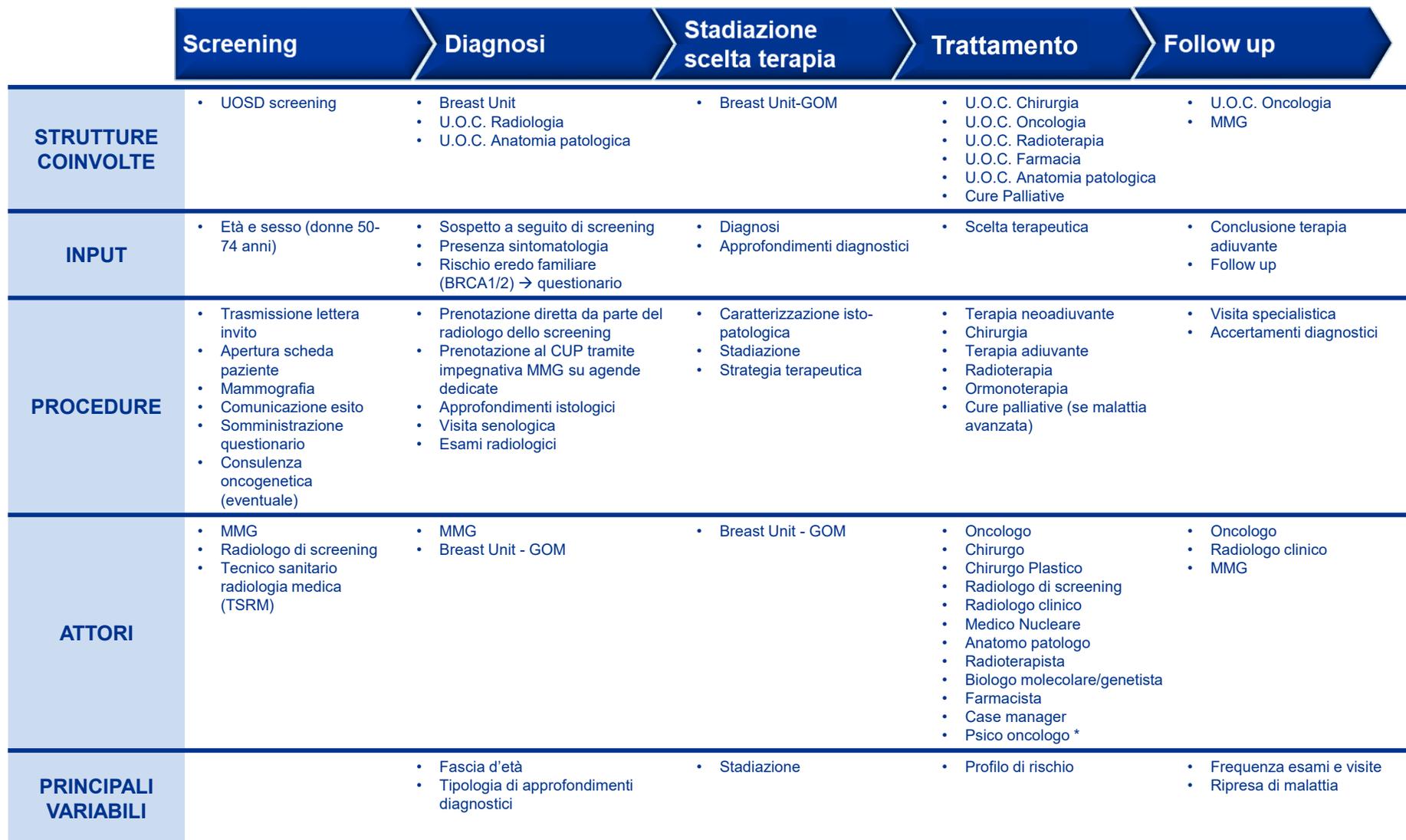


Figura 4 Fasi del percorso

Legenda del percorso



Screening e diagnosi

Il tumore della mammella è la neoplasia più frequente nel sesso femminile. In Italia vengono diagnosticati circa 55.000 nuovi casi l'anno. L'incidenza complessiva è di 157 casi ogni 100.000 abitanti. Nella fascia di età 50 – 69 anni è di 289 casi ogni 100.000 abitanti. Il trend di incidenza del tumore della mammella in Italia appare in un leggero aumento (+0.3% per anno). Si conferma invece una diminuzione della mortalità (-6% dal 2015 al 2020) attribuibile a una maggiore diffusione del programma di diagnosi precoce e ai progressi terapeutici.

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 (CUBO), 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 nel centro diagnostico senologico in H Spaziani Frosinone o in Radiologia dell'ospedale di Sora, (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

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

Alcune delle procedure esposte si svolgono nelle sedi dotate delle apparecchiature, di disponibilit  di sedute e specialisti programmate e condivise con le unit  complesse. 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 probabilit  di malignit  = $\leq 2\%$ da monitorare o mammelle con marcata densit  (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.).

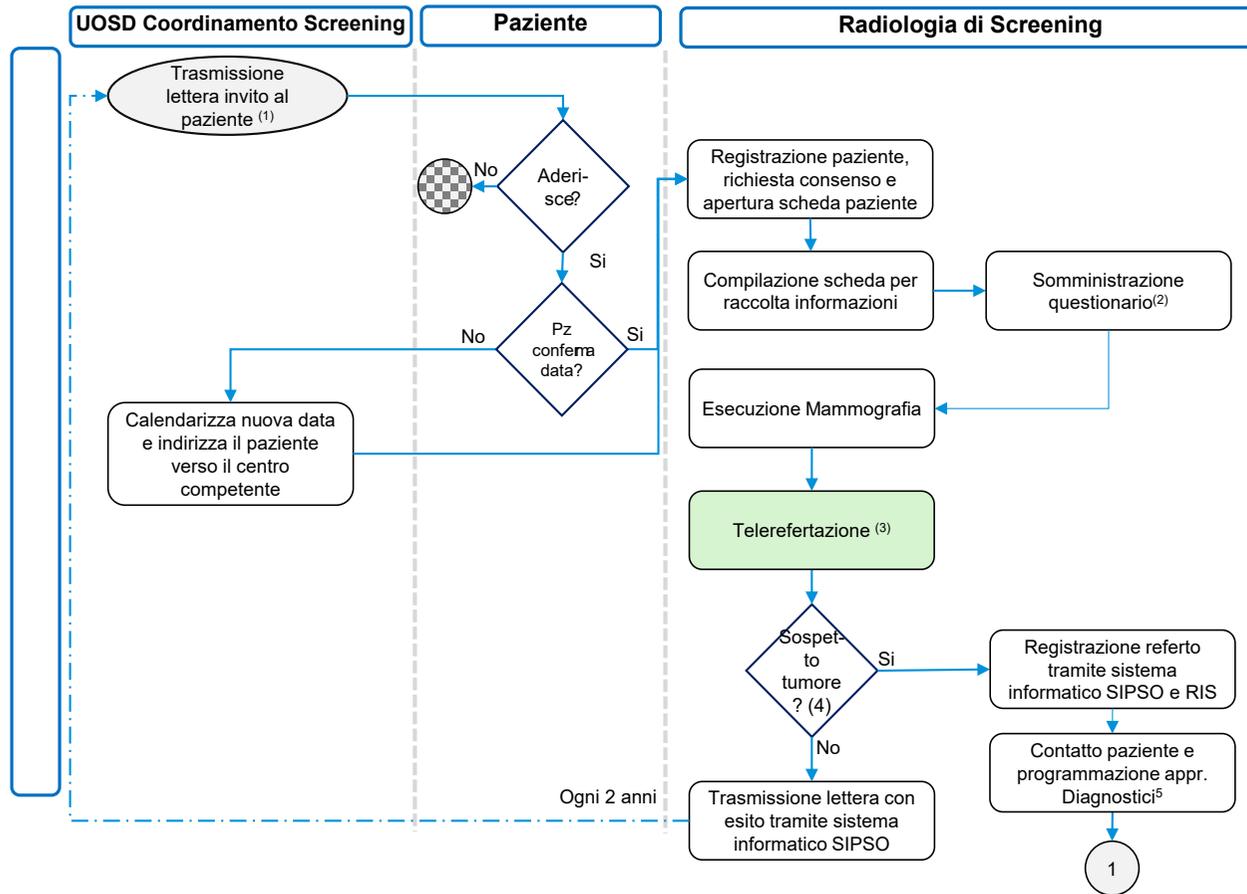
Per le donne con fascia di et  45-49 anni e 75 ed oltre e donne fuori screening la regione Lazio assicura esami mammografici clinici ed ecografie mammografiche con richiesta del medico curante ed esenzione D03 ogni 2 anni.

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, pu  rendersi necessario il ricorso a controlli screening mammografico ravvicinati (6-12mesi), ma tale evento   limitato a casi particolari (<1% delle donne esaminate).

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

Tutto il processo   costantemente monitorato dall' UOSD coordinamento screening, tramite il gi  citato sistema gestionale SIPS02 e valutato semestralmente dal Coordinamento Regionale.



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 (CUBO).
- (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 presenti nei P.O. Sora, P.O. Frosinone

Figura 5 flowchart screening

Si devono considerare le caratteristiche della storia familiare e personale: prevedendo l'invio al Centro di Senologia 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).

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 sì 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 : <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma della mammella con età <= 36 anni • Carcinoma della mammella Triplo Negativo • Carcinoma della mammella Maschile • Carcinoma della mammella bilaterale d'embleè • Carcinoma dell'ovaio
Persona sana appartenente a famiglia in cui è presente una variante patogena 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**

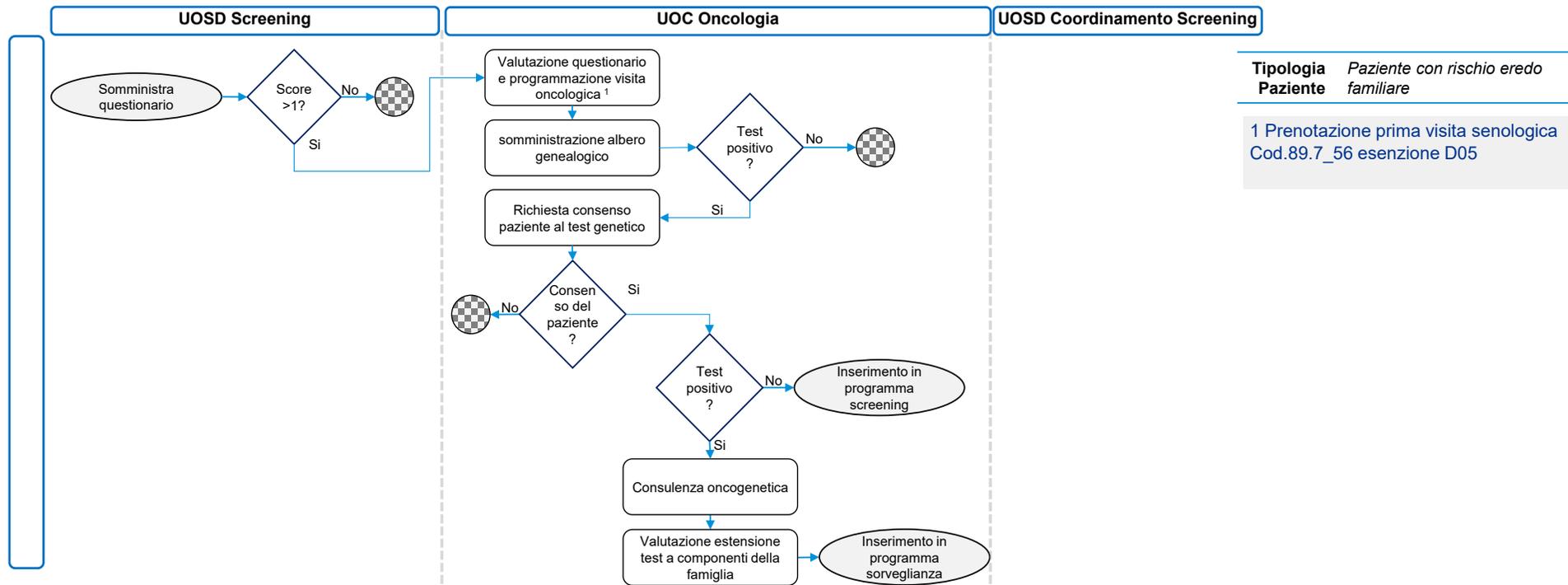
Le agende dedicate alla visita presso il Centro di Senologia per la valutazione dei questionari, stima del rischio e l'elaborazione dell'albero genealogico verranno predisposte sul portale SIPSO dalla UOSD Coordinamento Screening

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	



Tipologia Paziente *Paziente con rischio eredo familiare*

1 Prenotazione prima visita senologica
 Cod.89.7_56 esenzione D05

Figura 8 Flowchart eredo familiare

Diagnosi

Visita senologica

Le visite vengono effettuate presso:

- P.O. SS Trinità – Sora;
- P.O. F. Spaziani – Frosinone;
- P.O. S. Scolastica – Cassino.

Qui viene raccolta l'anamnesi e compilata la cartella. Viene visionata tutta la documentazione e ne viene fatta copia. Viene effettuato inoltre la visita clinica.

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 programmati dalla Case Manager, (mammografia +/- ecografia mammaria con cavi ed eventuale biopsia di tutte le lesioni sospette compresi eventuali linfadenopatie 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.

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.

Esame istologico

I campioni biotici (ottenuti da agobiopsia ecoguidata o da Vacuum 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 pre-caricati 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 biotico 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 biotici per ogni singolo campione.

Il materiale biotico 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 3-4 μ 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 immunocistochemiche per i fattori biologici prognostico-predittivi (ER; PR; Ki67; HER2).

Le fasi di colorazione immunocistochemica 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 immunocistochemica 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 immunocistochemica, 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 immunocistochemiche eseguite a supporto della diagnosi.

Il referto relativo alle diagnosi di carcinoma della mammella viene prodotto in media 6 giorni dopo il prelievo biotico 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.

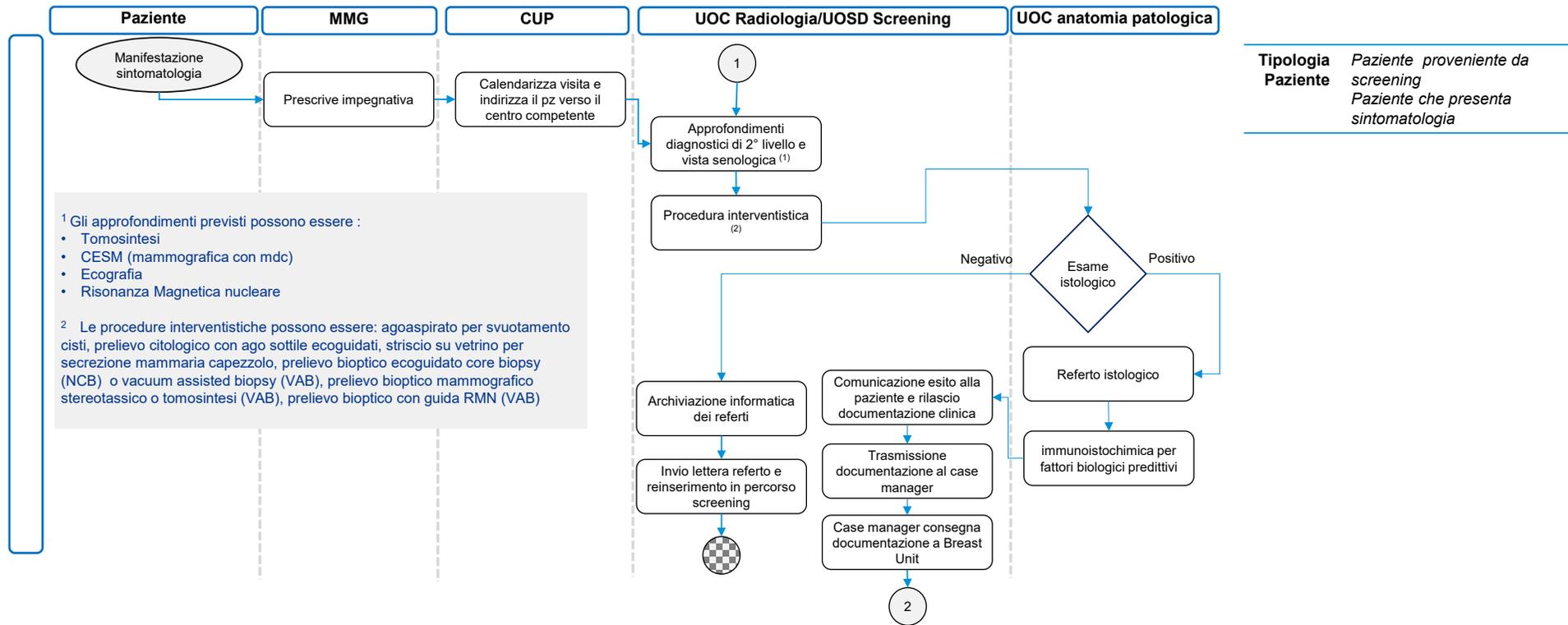


Figura 9 Flowchart Diagnosi

Stadiazione e scelta terapeutica

Strategia terapeutica

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. Tale verbale verrà conservato nell'archivio della Breast Unit, insieme al foglio delle presenze.

Il caso clinico potrebbe essere ridiscusso alla luce di nuovi eventi emergenti dalla stadiazione.

Alla fine della riunione si potranno aprire due scenari:

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

La paziente avviata a chirurgia: sono pazienti operabili già al momento della diagnosi per lo stadio clinico e 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.

Queste pazienti verranno sottoposte a stadiazione radiologica mediante TAC Total-Body con mdc, scintigrafia ossea Total-Body, RMN mammaria con mdc. Verrà, inoltre, pianificato il posizionamento di repere su ogni lesione biottizzata e linfonodo biottizzato.

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.

Strategia neoadiuvante

Vengono sottoposte a terapia neoadiuvante le pazienti:

- Recettori positivi – HER2 negative con tumore localmente avanzato (linfonodo cavo ascellare positivo, dimensioni del tumore \geq cT2).
- Triplo negative con T > 1 cm con linfonodi negativi ed ogni T con linfonodi positivi.
- HER2 positive con T > 1,5 cm con linfonodi negativi ed ogni T con linfonodi positivi.

La strategia neoadiuvante è finalizzata a garantire un aumento della sopravvivenza attraverso il raggiungimento della risposta completa patologica e a convertire in conservativo un intervento ab-initio demolitivo.

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

Imaging nel trattamento sistemico neoadiuvante

Prima del trattamento è indicato posizionamento di repere metallico intratumorale specie quando si attende una significativa riduzione/eradicaione della lesione.

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 agobiosia 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.

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:

- antracicline→taxani+ carboplatino;
- chemioterapia + immunoterapia (in fase di approvazione).

Pazienti HER2 positive: antracicline→Taxani + Tratsuzumab/Pertuzumab (cfr. Appendice).

Strategia chirurgica

Vengono sottoposte a chirurgia le pazienti:

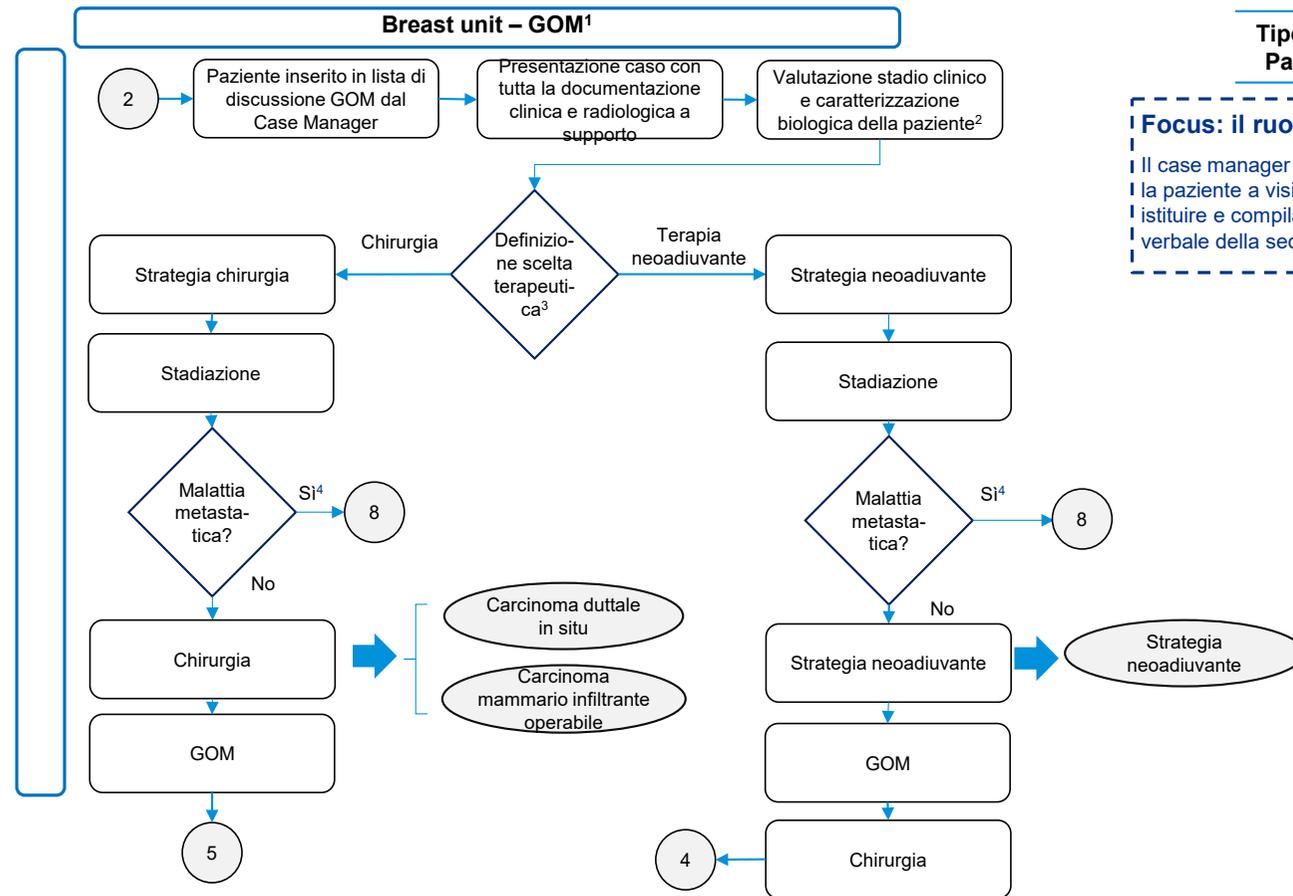
- HER2 negative – recettori positivi (con $cT \leq 2$, $cN0$).
- Triplo negative con $T \leq 1$ cm con linfonodi negativi.
- HER2 positive con $T \leq 1.5$ cm con linfonodi negativi.

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 (inviata a chirurgia) RX torace ed ecografia dell'addome.

Scintigrafia Ossea

- 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 $140 \text{ keV} \pm 10\%$.
- Scintigrafia Ossea whole-body.
- Tempo di attesa post-iniezione 2-5 ore.
- Scansione body in proiezione anteriore e posteriore (matrice 256×1024 , velocità di scansione 12-15 cm/minuto, almeno 1500 kcount/proiezione. Eventuali rilevazioni statiche in anteriore, posteriore, laterale ed obliqua (matrice 256×256).



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

⁴ Percorso paziente con metastasi

Figura 10 Flowchart stadiazione e scelta terapeutica

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 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 anestesiologicala, eventuali altre visite specialistiche in base alla comorbidità.

Interventi chirurgici

La seduta operatoria è fissata il mercoledì dalle ore 8.00 alle ore 20.00 in media si effettuano 5/6 interventi a seduta.

Tempi:

- 30 giorni dalla visita chirurgica;
- 3/4 settimane dalla fine della terapia neoadiuvante.

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 linfadenectomia 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.⁴

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.

⁴Linee guida AIOM 2021

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).

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.

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 è da considerare uno standard terapeutico per le pazienti con carcinoma mammario invasivo, stadio clinico I-II e linfonodi clinicamente negativi e/o con linfonodi sospetti ma con agoaspirato negativo.

La linfadenectomia ascellare qualora indicata deve comprendere dieci o più linfonodi.

Le indicazioni sono:

- linfonodo sentinella non identificato;
- linfonodi clinicamente positivi confermati da studio microistologico preoperatorio;
- linfonodo sentinella metastatico;
- carcinoma infiammatorio T4.

Per micrometastasi nel linfonodo sentinella (per tumori T1/2 con 1/2 linfonodi sentinella positivi) in presenza di un intervento chirurgico conservativo con a seguire radioterapia sulla mammella, la dissezione ascellare può essere omessa. Queste indicazioni derivano da Linee Guida ASCO; AIOM. Si ribadisce la necessità di discutere ogni singolo caso in ambito multidisciplinare al fine di personalizzare ogni decisione terapeutica.

Linfonodo Sentinella nella neoplasia della mammella

La biopsia del linfonodo sentinella trova indicazione nei seguenti casi:

- carcinoma infiltrante, N0 clinico e strumentale (Ecografia ascellare/FNAC o NCB);
- carcinoma duttale in situ nelle forme ad alto rischio e palpabilità per l'elevato rischio di focolai di carcinoma infiltrante all'esame istologico definitivo;
- pazienti con pregressa biopsia diagnostica o escissionale e nelle pazienti con pregresso intervento chirurgico mammario e/o ascellare;
- carcinoma mammario operabile;
- dopo terapia sistemica neo-adiuvante con linfonodo del cavo ascellare positivo prima della terapia e negativizzazione successiva.

L'esame non è controindicato in gravidanza quando i benefici attesi dall'esame superino per importanza il rischio di danni fetali da radiazione, peraltro molto modesti. Nel caso di donna in allattamento è raccomandata la sospensione dell'allattamento per le 24 ore successive all'esame scintigrafico.

Carcinoma infiammatori

Le procedure preesame sono:

- verifica dell'appropriatezza del quesito clinico;
- raccolta delle informazioni anagrafiche, clinico-anamnestiche e strumentali inerenti il quesito clinico.;
- verifica e valutazione degli esami diagnostici;
- illustrazione alla paziente delle caratteristiche dell'indagine richiesta e sue modalità di svolgimento e consenso informato.

Radiofarmaci utilizzati con attività e volumi da iniettare

Colloidi di albumina umana marcati con ^{99m}Tc : 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 ^{99m}Tc (140 KeV), con finestra energetica del 15% ($\pm 5\%$).

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 ^{57}Co ; 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.).

Elaborazione delle immagini

- Nessuna nel caso di acquisizioni con tecnica planare.
- Nel caso di studio tomografico ricostruzione mediante metodo di retroproiezione filtrata o con metodi iterativi.

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

Nei casi di intervento chirurgico per carcinoma duttale in situ: si esegue la diagnosi istologica intraoperatoria sul linfonodo sentinella nei casi previsti (vedi linee guida).

Si effettua inoltre la valutazione estemporanea macroscopica/istologica dei margini di resezione chirurgica, avvalendosi anche di imaging radiografico del campione chirurgico.

In caso di intervento chirurgico dopo terapia neoaudiuvante:

valutazione in estemporanea dei margini di resezione e diagnosi intraoperatoria su linfonodo/i sentinella e linfonodo target.

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

In corso di intervento di chirurgia ricostruttiva:

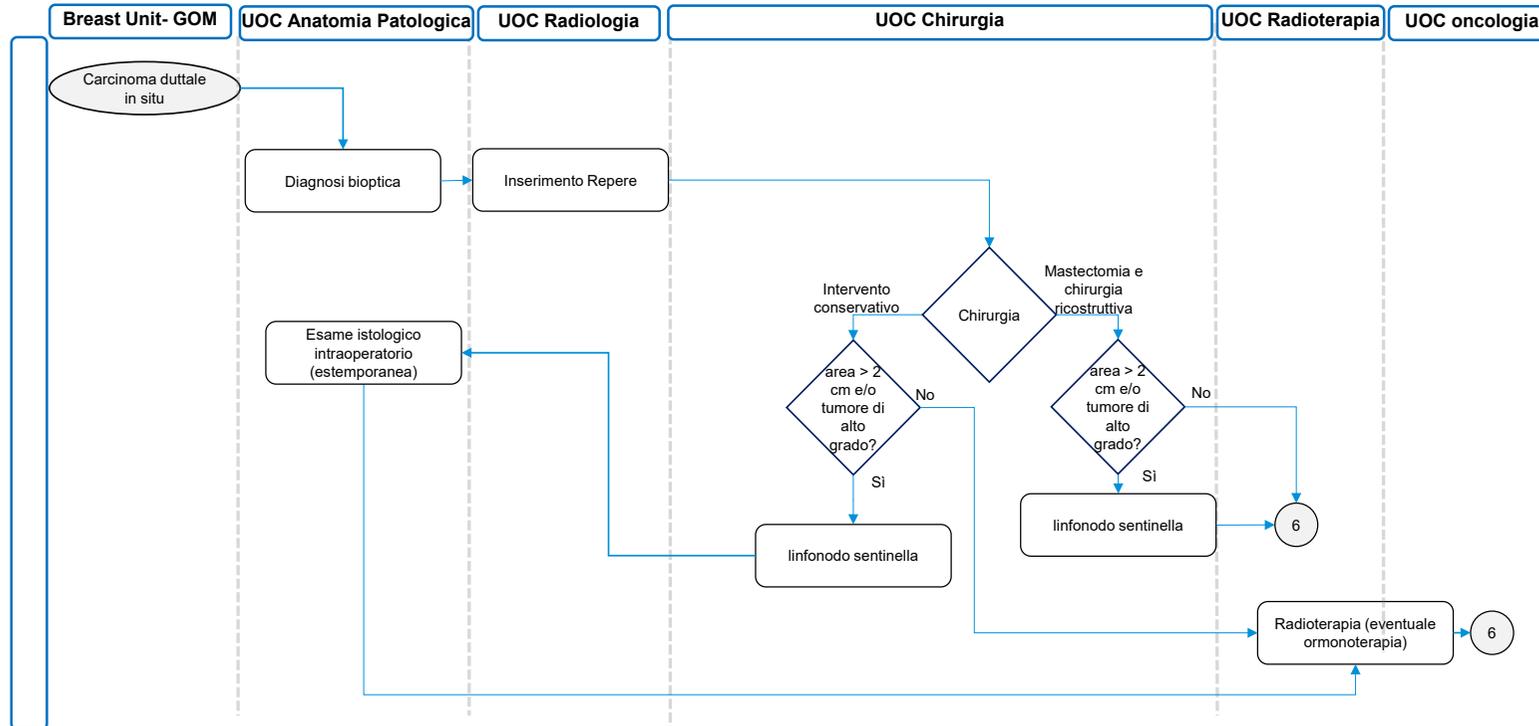
- valutazione istologica intraoperatoria (estemporanea) del/i linfonodo/i sentinella nei casi previsti;
- valutazione intraoperatoria macroscopica/istologica (estemporanea) dei margini di resezione chirurgica;
- valutazione istologica intraoperatoria (estemporanea) di margine retroareolare e dotti galattofori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

Trattamento adiuvante

Il trattamento adiuvante è indicato con l’obiettivo di aumentare l’intervallo libero da malattia e la sopravvivenza globale.

- pazienti con residuo di malattia dopo trattamento neoadiuvante:
 - malattia HER2 positiva →TDM1;
 - malattia HER2 negativa – recettori negativi →capecitabina.
- pazienti operate ab-initio:
 - malattia HER2 negativa – recettori ormonali positivi:
 - antracicline →taxani. A seguire OT +/- inibitori delle cicline;
 - ormonoterapia esclusiva;
 - malattia HER2 negativa– recettori ormonali negativi: antracicline→taxani+/-carboplatino;
 - malattia HER2 positiva:
 - linfonodi negativi: antracicline →taxani + trastuzumab;
 - Linfonodi positivi: antracicline →taxani + trastuzumab + pertuzumab.

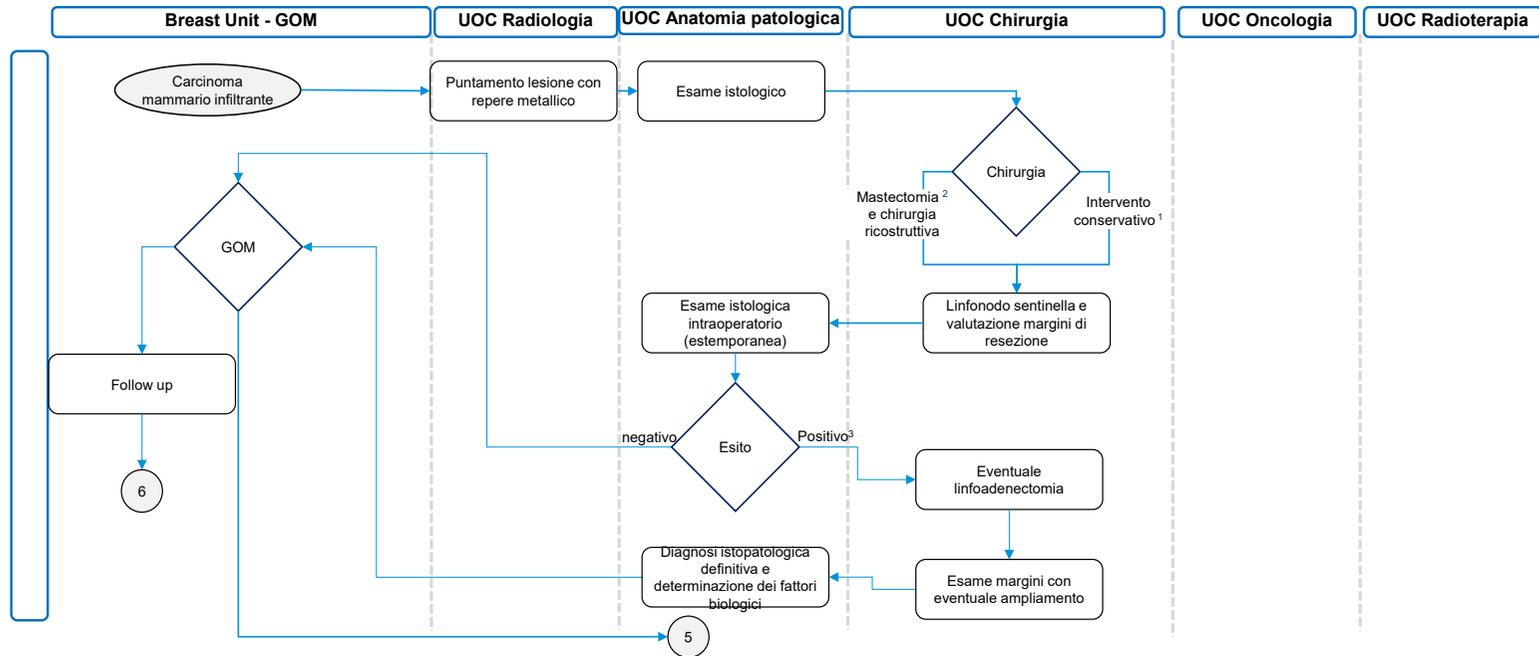
Per le pazienti in età fertile e desiderose di prole, candidate a trattamento chemioterapico, è necessario valutare le possibili opzioni per la preservazione della fertilità (criopreservazione degli ovociti, criopreservazione del tessuto ovarico, soppressione gonadica con analogo LHRH). In caso di pazienti, non desiderose di prole ma desiderose di mantenere la funzionalità ovarica, deve essere proposto la soppressione gonadica con analogo LHRH in corso del trattamento chemioterapico (cfr. Appendice).



Tipologia Paziente Paziente con carcinoma della mammella in situ

¹ ECG, RX torace, esami ematochimici, visita anestesiológica

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, linfadenectomia primo livello

Figura 12 Flowchart chirurgia del carcinoma infiltrante

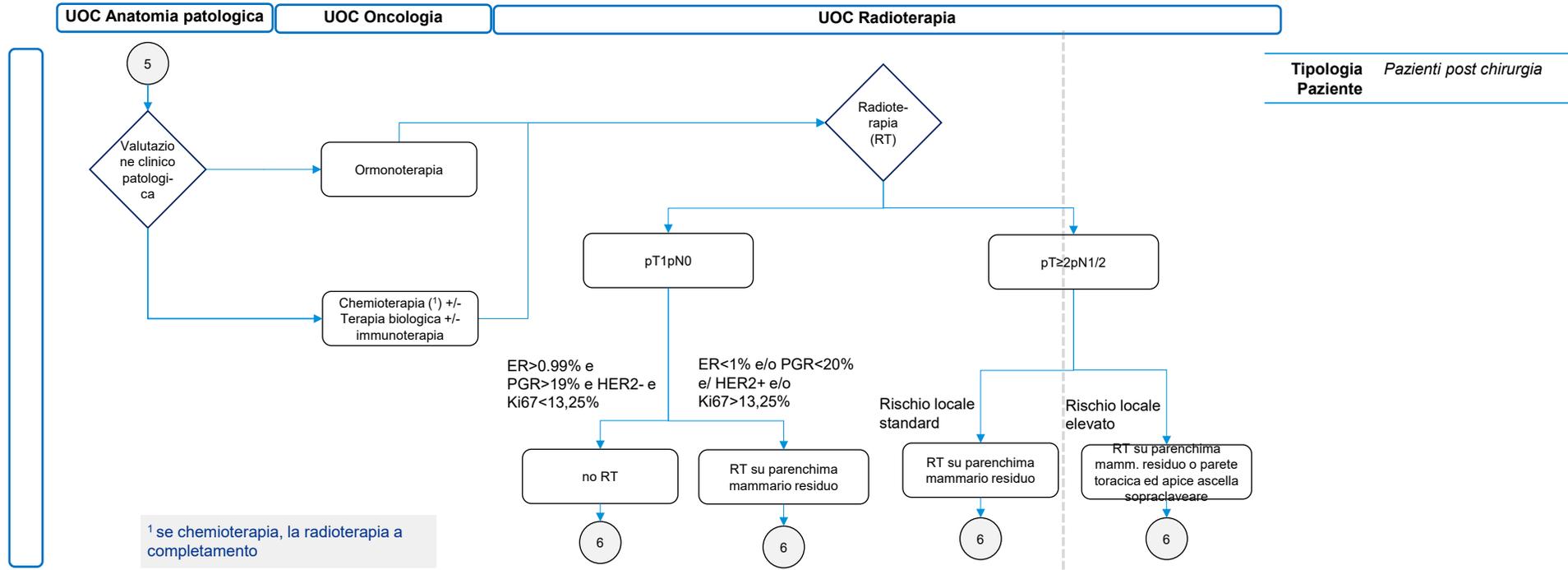


Figura 13 Flowchart radioterapia post chirurgia

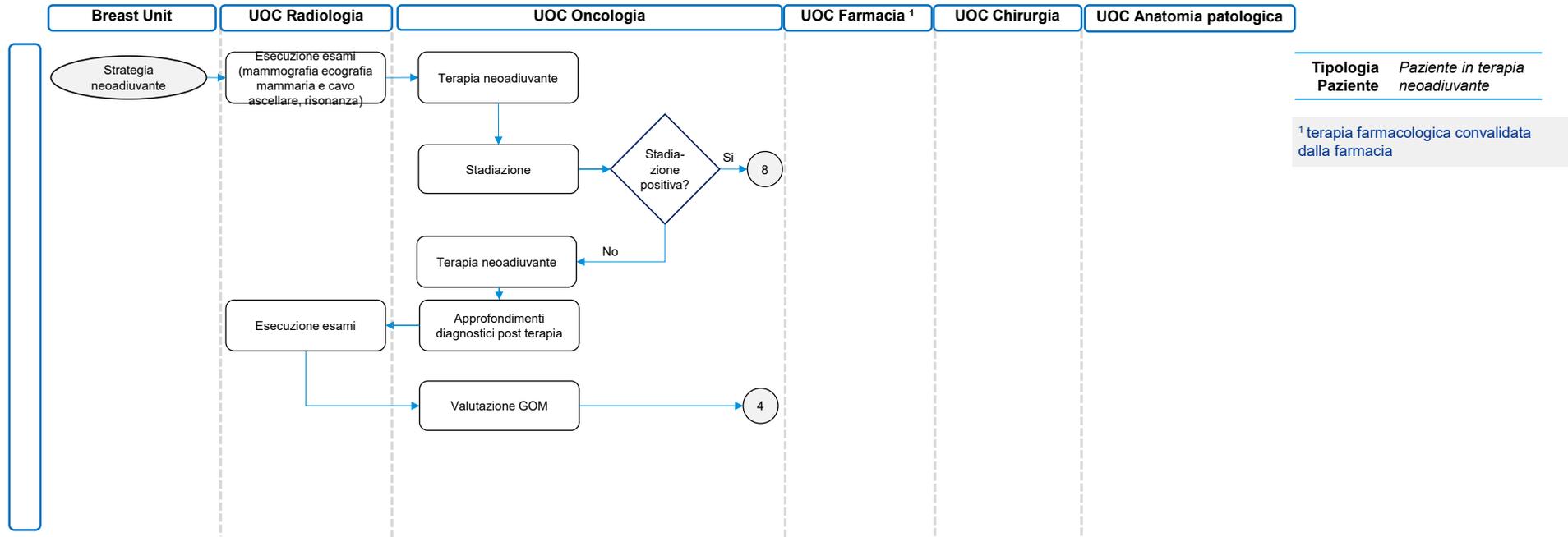


Figura 14 flowchart strategia neoadjuvante

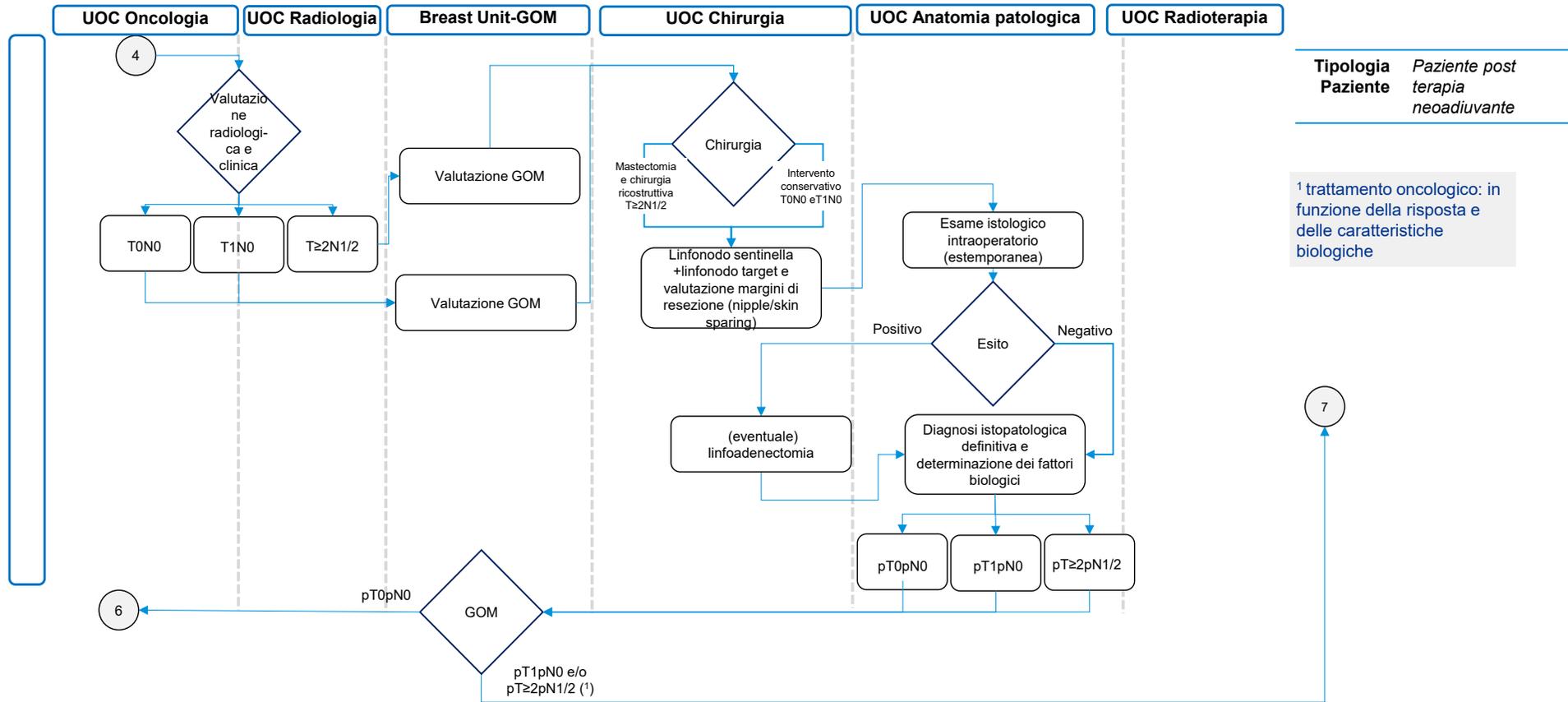


Figura 15 Flowchart chirurgia post terapia neoadiuvante

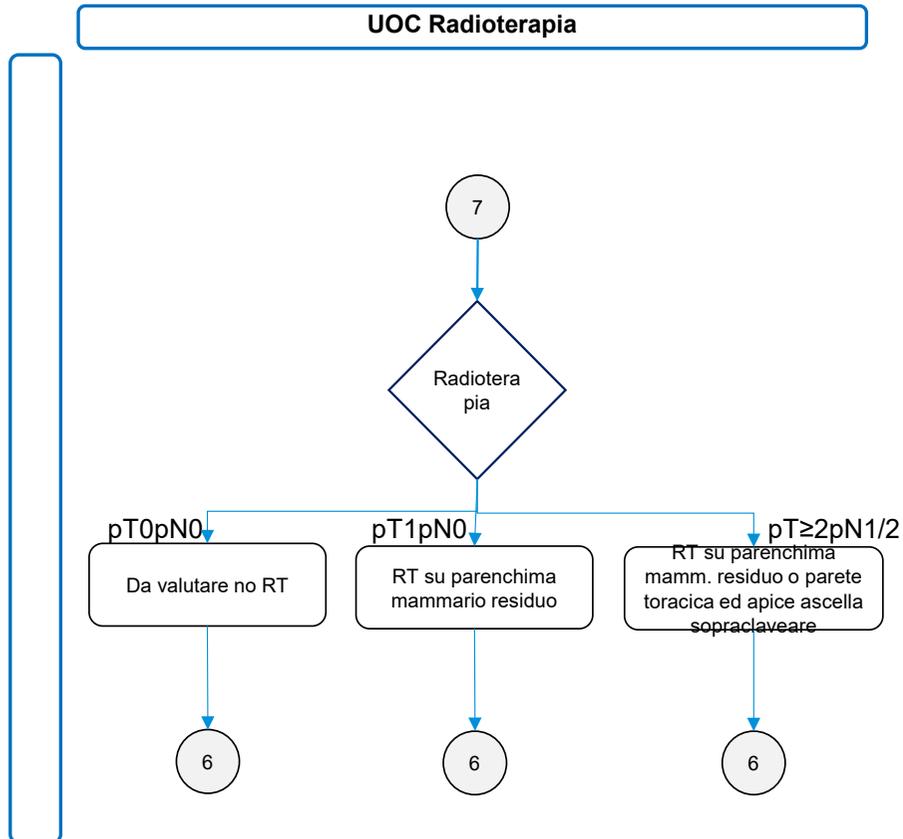


Figura 16 flowchart radioterapia post trattamento neoadjuvante

Tipologia Paziente	<i>Paziente post chirurgia proveniente da trattamento neoadjuvante</i>
---------------------------	--

Radioterapia

Radioterapia nel carcinoma mammario operato

La radioterapia della mammella sottoposta a chirurgia conservativa rappresenta il completamento dell'intervento di asportazione parziale della mammella declinato nelle molteplici modalità caratterizzate da una maggiore o minore rimozione del parenchima mammario, dalla quadrantectomia proposta da Veronesi e collaboratori alla nodulectomia proposta da Fisher e collaboratori negli anni '80 del XXI secolo. La radioterapia consente una sostanziale riduzione del rischio di recidiva locale, stimato in circa il 70%, offrendo per questo migliori chance di conservazione della mammella. Meno ovvio appare l'impatto della stessa radioterapia postoperatoria sulla sopravvivenza anche una metanalisi ha ritenuto di evidenziarlo. Detto effetto, seppure esista, è ovviamente legato alla condizione di rischio di partenza della donna per cui alla riduzione del rischio originario, si riduce in termini assoluti l'effetto positivo della radioterapia sulla sopravvivenza arrivando ad annullarsi quando il rischio originario scende al di sotto di un valore soglia. Allo stesso tempo la radioterapia mantiene, nonostante i progressi tecnici cui abbiamo assistito negli ultimi decenni, un rischio di effetto negativo che si materializza soprattutto in termini di eccesso di mortalità per cause cardiovascolari rilevato nelle pazienti irradiate, marcatamente in quelle irradiate sulla mammella sinistra, che concorre a ridurre il beneficio assoluto assicurato dalla radioterapia. Oltre all'effetto sulla mortalità, altri effetti secondari della radioterapia sono un peggioramento del risultato estetico finale del trattamento conservativo rispetto alla sola chirurgia, problemi di drenaggio linfatico mammario ed ascellare e rischio di contrattura della capsula nel caso di irradiazione dopo chirurgia ricostruttiva con protesi mammaria. Di contro, nell'ambito della irradiazione profilattica della mammella, l'utilizzo del campo di irradiazione laterale comporta un'irradiazione implicita e non desiderata del primo livello dell'ascella che tuttavia riduce il rischio di ripresa ascellare di malattia. Questo dato favorevole consente di ridurre la necessità di ricorrere alla dissezione ascellare limitandola al gruppo di pazienti con più di due linfonodi positivi o con ogni tipo di positività linfonodale ma che non verranno sottoposte a radioterapia per un qualche tipo di controindicazione.

Questo scenario pone le basi per un discorso di de-escalation della radioterapia che ha spinto a cercare di identificare un gruppo di pazienti da escludere dalla terapia adiuvante. Dopo vari tentativi frustrati guidati da criteri anatomici, cioè dell'estensione della malattia mammaria ed ascellare, si è individuato un gruppo di pazienti sulla base di criteri biologici caratterizzato da un rischio di ripresa locale talmente basso da annullare l'effetto positivo della radioterapia postoperatoria. Questo gruppo, rappresentato soprattutto da donne anziane affette da malattia luminale senza amplificazione di HER2, può essere escluso, dopo adeguato consenso ottenuto, dalla radioterapia adiuvante.

Per le donne da sottoporre a radioterapia adiuvante, nel caso la paziente operata non debba essere sottoposta a chemioterapia adiuvante la stessa dovrà essere sottoposta a radioterapia sul parenchima mammario residuo all'intervento entro 4 mesi dalla chirurgia mentre nel caso venga sottoposta a chemioterapia adiuvante essa dovrà essere sottoposta a radioterapia adiuvante tra 30 e 45 giorni dalla fine della chemioterapia. Questa tempistica, obbligatoria nel caso la chemioterapia adiuvante abbia compreso antracicline, può essere abbreviata nel caso la chemioterapia non abbia contemplato l'utilizzo di questo tipo di farmaci.

Dopo chemioterapia adiuvante le pazienti vengono considerate a rischio di recidiva loco-regionale standard (T1-2 N0-1), sottoposte a sola radioterapia mammaria, o a rischio di recidiva loco-regionale elevato (T3-4 e/o N2-3), sottoposte a radioterapia su parenchima mammario residuo e stazioni linfatiche di drenaggio (II e III livello ascellare e sovraclaveare). Esperienze preliminari suggeriscono che anche

in questo caso l'indicazione potrebbe essere stabilita sulla base delle caratteristiche del tumore primitivo ma procedura non può essere ancora considerata standard.

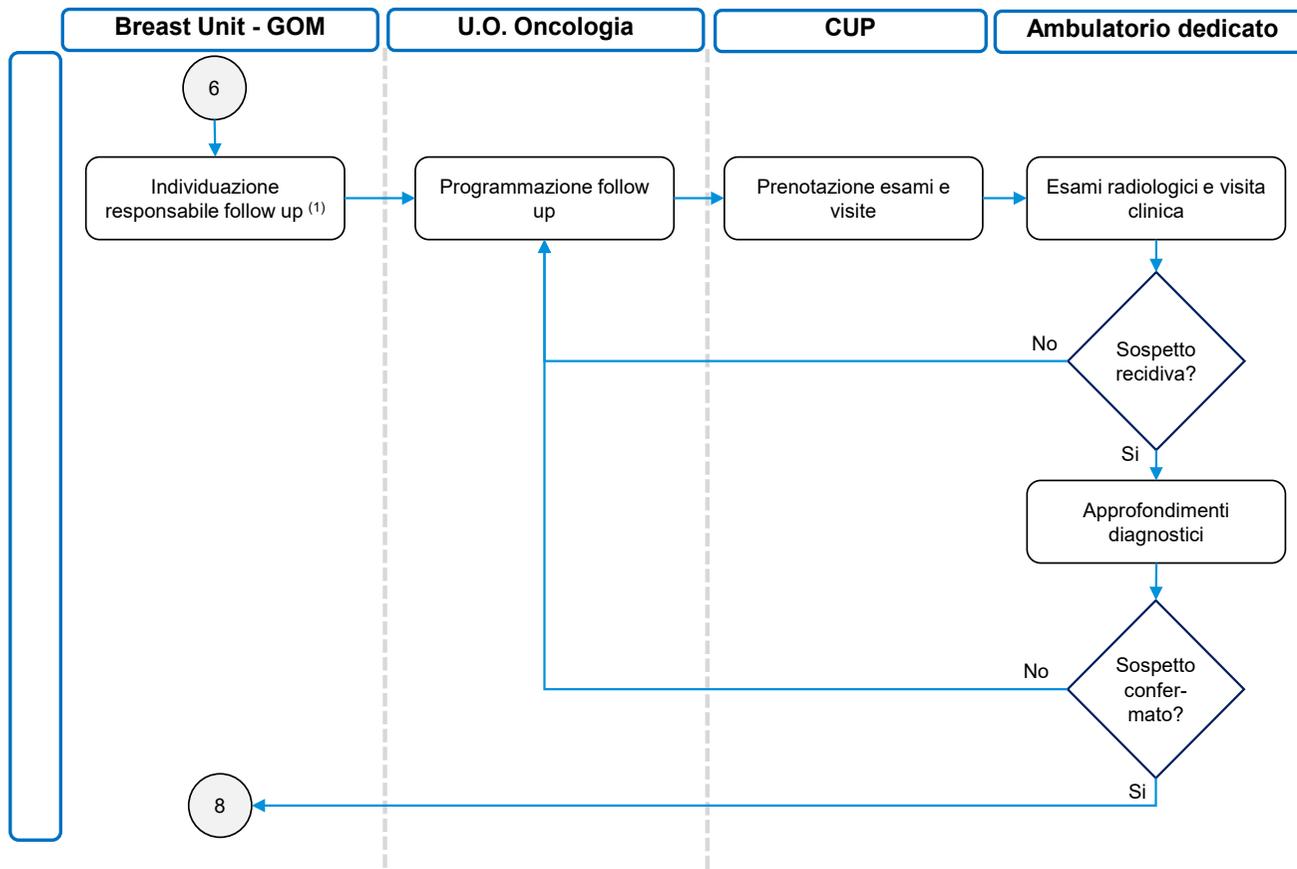
Radioterapia nel carcinoma mammario sottoposto a terapia neoadiuvante

Il percorso seguito dalla paziente ritenuta, sulla base di criteri anatomici e/o biologici, con indicazione a terapia neoadiuvante è diverso e più complesso di quello seguito dalla paziente operata. Nel primo caso è indispensabile per la radioterapia ottenere un'accurata stadiazione all'esordio di malattia con particolare riferimento allo stato dell'ascella che guiderà nel postoperatorio l'indicazione a radioterapia adiuvante sulle stazioni di drenaggio linfatico. Infatti, rispetto alla paziente operata, nella quale l'indicazione è posta su fattori prognostici propri della malattia, nella paziente sottoposta a terapia neoadiuvante interviene un fattore preminente rappresentato dalla risposta alla terapia neoadiuvante stessa. Essendo il trattamento delle stazioni di drenaggio linfatico gravato da effetti secondari (peggioramento del rischio di stasi linfatica e dei movimenti dell'articolazione della spalla) va infatti riservato ad un selezionato gruppo di pazienti che, a causa dell'elevato rischio di recidiva, se ne beneficiano con sicurezza. Ora, nonostante la presenza di due studi randomizzati effettuati negli anni '90, che ne hanno stabilito l'efficacia nel migliorare la sopravvivenza globale quando adottato in tutte le donne con linfonodi positivi in ascella, indipendentemente dal numero degli stessi, la situazione deve essere rivalutata alla luce degli enormi progressi ottenuti nella caratterizzazione della pazienti da un punto di vista biologico nonché della disponibilità di terapie mediche più efficaci del vecchio CMF cui venivano sottoposte le pazienti negli studi predetti. In particolare, l'introduzione delle antracicline degli agenti anti-HER2 e degli inibitori delle chinasi dipendenti dalle cicline ha modificato alla radice il panorama terapeutico offrendo possibilità di trattamento inesistenti all'atto della conduzione degli studi suddetti con conseguente miglioramento della prognosi. In questo scenario la radioterapia dei drenaggi linfatici va riservata alle donne che continuano a mostrare interessamento dell'ascella dopo terapia neoadiuvante e per questo è indispensabile ricorrere alla dissezione ascellare target dal momento che la sola biopsia del linfonodo sentinella si è dimostrata inadeguata dopo terapia neoadiuvante per malattia linfonodale accertata cito- od istologicamente.



Follow-Up

- **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.**
- **Imaging toracico e addominale** a cadenza annuale.
- **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

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 ristadiatione 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.

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.

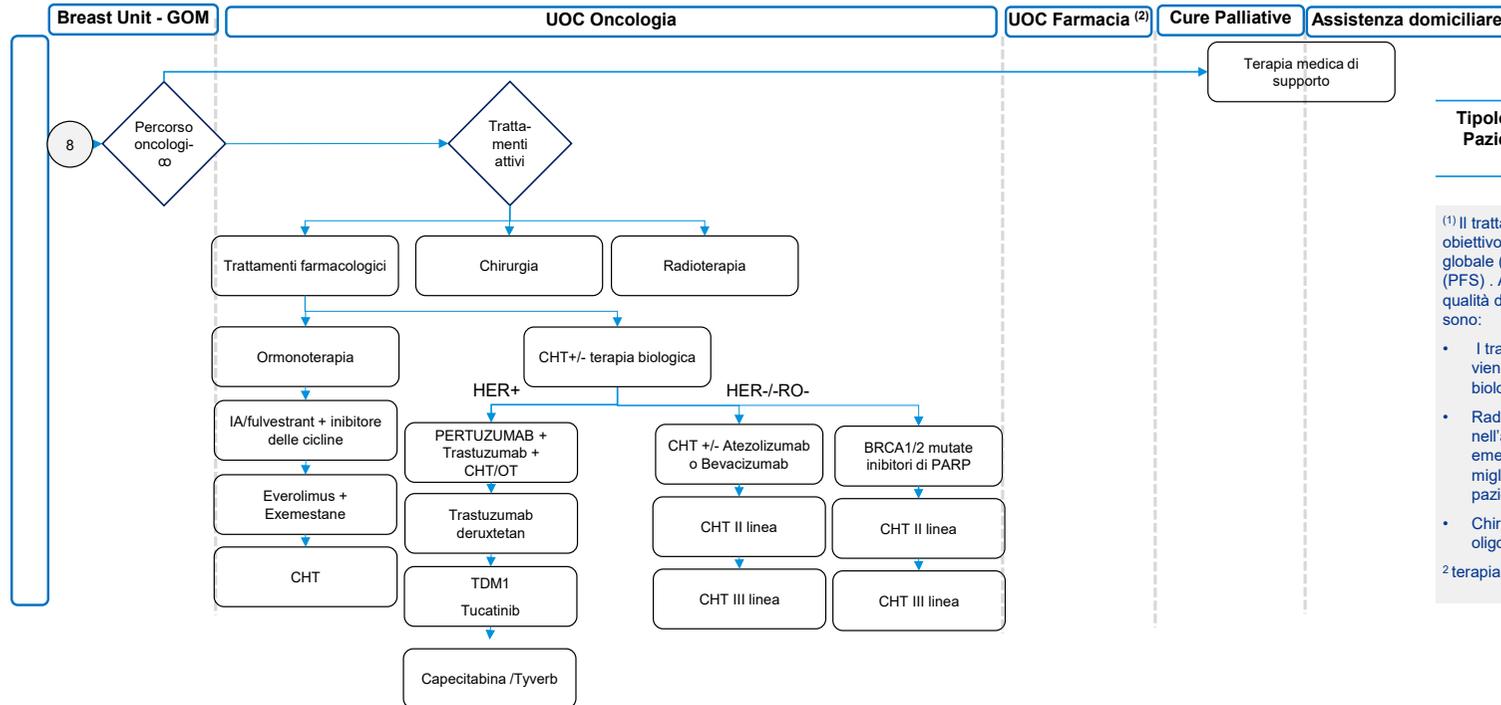
- Trattamenti farmacologici la terapia sistemica viene scelta in relazione alle caratteristiche cancro correlato: malattia HER2 positiva, malattia triplo negativa (+/-BRCA1/2) e paziente-correlata (età, performance status, comorbidità).
- Radioterapia: riveste un ruolo importante nell'ambito della palliazione 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. Un trattamento radioterapico a scopo palliativo è di comune impiego nel caso di:
 - tumore primitivo sintomatico non operabile;
 - metastasi ossee sintomatiche o a rischio di frattura;
 - metastasi cerebrali;
 - compressione midollare metastatica;
 - consolidamento dopo intervento di decompressione vertebrale;
 - consolidamento dopo fissazione di fratture patologiche.
- 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. Può trovare un'applicazione in casi selezionati di:
 - metastasi viscerale singola (metastasi cerebrale);
 - metastasi vertebrale con compressione spinale;
 - fratture patologiche;
 - versamento pleurici o pericardici;
 - metastasi extra-viscerali (recidiva linfonodale ascellare).

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.



Tipologia Paziente *Paziente con carcinoma metastatico*

(1) Il trattamento nella fase metastatica ha come obiettivo quello di aumentare la sopravvivenza globale (OS) e la progressione libera di malattia (PFS). Altro obiettivo importante è l'aumento della qualità di vita della paziente. Tra i trattamenti attivi ci sono:

- I trattamenti farmacologici: la terapia sistemica viene scelta in relazione alle caratteristiche biologiche;
- 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.
- Chirurgia: può avere un ruolo nella malattia oligometastatica.

² terapia farmacologica convalidata dalla farmacia

Figura 18 Tumore metastatico

INDICATORI DI MONITORAGGIO DI PRESTAZIONI ED ESITO

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

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.

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.

BIBLIOGRAFIA

Linee guida AIOM NEOPLASIE DELLA MAMMELLA Edizione 2021

Linee guida AIOM NEOPLASIE DELLA MAMMELLA Edizione 2020

Linee guida ASCO

Edizione 2021 Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il Tumore della Mammella
Rete Oncologica Campania

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



APPENDICE

TRATTAMENTO NEOADIUVANTE

La terapia sistemica neoadiuvante si riferisce al trattamento sistemico del carcinoma mammario prima della terapia chirurgica potenzialmente radicale.

Pazienti con malattia HER-2: negativa: Schema terapeutico	Prescrivibilità	Rimborsabilità	Note
Paclitaxel	Legge 648/96 ad uso consolidato	A carico SSN	ALLEGATO 1 FARMACI CON USO CONSOLIDATO NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI SOLIDI NELL'ADULTO PER INDICAZIONI ANCHE DIFFERENTI DA QUELLE PREVISTE DAL PROVVEDIMENTO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO – Aggiornamento Maggio 2022
Antraciclina(A)+ Ciclofosfamide (C) seguiti o preceduti da un taxano (paclitaxel o docetaxel)	P	A carico SSN	
Docetaxel e ciclofosfamide (TC)*	Da Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP)	A carico SSN	*in caso di controindicazioni alle antracicline



Schema terapeutico	Prescrivibilità	Rimborsabilità	Note
Antraciclina(A)+ Ciclofosfamide (C) seguiti o preceduti da un taxano (paclitaxel o docetaxel)	Da Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP)	A carico SSN	
Docetaxel e ciclofosfamide (TC)*	Da Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP)	A carico SSN	* in caso di controindicazioni alle antracicline
Trastuzumab ¹	Da Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP)	A carico SSN (Determina AIFA 16 aprile 2020)	È indicato in associazione a chemioterapia neoadiuvante, seguita da terapia con trastuzumab adiuvante, nella malattia localmente avanzata (inclusa la forma infiammatoria) o in tumori di diametro > 2 cm
Pertuzumab+Trastuzumab + taxano ²	Da Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP)	NON RIMBORSATO DAL SSN (Determina 11 marzo 2021 AIFA)	Il trattamento per ogni paziente deve essere autorizzato dal Direttore Sanitario Aziendale essendo a totale carico della Struttura.

Pazienti con malattia **HER-2**: positiva

1 Nella malattia HER2+ il trastuzumab è di norma associato al taxano dopo l'antraciclina. Le 12 settimane di terapia sono raccomandate con prosecuzione del trastuzumab per 1 anno totale. (Linee guida AIOM 2021).

2 Studi recenti (NEOSPHERE, TRYPHENA, BERENICE) hanno valutato il ruolo di pertuzumab nel trattamento neoadiuvante del carcinoma HER2+ evidenziando come la combinazione della chemioterapia con due agenti anti-HER2 (doppio blocco) produca tassi di pCR decisamente più elevati mai finora osservati nel setting neoadiuvante, giungendo sino ad ottenere tassi di pCR > al 65%. Viene considerata lo standard dalle Linee Guida ASCO ed EMA.

La terapia con pertuzumab+trastuzumab+taxano è utilizzata nella malattia metastatica non operabile, sottoposta a registro di monitoraggio AIFA, ma non è rimborsata dal SSN nel setting neoadiuvante per le pazienti in stadio II, per cui per ogni paziente è necessario effettuare richiesta di autorizzazione al Direttore sanitario Aziendale in quanto il costo del trattamento è a totale carico della Struttura.

Ormonoterapia neoadiuvante

Va considerata solo nelle pazienti elderly; si utilizzano gli inibitori dell'aromatasi per una durata di 4-8 mesi.

Tattamento sistemico dopo terapia neoadiuvante con residuo di malattia

Pazienti con malattia **HER-2**: positiva

Schema terapeutico	Prescrivibilità	Rimborsabilità	Note
Trastuzumab emtansine (TDM1) ¹	Da Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP)	A carico SSN	Sottoposto a Registro di Monitoraggio AIFA

1 Trastuzumab emtansine (TDM1) in monoterapia è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti adulti affetti da tumore mammario in stadio iniziale HER2-positivo con malattia invasiva residua a livello della mammella e/o dei linfonodi dopo terapia neoadiuvante a base di taxani e terapia mirata anti-HER2. È sottoposto a registro di monitoraggio AIFA.

Pazienti con malattia triplo negativa

Lo studio di fase 3 CREATE-X 4 ha mostrato come un trattamento adiuvante con monochemioterapia a base di capecitabina, nelle pazienti che non avevano ottenuto pCR post terapia sistemica neoadiuvante contenente antracicline e taxani, sia in grado di migliorare la sopravvivenza libera da malattia (74,1% vs 67,6%, p= 0,01) e la sopravvivenza globale a 5 anni rispetto al gruppo di controllo senza capecitabina (89,2% vs 83,6% p= 0,01). Nell'analisi per sottogruppi il beneficio è risultato maggiore nel sottogruppo con recettori ormonali negativi. (Linee Guida AIOM 2021).

Trattamento adiuvante

Il trattamento sistemico adiuvante deve essere preso in considerazione dopo il trattamento chirurgico in funzione dei fattori biologici ((ER, PgR, HER2), dell'età e della co-morbidità della paziente, considerando anche le preferenze della paziente stessa. Il trattamento audiuvante ha l'obiettivo di incrementare l'intervallo libero da malattie e la sopravvivenza globale.

Pazienti con malattia **HER-2**: positiva

Schema terapeutico	Prescrivibilità	Rimborsabilità	Note
Paclitaxel	Legge 648/96 ad uso consolidato	A carico SSN	1. Somministrazione settimanale in adiuvante in combinazione con trastuzumab (originatore o biosimilare) nel trattamento del carcinoma della mammella fino a 3 cm, N0, HER2-positivo 2. Trattamento del tumore della mammella in associazione ad antracicline, seguita da terapia sequenziale con ciclofosfamide, metotrexate e fluorouracile, in fase adiuvante, in pazienti con linfonodi positivi o negativi ad alto rischio, e in fase neoadiuvante
Trastuzumab ²	RCP	A carico SSN (Determina AIFA 16 aprile 2020)	È indicato in associazione a chemioterapia neoadiuvante, seguita da terapia con trastuzumab adiuvante, nella malattia localmente avanzata (inclusa la forma infiammatoria) o in tumori di diametro > 2 cm



Pertuzumab+Trastuzumab + taxano (docetaxel/paclitaxel) ³	RCP	A carico SSN	Determina 11 marzo 2021 AIFA
Doxorubicina+Ciclofosfamide (AC) ⁴	RCP	A carico SSN	Dose dense q1-14
Epirubicina+Ciclofosfamide (EC) ⁵	RCP	A carico SSN	Dose dense q1-14
Epirubicina+ Ciclofosfamide ⁶	RCP	A carico SSN	
Trastuzumab emtasine (TDM1) ⁸	RCP	A carico SSN	Determina AIFA 21 settembre 2021

Pazienti con malattia HER-2: negativa

Schema terapeutico	Prescrivibilità	Rimborsabilità	Note
Doxorubicina+Ciclofosfamide (AC) ⁴	RCP	A carico SSN	Dose dense q1-14
Epirubicina+Ciclofosfamide (EC) ⁵	RCP	A carico SSN	Dose dense q1-14
Epirubicina+ Ciclofosfamide ⁶	RCP	A carico SSN	
Paclitaxel	Legge 648/96 ad uso consolidato	A carico SSN	1.Somministrazione settimanale in adiuvante nel trattamento del carcinoma della mammella con linfonodi positivi o negativi a rischio

^{1,2,3}La terapia con trastuzumab (ed eventualmente pertuzumab) dovrà avere una durata complessiva di 12 mesi (tenendo conto anche la durata di una eventuale terapia avvenuta in fase preoperatoria, vedi percorso seguente). Il trastuzumab può essere associato ad una chemioterapia a base di taxani ma non antracicline, per eccessivo rischio di cardiotossicità.

^{4,5,6} La chemioterapia adiuvante, preferibilmente a base di antracicline e taxani, salvo casi specifici, dovrà avere una durata di 4-6 mesi. Si rimanda alle linee guida AIOM 2021 e successive per le indicazioni specifiche.

⁸E' indicato in monoterapia per il trattamento adiuvante di pazienti adulti affetti da tumore mammario in stadio iniziale HER2+ con malattia invasiva residua a livello della mammella e/o linfonodi dopo terapia neoadiuvante.

Ormonoterapia adiuvante

L'ormonoterapia adiuvante è rappresentata da tamoxifene o inibitore dell'aromatasi, associati o meno ad un analogo del GnRH (nelle pazienti in premenopausa) ed ha una durata di 5-10 anni.

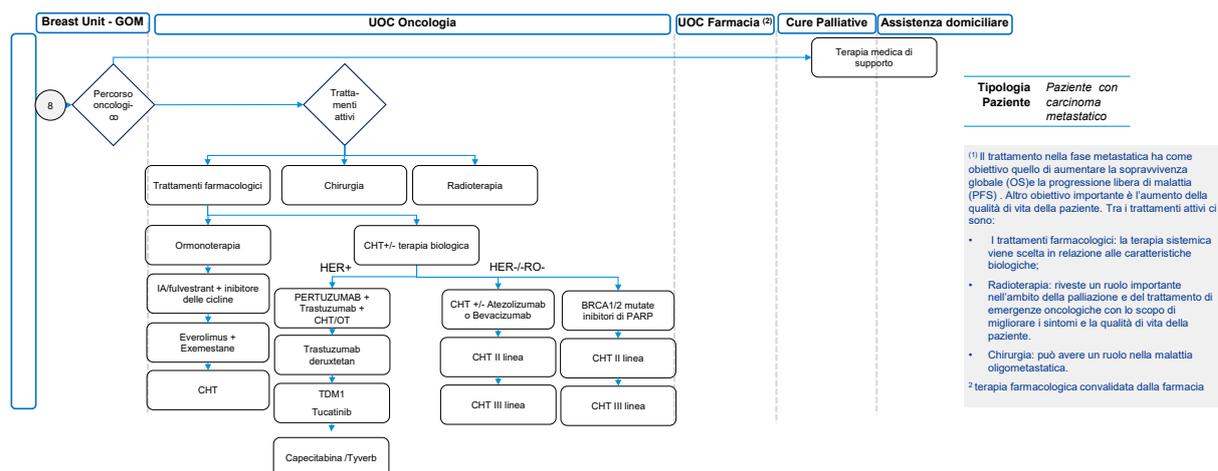
- Tamoxifene + Soppressione ovarica (GnRH) per 5 anni.

- Tamoxifene per 5/10 anni.
- Inibitore dell'aromatasi + Soppressione ovarica nelle pazienti in pre o peri-menopausa.
- Terapia extended con tamoxifene per 10 anni (deve essere proposto per incremento di OS del 3-4%).
- Terapia extended con inibitore dell'aromatasi per 5 anni dopo 5 anni di tamoxifene: nelle donne in premenopausa trattate con tamoxifene per 5 anni, che durante il trattamento adiuvante sono andate in menopausa si considera il trattamento con letrozolo per altri 5 anni (considerando l'aumento del vantaggio in OS del 3-4%).

Per le pazienti con carcinoma mammario operato, recettori ormonali positivi, in terapia ormonale adiuvante in postmenopausa oppure in premenopausa e in successiva menopausa indotta da chemioterapia adiuvante o da analogo LH-RH, la terapia con farmaci inibitori del riassorbimento osseo (es. Denosumab, difosfonati) dovrebbe essere presa in considerazione sin dall'inizio della terapia ormonale adiuvante per ridurre il rischio di fratture ossee.

Treatmento in fase metastatica

Solo il 6-7% 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 (maggiore rischio di metastasi ossee nelle neoplasie ER+/HER2- negative, maggiore rischio di metastasi viscerali nei tumori Triplo-negativi, maggiore rischio di metastasi cerebrali nei tumori HER2-positivi). Il trattamento del tumore mammario metastatico si prefigge di prolungare la progressione di malattia, la sopravvivenza globale, di ritardare la comparsa dei sintomi e di migliorare la qualità di vita. La scelta della terapia sistemica tiene conto in primis delle caratteristiche biologiche di malattia, in particolare dello stato dei recettori ormonali e di HER2.



Note Esplicative:

1. Pertuzumab è indicato in associazione a Trastuzumab e taxano non trattate per la malattia metastatica. Il registro di monitoraggio AIFA è stato chiuso nel 2021, rimane attivo solo quello per la malattia adiuvante.

2. Indicazioni AIFA: Il Trastuzumab emtasine (T-DM1), in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione.

3. In pazienti selezionati, con carcinoma mammario HER2+/ER+ laddove un trattamento chemioterapico sia controindicato, il trattamento con AI + terapia anti-HER2 può essere un'alternativa alla chemioterapia. Si segnala tuttavia che non esistono studi di confronto con chemioterapia + terapia anti-HER2.

Linee terapeutiche superiori alla III sono possibili in base delle condizioni cliniche della paziente e alla presenza di opzioni ragionevoli considerando il rapporto tossicità/efficacia. Di recente due nuovi farmaci anti-HER2 hanno ricevuto da EMA-AIFA le seguenti indicazioni:

- Tucatinib in associazione a trastuzumab e capecitabina per il trattamento di pazienti affetti da cancro della mammella localmente avanzato o metastatico HER2-positivo che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2).
- Trastuzumab deruxtecan in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto una/due linee di trattamento.

4. Nel carcinoma mammario metastatico HER-2: negativo, RO negativi con mutazione germline di BRCA 1/2, attualmente in Italia sono disponibili gli agenti PARP-inibitori Olaparib e Talazoparib. In particolare, Olaparib è stato autorizzato da AIFA (Determina n. DG/1265/2020 del 03/12/2020, Gazzetta Ufficiale serie generale n.308 del 12/12/2020) in pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico, HER2-negativo, con mutazione germline di BRCA 1/2, precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano nel setting (neo)adiuvante o metastatico.

5. L'indicazione rimborsata è la seguente: Olaparib è indicato, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella, localmente avanzato o metastatico, HER-2:negativo, HR-negativo e con mutazioni della linea germinale BRCA1/2. I pazienti devono essere stati precedentemente trattati con un'antraciclina e un taxano e con platino nel setting (neo)adiuvante o metastatico, a meno che i pazienti fossero stati non eleggibili per questi trattamenti. Talazoparib è attualmente utilizzabile in Italia (dal 9-10-2019) nell'ambito di un programma ad uso compassionevole in pazienti con carcinoma mammario metastatico.

6. Atezolizumab, da associare a Nab-paclitaxel, è autorizzato da AIFA (Determina n. DG 757/2020 del 14/07/2020; Gazzetta Ufficiale serie generale n.188 del 28/07/2020) per i pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico, non sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica, i cui tumori presentino espressione di PD-L1 \geq 1%.

7. Nel carcinoma mammario metastatico HER-2: negativo RO positivi la prima linea è inibitore dell'aromatasi/fulvestrant+inibitore delle cicline.



ALLEGATI

Classificazione rischio eredo-familiare

Percorso per la classificazione del rischio eredo-familiare

